FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tanonalla 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tanonalla 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tanonalla 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tanonalla 30 mg/15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tanonalla 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tanonalla 5 mg/2,5 mg
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalente a 4,5 mg de oxicodona) y 2,5 mg de hidrocloruro de naloxona (como 2,74 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato, equivalente a 2,25 mg de naloxona).

Tanonalla 10 mg/5 mg
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalente a 9 mg de oxicodona) y 5 mg de hidrocloruro de naloxona (como 5,45 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato, equivalente a 4,5 mg de naloxona).

Tanonalla 20 mg/10 mg
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalente a 18 mg de oxicodona) y 10 mg de hidrocloruro de naloxona (como 10,9 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato, equivalente a 9 mg de naloxona).

Tanonalla 30 mg/15 mg
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 30 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalente a 27 mg de oxicodona) y 15 mg de hidrocloruro de naloxona (como 16,35 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato, equivalente a 13,5 mg de naloxona).

Tanonalla 40 mg/20 mg
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de hidrocloruro de oxicodona (equivalente a 36 mg de oxicodona) y 20 mg de hidrocloruro de naloxona (como 21,8 mg de hidrocloruro de naloxona dihidrato, equivalente a 18 mg de naloxona).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Tanonalla 5 mg/2,5 mg
Comprimido de liberación prolongada blanco, redondo, biconvexo con un diámetro de 4,7 mm y un grosor de 2,9 a 3,9 mm.

Tanonalla 10 mg/5 mg

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Comprimido de liberación prolongada rosa, oblongo, biconvexo con ranuras en ambos lados, con un largo de 10,2 mm, ancho de 4,7 mm y un grosor de 3,0 a 4,0 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Tanonalla 20 mg/10 mg
Comprimido de liberación prolongada blanco, oblongo, biconvexo con ranuras en ambos lados, con un largo de 11,2 mm, ancho de 5,2 mm y un grosor de 3,3 a 4,3 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Tanonalla 30 mg/15 mg
Comprimido de liberación prolongada amarillo, oblongo, biconvexo, con ranuras en ambos lados, con un largo de 12,2 mm, ancho de 5,7 mm y un grosor de 3,3 a 4,3 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Tanonalla 40 mg/20 mg
Comprimido de liberación prolongada rosa, oblongo, biconvexo con ranuras en ambos lados, con un largo de 14,2 mm, ancho de 6,7 mm y un grosor de 3,6 a 4,6 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dolor intenso, que solo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides.

El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de oxicodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.

Tanonalla está indicado en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Analgesia
La eficacia analgésica de Tanonalla es equivalente a la de las formulaciones de hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Salvo que se prescriba de otro modo, Tanonalla se debe administrar de la forma siguiente:

Adultos
La dosis inicial habitual para un paciente no tratado previamente con opioides es de 10 mg/5 mg de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona cada 12 horas.

Los pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con opioides podrán iniciar el tratamiento recibiendo dosis mayores de Tanonalla en función de su experiencia previa con opioides.

Tanonalla 5 mg/2,5 mg se propone como dosis para titulación cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajustar la dosis de forma individual.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis diaria máxima de Tanonalla es de 160 mg de hidrocloruro de oxicodona y de 80 mg de hidrocloruro de naloxona. La dosis diaria máxima se reserva a pacientes que previamente han sido mantenidos con una dosis estable y que requieren un aumento de la dosis. En caso de que se considere necesario un aumento de la dosis, se debe prestar especial atención a los pacientes con la función renal comprometida y a pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes que requieran dosis mayores, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar oxicodona hidrocloruro de liberación prolongada de forma adicional, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de oxicodona hidrocloruro de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administra de forma adicional hidrocloruro de oxicodona, puede verse modificado el efecto beneficioso de hidrocloruro de naloxona sobre la función intestinal.

Si se suspende el tratamiento con oxicodona/naloxona y se empieza a recibir otro opioide, puede producirse un empeoramiento de la función intestinal.

Algunos pacientes que reciben estos comprimidos de liberación prolongada siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para los episodios de dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de “rescate”. Tanonalla es una formulación de liberación prolongada, y por tanto no está diseñada para el tratamiento del dolor irruptivo. Para el tratamiento del dolor irruptivo, una sola dosis de “medicación de rescate” consistirá en aproximadamente una sexta parte de la dosis diaria equivalente de hidrocloruro de oxicodona. La necesidad de más de dos dosis de “rescate” al día suele ser indicación de necesidad de aumento de la dosis de Tanonalla. Este ajuste debe hacerse cada 1 ó 2 días en etapas de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario, de 10 mg/5 mg de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona, hasta alcanzar una dosis estable. El objetivo es establecer una dosis específica para el paciente, administrada dos veces al día, que mantenga una analgesia adecuada con la menor dosis de rescate posible, mientras se necesite tratamiento analgésico.

Tanonalla se administra dos veces al día a una determinada dosis de acuerdo a una pauta de administración fija. Aunque la administración simétrica (la misma dosis por las mañanas que por las noches) en un esquema de tiempo fijo (cada 12 horas) es apropiada para la mayoría de los pacientes, algunos pacientes, dependiendo de la situación individual del dolor, pueden beneficiarse de una administración asimétrica, adaptada a su tipo de dolor. En general se elegirá la dosis analgésica mínima eficaz.

Si se trata de un dolor de origen no maligno, la administración de dosis diarias de hasta 40 mg/20 mg de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores.

Para dosis no administrables con alguna de estas presentaciones, están disponibles otras presentaciones de este medicamento.

Pacientes de edad avanzada
La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente, como en los adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática
En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hepática aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona. Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona (ver sección 5.2). La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática todavía no se conoce. Tanonalla debe administrarse con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.4). Tanonalla está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal
En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia renal aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxicodona y de naloxona (ver sección 5.2). Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxicodona. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia renal todavía no se conoce. Tanonalla se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tanonalla en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Duración del tratamiento
Estos comprimidos no deben administrarse durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera necesario un tratamiento analgésico prolongado por la naturaleza y la intensidad de la enfermedad, es necesario realizar un minucioso control periódico para establecer si el paciente requiere más tratamiento y en qué medida lo necesita.

Cuando el paciente ya no requiere tratamiento con opioides, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para reducir el riesgo de un síndrome de retirada. (ver sección 4.4).

Forma de administración
Via oral.

Estos comprimidos de liberación prolongada se administran dos veces al día a la dosis establecida, con una pauta fija de administración.

Los comprimidos de liberación prolongada se pueden tomar con o sin alimentos.

Tanonalla se puede dividir en dosis iguales. Tanonalla debe tragarse entero con suficiente líquido y no se debe romper, masticar ni triturar (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Depresión respiratoria grave, con hipoxia y/o hipercapnia.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Cor pulmonale.
- Asma bronquial grave.
- Íleo paralítico no inducido por opioides.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depresión respiratoria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El principal riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria. Hay que tener precaución cuando se administra oxicodona/naloxona a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con íleo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, pacientes con apnea del sueño, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), psicosis tóxica, colelitiasis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares pre-existentes, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones. Se debe advertir precaución en los pacientes que reciben IMAO o depresores del SNC.

Trastornos de la respiración relacionados con el sueño

Este medicamento puede causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar la posibilidad de disminuir la dosis total de opioides.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de oxicodona/naloxona y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados, puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes donde no es posible otras opciones de tratamiento alternativo. Si se toma la decisión de prescribir oxicodona/naloxona concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben estar bajo estrecho seguimiento para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática o renal

Se debe tener también precaución al administrar oxicodona/naloxona a pacientes con insuficiencia hepática o renal leve. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave, es particularmente necesaria una vigilancia médica estricta.

Diarrea

Se puede considerar que un posible efecto de naloxona es la diarrea.

Períodos prolongados

En pacientes tratados con dosis elevadas de opioides durante períodos prolongados, el cambio a oxicodona/naloxona puede provocar síntomas de abstinencia inicialmente. Estos pacientes pueden necesitar atención específica.

Tanonalla no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia.

Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto analgésico deseado. La administración crónica de oxicodona/naloxona puede producir dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento con oxicodona/naloxona, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia (ver sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dependencia psicológica (adicción)
Existe la posibilidad de experimentar dependencia psicológica (adicción) a los analgésicos opioides incluyendo oxicodona/naloxona. Oxicodona/naloxona debe utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de drogas. El perfil del abuso de oxicodona sola es similar al de otros agonistas opioides potentes.

Tanonalla 5 mg/2,5 mg
Para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, los comprimidos no se deben dividir, romper, masticar ni triturar. Dividir, romper, masticar o triturar los comprimidos de liberación prolongada para su ingestión, conduce a una liberación más rápida de los principios activos pudiéndose absorber una dosis de oxicodona potencialmente mortal (ver sección 4.9).

Tanonalla 10 mg/5 mg
Tanonalla 20 mg/10 mg
Tanonalla 30 mg/15 mg
Tanonalla 40 mg/20 mg
El comprimido se puede dividir en partes iguales, sin embargo, para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, los comprimidos no se deben romper, masticar ni triturar. Romper, masticar o triturar los comprimidos de liberación prolongada para su ingestión, conduce a una liberación más rápida de los principios activos pudiéndose absorber una dosis de oxicodona potencialmente mortal (ver sección 4.9).

La matriz vacía del comprimido de liberación prolongada puede ser visible en las heces.

Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino se deben abstener de conducir y manejar maquinaria. Por otra parte, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Debido a los posibles efectos aditivos, se debe tener especial precaución cuando los pacientes están tomando otros medicamentos sedantes en combinación con oxicodona/naloxona (ver sección 4.5 y 4.7).

Alcohol
El uso concomitante de Tanonalla y alcohol puede aumentar la reacciones adversas de Tanonalla; se debe evitar el uso concomitante.

Población pediátrica
No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de oxicodona/naloxona en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda su utilización en niños y adolescentes menores de 18 años.

Cáncer
No se dispone de experiencia clínica en pacientes con cáncer asociado a carcinomatosis peritoneal o con síndrome suboclusivo en estadios avanzados de cánceres digestivos y pélvicos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar oxicodona/naloxona en esta población.

Cirugía
No se recomienda administrar oxicodona/naloxona en el pre-operatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a la cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento con oxicodona/naloxona después de una intervención quirúrgica depende del tipo y la magnitud de la intervención, del procedimiento anestésico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

elegido, de los demás medicamentos que reciba el paciente y de su estado concreto, por lo que es necesaria una minuciosa evaluación del riesgo y el beneficio en cada paciente.

Abuso
Se desaconseja totalmente cualquier abuso de Tanonalla por personas drogodependientes.

Si personas con dependencia a agonistas opioides como la heroína, la morfina o la metadona realizan mal uso de oxicodona/naloxona por vía parenteral, intranasal u oral, cabe esperar que se produzcan intensos síntomas de abstinencia (por la característica antagonista del receptor de opioides de naloxona) o que aumenten los síntomas de abstinencia ya presentes (ver sección 4.9).

Estos comprimidos están previstos para su empleo solo por vía oral. Si se administran inyecciones parenterales abusivas de los componentes del comprimido de liberación prolongada (sobre todo el talco), cabe esperar que produzcan necrosis tisular local y granulomas pulmonares u otros efectos adversos graves y potencialmente mortales.

Sistema endocrino
Los opioides tales como oxicodona, pueden influir en los ejes del hipotálamo-pituitario-adrenal o en el eje gonadal. Algunos cambios que se han observado inluyen un incremento de la prolactina sérica y un descenso de cortisol y testosterona en pplasma. Los síntomas clínicos pueden manifestarse a causa de estos cambios hormonales.

Dopaje
El uso de Tanonalla puede dar resultados positivos en los controles de dopaje. El uso de Tanonalla como agente dopante puede poner en peligro la salud.

Tanonalla contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de liberación prolongada; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:
La administración concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados, incrementan el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo sobre el SNC. La dosis y duración del uso concomitante debe ser limitada (ver sección 4.4).

Las sustancias que deprimen el SNC incluyen, aunque no se limitan a: otros opioides, gabapentinoides como la pregabalina, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluidas benzodiazepinas), antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos y antieméticos.

El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de Tanonalla, se debe evitar el uso concomitante.

La administración concomitante de oxicodona con fármacos serotoninérgicos, tales como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), puede provocar toxicidad por serotonina. Los síntomas de toxicidad por serotonina pueden ser alteraciones del estado mental (p. ej., agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad neurovegetativa (p. ej., taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (p. ej., hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La oxicodona se debe utilizar con precaución y es posible que haya que reducir la dosis en pacientes que utilizan estos medicamentos.

En personas tratadas concomitantemente con oxicodona y anticoagulantes cumarínicos, se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (CIN o valor de Quick) en ambos sentidos.

Oxicodona se metaboliza principalmente siguiendo la ruta del CYP3A4 y parcialmente siguiendo la ruta del CYP2D6 (ver sección 5.2). Las actividades de estas vías metabólicas pueden ser inhibidas o inducidas por varios medicamentos administrados concomitantemente o por elementos de la dieta. De acuerdo a esto puede ser necesario un ajuste de las dosis de Tanonalla.

Inhibidores del CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (p. ej.: claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (p. ej.: ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (p. ej.: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidina y zumo de pomelo pueden causar un descenso del aclaramiento de oxicodona que puede producir un aumento de las concentraciones de oxicodona en plasma. Puede ser necesario una reducción de la dosis de Tanonalla y por lo tanto un ajuste de la dosis.

Inductores del CYP3A4, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan, pueden inducir el metabolismo de oxicodona y provocar un aumento del aclaramiento de la sustancia activa, dando como resultado un descenso de las concentraciones de oxicodona en plasma. Se aconseja utilizarlo con precaución y también puede ser necesaria una titulación adicional para alcanzar un nivel adecuado de control del dolor.

Teóricamente, los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6, como paroxetina, fluoxetina y quinidina, pueden causar descenso del aclaramiento de oxicodona, lo cual puede producir un incremento de las concentraciones de oxicodona en plasma. La administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tuvo un efecto insignificante en la eliminación de oxicodona y tampoco tuvo influencia en los efectos farmacodinámicos de oxicodona.

Los estudios sobre metabolismo *in vitro* indican que no cabe esperar que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre oxicodona y naloxona. La probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre paracetamol, ácido acetilsalicílico o naltrexona y la combinación de oxicodona y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre la utilización de oxicodona/naloxona en mujeres embarazadas y durante el parto. Los escasos datos sobre el uso de oxicodona durante el embarazo en seres humanos no ponen de manifiesto que aumente el riesgo de anomalías congénitas. No se dispone de datos clínicos suficientes sobre embarazos expuestos a naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a naloxona tras el uso de Tanonalla es relativamente baja (ver sección 5.2).

Oxicodona y naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios sobre la combinación de oxicodona y naloxona en animales (ver sección 5.3). En los estudios realizados en animales a los que se administró oxicodona o naloxona por separado no han puesto de manifiesto efectos teratógenos ni embriotóxicos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración prolongada de oxicodona durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se administra durante el parto, oxicodona puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Tananolla sólo se utilizará en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido.

Lactancia

Oxicodona pasa a la leche materna. La proporción entre la concentración de oxicodona en leche y plasma es de 3,4:1, por lo que se pueden producir efectos en el lactante. No se conoce si naloxona pasa a la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sistémicas de naloxona que se alcanzan tras el uso de Tanonalla son muy bajas (ver sección 5.2).

No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples de Tanonalla.

Se suspenderá la lactancia durante el tratamiento con Tanonalla.

Fertilidad

No se dispone de datos referentes a fertilidad.

Embarazo

No hay datos clínicos suficientes sobre la utilización de oxicodona/naloxona en mujeres embarazadas y durante el parto. Los escasos datos clínicos sobre el uso de oxicodona durante el embarazo en seres humanos no ponen de manifiesto que aumente el riesgo de anomalías congénitas. No se dispone de datos clínicos suficientes sobre embarazos expuestos a naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a naloxona tras el uso de Tanonalla es relativamente baja (ver sección 5.2).
Oxicodona y naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios sobre la combinación de oxicodona y naloxona en animales (ver sección 5.3). En los estudios realizados en animales a los que se administró oxicodona o naloxona por separado no han puesto de manifiesto efectos teratógenos ni embriotóxicos.

La administración prolongada de oxicodona durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se administra durante el parto, oxicodona puede causar depresión respiratoria en el recién nacido.

Tananolla sólo se utilizará en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de oxicodona/naloxona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Esto es particularmente probable al inicio del tratamiento con Tanonalla, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos depresores del SNC.

Los pacientes estabilizados con una dosis específica no se verán limitados necesariamente. Por lo tanto, los pacientes deben consultar con su médico si se les permite conducir o utilizar máquinas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los pacientes en tratamiento con Tanonalla y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben ser informados de abstenerse de conducir o realizar actividades en las que una menor capacidad de atención puede ponerles a ellos o a otros en riesgo de sufrir lesiones graves o muerte (p. ej.: máquinas en funcionamiento) hasta que se hayan resuelto tanto los episodios recurrentes como la somnolencia (ver sección 4.4 y 4.5).

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes frecuencias sirven de base para evaluar las reacciones adversas:
Muy frecuentes ((≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)
No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas en el tratamiento del dolor

Sistema MedDRA de clasificación	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Reducción o pérdida del apetito			
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Pensamiento anómalo, ansiedad, confusión, depresión, reducción de la líbido, nerviosismo, inquietud	Dependencia al medicamento	Euforia, alucinaciones, pesadillas, agresión
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea, somnolencia	Convulsiones[1], trastorno de la atención, disgeusia, trastorno del habla, síncope, temblor, letargia		Parestesia, sedación, síndrome de apnea central del sueño
Trastornos oculares		Problemas visuales		
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo			
Trastornos cardíacos		Angina de pecho[2], palpitaciones	Taquicardia	
Trastornos vasculares	Rubor	Descenso de la presión arterial, aumento de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, rinorrea, tos	Bostezos	Depresión respiratoria

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, vómitos, náuseas, flatulencia	Distensión abdominal	Trastornos dentales	Eructos
Trastornos hepatobiliares		Elevación de las enzimas hepáticas, cólico biliar		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, reacción cutánea, hiperhidrosis			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias		
Trastornos renales y urinarios		Micción imperiosa		Retención de orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga	Síndrome de abstinencia al fármaco, dolor torácico, escalofríos, malestar, dolor, edema periférico, sed		
Exploraciones complementarias		Disminución de peso	Aumento de peso	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesiones por accidentes		

[1]particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones
[2]particularmente en pacientes con antedecedentes de enfermedad coronaria

<u>Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo hidrocloruro de oxicodona:</u>
Debido a sus propiedades farmacológicas, hidrocloruro de oxicodona puede producir depresión respiratoria, miosis, espasmo bronquial y espasmos de músculos no estriados, así como supresión del reflejo de la tos.

Sistema MedDRA de clasificación	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Infecciones e infestaciones			Herpes simple	
Trastornos del sistema inmunológico				Respuestas anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos	Alteración del estado de ánimo y	Agitación, trastornos de la		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	cambio de personalidad, disminución de la actividad, hiperactividad psicomotora	percepción (p. ej.., desrealización), dependencia farmacológica		
Trastornos del sistema nervioso		Dificultad para concentrarse, migraña, hipertonía, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, coordinación anómala		Hiperalgesia
Trastornos del oído y del laberinto		Deterioro de la audición		
Trastornos vasculares		Vasodilatación		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinicos		Disfonía		
Trastornos gastrointestinales	Hipo	Disfagia, íleo úlcera bucal, estomatitis	Melena, hemorragia gingival	Caries dental
Trastornos hepatobiliares				Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sequedad de la piel	Urticaria	
Trastornos renales y urinarios	Disuria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hipogonadismo		Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema, tolerancia al medicamento		Síndrome de retirada neonatal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas de intoxicación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de oxicodona/naloxona puede ponerse de manifiesto bien por síntomas producidos por oxicodona (agonista del receptor de opioides) o por naloxona (antagonista del receptor de opioides).

Los síntomas de la sobredosis por oxicodona son miosis, depresión respiratoria, somnolencia que evoluciona a estupor, flacidez de la musculatura esquelética, bradicardia e hipotensión. En casos más graves se puede producir coma, edema pulmonar no cardiogénico e insuficiencia circulatoria, que pueden conducir a la muerte del paciente.

Es improbable que la sobredosis de naloxona sola produzca síntomas.

Tratamiento de la intoxicación
El tratamiento del síndrome de abstinencia por sobredosis de naloxona debe ser sintomático, manteniendo al paciente en estricta observación.

Los síntomas clínicos indicativos de sobredosis de oxicodona pueden tratarse mediante la administración de antagonistas de opioides (p. ej.: hidrocloruro de naloxona de 0,4 a 2 mg por vía intravenosa). Se debe repetir la administración cada 2 ó 3 minutos, en función de las necesidades clínicas. También se puede administrar una infusión de 2 mg de hidrocloruro de naloxona en 500 ml de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5% (0,004 mg/ml de naloxona). La velocidad de la perfusión se adaptará a las dosis en bolo administradas previamente y a la respuesta del paciente.

Hay que considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico.

Se utilizarán las medidas de soporte (ventilación artificial, oxígeno, vasopresores e infusiones de líquidos) que se consideren necesarias para combatir el shock circulatorio que acompaña a la sobredosis. Puede ser necesario un masaje cardíaco o la desfibrilación en caso de parada cardíaca o de arritmia. Si es necesario, se utilizará ventilación asistida. Se mantendrá el metabolismo de los líquidos y de los electrólitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; Opioides; Alcaloides naturales del opio Código ATC: N02AA55

Mecanismo de acción
Oxicodona y naloxona tienen afinidad por los receptores opioides kappa, mu y delta del encéfalo, la médula espinal y órganos periféricos (p. ej.: el intestino). En estos receptores, oxicodona actúa como agonista del receptor opioide y afecta al alivio del dolor uniéndose a los receptores opioides endógenos del SNC. Por el contrario, naloxona es un antagonista puro que actúa sobre todos los tipos de receptores opioides.

Efectos farmacodinámicos
Debido al pronunciado metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad de naloxona tras su administración oral es < 3%, por lo que resulta improbable que tenga un efecto sistémico clínicamente relevante. Debido al efecto del antagonismo competitivo local por el receptor opioide que ejerce naloxona sobre oxicodona en el intestino, naloxona reduce los trastornos de la función intestinal habituales del tratamiento con opioides.

Eficacia clínica y seguridad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para los efectos de los opioides sobre el sistema endocrino, ver sección 4.4.

En los estudios preclínicos se han observado diversos efectos de los opioides naturales sobre componentes del sistema inmunitario. No se conoce la importancia clínica de estas observaciones. No se conoce si los efectos en el sistema inmunitario de oxicodona (opioide semisintético) son similares a los de los opioides naturales.

Analgesia
En un estudio doble ciego, de grupos paralelos y de 12 semanas de duración, en el que participaron 322 pacientes con estreñimiento inducido por opioides, los pacientes que recibieron tratamiento con hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona tuvieron una media de una deposición espontánea completa adicional (sin laxantes) en la última semana de tratamiento, en comparación con los pacientes que siguieron utilizando dosis similares de oxicodona clorhidrato en comprimidos de liberación prolongada ($p < 0,0001$). El uso de laxantes en las cuatro primeras semanas fue significativamente menor en el grupo de oxicodona/naloxona que en el grupo de oxicodona en monoterapia (31% versus 55%, respectivamente, $p < 0,0001$). Se obtuvieron resultados similares en un estudio en el que participaron 265 pacientes no oncológicos, y en el que se compararon dosis diarias de oxicodona hidrolocuro/naloxona hidrolocuro desde 60 mg/30 mg hasta 80 mg/40 mg con oxicodona hidrolocuro en monoterapia y con el mismo intervalo de dosis.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Hidrocloruro de oxicodona
Absorción
La biodisponibilidad absoluta de oxicodona administrada por vía oral es elevada, de hasta el 87%.

Distribución
Una vez absorbida, oxicodona se distribuye por todo el organismo. Se une a las proteínas del plasma en una proporción aproximada de 45%. Oxicodona atraviesa la placenta y se puede detectar en la leche materna.

Biotransformación
Oxicodona se metaboliza en el intestino y el hígado, se convierte en noroxicodona, oximorfona y diversos conjugados glucurónidos. Noroxicodona, oximorfona y noroximorfona se producen a través del sistema del citocromo P450. Quinidina reduce la producción de oximorfona en el ser humano sin afectar sustancialmente a la farmacodinamia de oxicodona. La contribución de los metabolitos al efecto farmacodinámico general es insignificante.

Eliminación
Oxicodona y sus metabolitos se eliminan en la orina y las heces.

Hidrocloruro de naloxona
Absorción
La disponibilidad sistémica de naloxona administrada por vía oral es muy baja (< 3%).

Distribución
Naloxona atraviesa la placenta. No se sabe si naloxona pasa a la leche materna.

Biotransformación y eliminación
La semivida plasmática es de una hora aproximadamente cuando se administra por vía parenteral. La duración de la acción depende de la dosis y de la vía de administración; el efecto es más prolongado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cuando se administra mediante inyección intramuscular que cuando se hace por vía intravenosa. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. Los principales metabolitos son naloxona glucurónido, 6β-naloxol y su glucurónido.

Combinación de hidrocloruro de oxicodona y hidrocloruro de naloxona

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Las características farmacocinéticas de oxicodona/naloxona son equivalentes a las de los comprimidos de hidrocloruro de oxicodona de liberación prolongada que se administran junto con comprimidos de hidrocloruro de naloxona de liberación prolongada.

Todas las dosis de oxicodona/naloxona son intercambiables.

Tras la administración de la dosis máxima de oxicodona/naloxona a sujetos sanos por vía oral, las concentraciones plasmáticas de naloxona son tan bajas que no es posible realizar un análisis farmacocinético. Para realizar un análisis farmacocinético se utiliza naloxona-3-glucurónido como parámetro subrogado, porque su concentración en plasma es suficientemente alta para medirla.

En conjunto, la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima (Cmáx) de oxicodona aumentaron un 16% y un 30% respectivamente, tras un desayuno rico en grasas, en comparación con la toma en ayunas. Se consideró que este hecho carece de relevancia clínica, por lo que los comprimidos de liberación prolongada de oxicodona/naloxona pueden tomarse con o sin alimentos (ver sección 4.2).

En estudios sobre el metabolismo del medicamento realizados *in vitro* se ha observado que es improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes que afecten a oxicodona/naloxona.

Pacientes de edad avanzada

Oxicodona

Como media, el AUC_t de oxicodona aumentó un 118% (IC 90%: 103, 135) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la $C_{máx}$ de oxicodona aumentó un 114% (IC 90%: 102, 127). Como media, la $C_{mín}$ de oxicodona aumentó un 128% (IC 90%: 107, 152).

Naloxona

Como media, el AUC_t de naloxona aumentó un 182% (IC 90%: 123, 270) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la $C_{máx}$ de naloxona aumentó un 173% (IC 90%: 107, 280). Como media, la $C_{mín}$ de naloxona aumentó un 317% (IC 90%: 142, 708).

Naloxona-3-glucurónido

Como media, el AUC_t de naloxona-3-glucurónido aumentó un 128% (IC 90%: 113, 147) en los pacientes de edad avanzada en comparación con voluntarios más jóvenes. Como media, la $C_{máx}$ de naloxona-3-glucurónido aumentó un 127% (IC 90%: 112, 144). Como media, la $C_{mín}$ de naloxona-3- glucurónido aumentó un 125% (IC 90%: 105, 148).

Pacientes con insuficiencia hepática

Oxicodona

Como media, el AUC_{INF} de oxicodona aumentó un 143% (IC 90%: 111, 184) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 319% (IC 90%: 248, 411) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 310% (IC 90%: 241, 398) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $C_{máx}$ de oxicodona aumentó un 120% (IC 90%: 99, 144) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 201% (IC 90%: 166, 242) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 191%

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(IC 90%: 158, 231) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $t_{1/2Z}$ de oxicodona aumentó un 108% (IC 90%: 70, 146) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 176% (IC 90%: 138, 215) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 183% (IC 90%: 145, 221) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos.

Naloxona

Como media, el AUC_t de naloxona aumentó un 411% (IC 90%: 152, 1.112) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 11.518% (IC 90%: 4.259, 31.149) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 10.666% (IC 90%: 3.944, 28.847) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $C_{máx}$ de naloxona aumentó un 193% (IC 90%: 115, 324) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 5.292% (IC 90%: 3.148, 8.896) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 5.252% (IC 90%: 3124, 8.830) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la $t_{1/2Z}$ ni el correspondiente AUC_{INF} de naloxona debido a que los datos disponibles no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de naloxona se basaron en los valores del AUC_t.

Naloxona-3-glucurónido

Como media, el AUC_{INF} de naloxona-3-glucurónido aumentó un 157% (IC 90%: 89, 279) en pacientes con insuficiencia hepática leve, un 128% (IC 90%: 72, 227) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y un 125% (IC 90%: 71, 222) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $C_{máx}$ de naloxona-3-glucurónido aumentó un 141% (IC 90%: 100, 197) en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 118% (IC 90%: 84, 166) en pacientes con insuficiencia hepática moderada, y disminuyó un 98% (IC 90%: 70, 137) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $t_{1/2Z}$ de naloxona-3-glucurónido aumentó un 117% (IC 90%: 72, 161) en pacientes con insuficiencia hepática leve, disminuyó un 77% (IC 90%: 32, 121) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y disminuyó un 94% (IC 90%: 49, 139) en pacientes con insuficiencia hepática grave, en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes con insuficiencia renal

Oxicodona

Como media, el AUC_{INF} de oxicodona aumentó un 153% (IC 90%: 130, 182) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 166% (IC 90%: 140, 196) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 224% (IC 90%: 190, 266) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $C_{máx}$ de oxicodona aumentó un 110% (IC 90%: 94, 129) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 135% (IC 90%: 115, 159) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 167% (IC 90%: 142, 196) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $t_{1/2Z}$ de oxicodona aumentó un 149% en pacientes con insuficiencia renal leve, un 123% en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 142% en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos.

Naloxona

Como media, el AUC_t de naloxona aumentó un 2.850% (IC 90%: 369, 22.042) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 3.910% (IC 90%: 506, 30.243) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 7.612% (IC 90%: 984, 58.871) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $C_{máx}$ de naloxona aumentó un 1.076% (IC 90%: 154, 7.502) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 858% (IC 90%: 123, 5.981) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 1.675% (IC 90%: 240, 11.676) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. No se calcularon la $t_{1/2Z}$ ni el correspondiente AUC_{INF} de naloxona porque los datos no eran suficientes. Por ello, las comparaciones de la biodisponibilidad de naloxona se basaron en los valores

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

del AUC_t. Los cocientes pueden haber resultado influidos por la imposibilidad de caracterizar completamente los perfiles plasmáticos de naloxona en personas sanas.

Naloxona-3-glucurónido
Como media, el AUC_{INF} de naloxona-3-glucurónido aumentó un 220% (IC 90%: 148, 327) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 370% (IC 90%: 249, 550) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 525% (IC 90%: 354, 781) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. Como media, la $C_{máx}$ de naloxona-3-glucurónido aumentó un 148% (IC 90%: 110, 197) en pacientes con insuficiencia renal leve, un 202% (IC 90%: 151, 271) en pacientes con insuficiencia renal moderada y un 239% (IC 90%: 179, 320) en pacientes con insuficiencia renal grave, en comparación con voluntarios sanos. En cuanto a la $t_{1/2Z}$ de naloxona-3-glucurónido, como media la variación entre las personas con insuficiencia renal y las personas sanas no fue significativa.

Abuso
Para no perjudicar las propiedades de liberación prolongada de los comprimidos, Tanonalla no se puede romper, triturar ni masticar, porque ello provoca una rápida liberación de los principios activos.

Sin embargo estos comprimidos se pueden dividir en dosis iguales:
Tanonalla 10 mg/5 mg
Tanonalla 20 mg/10 mg
Tanonalla 30 mg/15 mg
Tanonalla 40 mg/20 mg

Además la velocidad de eliminación de naloxona es más lenta cuando se administra por vía intranasal. Ambas propiedades significan que el abuso de Tanonalla no tendrá el efecto pretendido. En ratas dependientes de oxicodona, la administración de hidrocloruro de oxicodona/hidrocloruro de naloxona por vía intravenosa en una proporción 2:1 produjo síntomas de abstinencia.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos de estudios sobre la toxicidad de la combinación de oxicodona y naloxona para la reproducción.

En los estudios realizados con los componentes individuales se demostró que oxicodona no tiene efecto sobre la fertilidad ni el desarrollo embrionario inicial en ratas de ambos sexos en dosis de hasta 8 mg/kg de peso corporal y que no indujo malformaciones en ratas en dosis de hasta 8 mg/kg ni en conejos en dosis de hasta 125 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, en conejos, cuando se utilizaron fetos individuales en la evaluación estadística, se observó un aumento de las variaciones del desarrollo (aumento de la incidencia en las vértebras presacras 27, pares extra de costillas), relacionado con la dosis. Cuando se llevó a cabo una evaluación estadística de estos parámetros con camadas, sólo aumentó la incidencia de vértebras presacras 27 y sólo en el grupo de 125 mg/kg, una dosis que produjo varios efectos farmacotóxicos en las hembras preñadas. En un estudio sobre el desarrollo pre y posnatal en ratas F1 tratadas con 6 mg/kg/día, estos animales presentaron un peso corporal menor que el de las ratas control, las cuales redujeron el peso materno y la ingestión de alimentos (NOAEL 2 mg/kg de peso corporal). No hubo efectos sobre los parámetros de desarrollo físico, reflexológico y sensorial ni sobre los índices conductuales ni reproductivos. En los estudios convencionales sobre la toxicidad reproductiva con naloxona administrada por vía oral se demuestra que una dosis elevada no fue teratogénica ni embriotóxica/fetotóxica, y que no afectó al desarrollo perinatal/postnatal. En dosis muy elevadas (800 mg/kg/día), naloxona produjo un aumento de la cifra de crías muertas en el período inmediatamente posterior al parto, en dosis que

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

produjeron toxicidad materna significativa (p. ej.: pérdida de peso, convulsiones). Sin embargo, en las crías que sobrevivieron no se observaron efectos en el desarrollo ni en el comportamiento.

No se han realizados estudios de carcinogenicidad a largo plazo con la combinación de oxicodona/naloxona ni con oxicodona sola. En cuanto a naloxona oral, se llevó a cabo un estudio de carcinogenicidad durante 24 meses en ratas tratadas con dosis de hasta 100 mg/kg/día. Los resultados indican que, en estas condiciones, naloxona no es carcinogénica.

Oxicodona y naloxona por separado tienen potencial clastogénico en estudios *in vitro*. Sin embargo, en condiciones *in vivo* no se han observado efectos similares, ni siquiera en dosis tóxicas. Los resultados indican que se puede descartar con la certeza suficiente que oxicodona/naloxona suponga un riesgo mutágeno para los seres humanos en las concentraciones terapéuticas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Acetato de polivinilo
Povidona K30
Laurilsulfato de sodio
Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Esterato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:
Tanonalla 5 mg/2,5 mg y Tanonalla 20/10 mg
Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco

Tanonalla 10 mg/5 mg y Tanonalla 40 mg/20 mg
Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)

Tanonalla 30 mg/15 mg
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster: 3 años.

Frascos: 3 años.
Caducidad tras la primera apertura del frasco: 3 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster:
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Frascos:
No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster por presión de Aluminio/PVC/PE/PVDC perforado unidosis resistente a prueba de niños.
Blíster pelable de Aluminio/PVC/PE/PVDC perforado unidosis resistente a prueba de niños.
Blister resistente a prueba de niños de Aluminio/PVC/PE/PVDC.

Frasco:
Frasco de HDPE con tapón de rosca anti-manipulación resistente a prueba de niños.

Tamaños de envase
Blíster unidosis: 10x1 (envase hospitalario), 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 98x1, 100 comprimidos de liberación prolongada.

Blíster: 28, 56 y 84 comprimidos de liberación prolongada

Frascos: 50 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará con arreglo a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tanonalla 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 81129
Tanonalla 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 81130
Tanonalla 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 81131
Tanonalla 30 mg/15 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 86060
Tanonalla 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 81132

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:
Tanonalla 5/2,5 mg; 10/5 mg; 20/10 mg y 40/20 mg: 13/02/2017.
Tanonalla 30/15 mg: 01/07/2021

Fecha de la última renovación:
Tanonalla 5/2,5 mg; 10/5 mg; 20/10 mg y 40/20 mg: 15/09/2020.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios