



Oxycontin®
10 mg cloridrato de oxicodona

OXYCONTIN®
cloridrato de oxicodona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação controlada.

Oxycontin® 10 mg, 20 mg e 40 mg. Embalagens com 12 e 30 comprimidos revestidos de liberação controlada.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

OXYCONTIN® 10 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 10mg contém:

Cloridrato de oxicodona10,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato de magnésio e opadry branco.

OXYCONTIN® 20 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 20mg contém:

Cloridrato de oxicodona20,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato demagnésio e opadry rosa.

OXYCONTIN® 40 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 40mg contém:

Cloridrato de oxicodona40,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato de magnésio e Opadry amarelo.

INFORMAÇÕES PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OXYCONTIN® é indicado no tratamento de dores moderadas a severas, quando é necessária a administração contínua de um analgésico, 24 horas por dia, por período de tempo prolongado. Os médicos deverão individualizar o tratamento de cada paciente para fazer parte de um plano adequado de manejo da dor, iniciando a terapia com oxicodona depois da utilização de analgésicos não opióides, tais como antiinflamatórios não esteróides, e acetaminofeno.

Somente é indicado para uso pós-operatório se o paciente tiver recebido a droga antes do procedimento cirúrgico, ou quando se prevê que a dor pós-operatória será moderada a severa e perdurará por período de tempo prolongado.

Não deverá ser utilizado como analgésico condicionado à dor (não se destina à administração pelo regime de “se necessário”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quatro estudos duplo cegos em dor oncológica compararam o uso de OXYCONTIN® comprimidos administrados a cada 12 horas, com cloridrato de oxicodona de liberação imediata administrada quatro vezes ao dia. Dois destes estudos^{1,2} utilizaram o modelo grupo paralelo e dois utilizaram investigações cruzadas^{3,4}.

O primeiro estudo¹ envolveu 111 pacientes e avaliou a eficácia comparativa, segurança e aceitabilidade de OXYCONTIN® comprimidos (n = 57) e comprimidos de oxicodona de liberação imediata (n = 54), cada um em dose diária fixa total de 60 mg de oxicodona, não sendo permitido uso de analgésico suplementar ou titulação de dose. As medidas primárias da eficácia da intensidade média da dor e da aceitabilidade da terapia não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para qualquer dia do estudo. A análise farmacocinética/farmacodinâmica mostrou que concentrações elevadas de oxicodona estavam geralmente associadas a taxas médias de intensidade de dor mais baixas, apoiando a sensibilidade do ensaio e a relação entre magnitude da concentração de oxicodona no plasma e os efeitos analgésicos.

O segundo estudo grupo paralelo² avaliou a eficácia de oxicodona em 164 pacientes com dor oncológica de moderada a grande intensidade, com 81 pacientes randomizado para OXYCONTIN® e 83 para oxicodona de liberação imediata. Os resultados não mostraram diferenças clinicamente estatísticas significativas entre os grupos de tratamento para valores de intensidade média diária da dor e aceitabilidade, não havendo diferença estatística entre os grupos quanto intensidade da dor em função da hora do dia. A média de intensidade da dor em 5 dias foi leve em ambos os grupos, correspondendo a 102% da eficácia relativa para OXYCONTIN® comparado com oxicodona de liberação imediata, com 95% de confiança de 89% a 118%.

O terceiro estudo³ foi a comparação dose-repetida, duplo-cega, randomizada, cruzada em dois períodos, multicêntrica, entre OXYCONTIN® comprimidos e oxicodona de liberação imediata, consistindo de 1) estimativa da eficácia do controle da dor sobre a duração dos intervalos de dose, 2)

desenvolvimento de um perfil farmacocinético/farmacodinâmico, e 3) exame da relação entre concentração plasmática de oxicodona em estado de equilíbrio e efeitos da droga. Em mais de 91% dos pacientes tratados com OXYCONTIN® obtiveram controle da dor dentro de 1,6 dias. Durante a fase duplo cega, os pacientes continuaram estabilizados em níveis leves de intensidade da dor, sem diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. Concluindo, tanto OXYCONTIN® comprimidos quanto oxicodona de liberação imediata foram eficazes nos intervalos de dose e mostraram diferentes perfis farmacocinéticos e efeitos de droga comparáveis.

O quarto estudo⁴ foi ensaio de centro único randomizado, duplo cego e cruzado em dois períodos, comparando a eficácia de OXYCONTIN® comprimidos com comprimidos de oxicodona de liberação imediata final do período da dosagem. Cada período do estudo durou 3 a 7 dias, sem intervalo de pausa entre os tratamentos. A aceitabilidade da terapia foi avaliada como “boa” por 60% dos pacientes com OXYCONTIN® e 63% dos pacientes com oxicodona de liberação imediata. A fase duplo cego deste estudo apóia os estudos prévios que mostravam eficácia analgésica equivalente de OXYCONTIN® e oxicodona de liberação imediata.

Estudo dose-resposta multicêntrico⁵, duplo cego, randomizado, placebo controlado, grupo paralelo, dose repetida, em pacientes entre 32 e 90 anos (média de 62 anos de idade) com osteoartrite crônica, envolveu 133 pacientes, dos quais 44 foram randomizados para tratamento com OXYCONTIN® comprimidos de 10 mg a cada 12 horas ou OXYCONTIN® comprimidos de 20 mg (2 x 10 mg) a cada 12 horas por 14 dias. Os 45 pacientes remanescentes receberam placebo a cada 12 horas pelo mesmo período. Não foram permitidos titulação de dose ou analgésico suplementar. Os resultados demonstraram clara relação dose resposta para a redução da intensidade da dor. A análise de regressão mostrou correlações inversas significativas ($P < 0,05$) entre a concentração plasmática de oxicodona e intensidade de dor (medidas através de escala CAT e VAS) e efeitos de droga.

Estudo dose repetida, randomizado, cruzado em dois períodos, multicêntrico⁶, duplo cego, comparou perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos de OXYCONTIN® comprimidos e de comprimidos de oxicodona de liberação imediata, envolvendo 57 adultos com dor lombar crônica estável, randomizados a uma fase de titulação aberta e tomando OXYCONTIN® a cada 12 horas ou oxicodona de liberação imediata. Dos 57 pacientes envolvidos, 47 (82%) completaram com sucesso a fase de titulação aberta dentro de 4 dias, e 44 pacientes completaram a fase duplo cego do estudo. Daqueles que se submeteram a titulação, 87% dos pacientes tratados com OXYCONTIN® atingiram controle estável da dor em média de 2,5 dias e mais de 96% dos tratados com oxicodona de liberação imediata atingiram este estado numa média de 3 dias. Diferenças de tratamento estatisticamente significativas ($P < 0,05$) foram observadas entre as concentrações plasmáticas de OXYCONTIN® e oxicodona de liberação imediata em 0, 1, 3 a 4, 5 e 6 horas pós dosagem. Relações estatisticamente significativas foram encontradas entre a concentração plasmática de oxicodona e os efeitos de droga MSDEQ. Observou-se também uma significativa relação inversa entre concentração plasmática de oxicodona e intensidade da dor.

A neuralgia pós-herpética foi utilizada como modelo para estudo⁷ da eficácia e segurança de OXYCONTIN® comprimidos na dor neuropática. Estudo randomizado, duplo cego, cruzado, avaliando doentes com neuralgia pós-herpética com dor de intensidade no mínimo moderada, comparou OXYCONTIN® 10 mg a cada 12 horas ou placebo, cada um administrado durante 4 semanas. Houve aumento da dose semanalmente até o máximo de 30 mg a cada 12 horas, e a avaliação da intensidade e alívio da dor foi diária. Dos 50 pacientes envolvidos, 38 (idades 70 ± 11 anos) completaram ambos os períodos duplos cegos. Comparado ao placebo, OXYCONTIN® mostrou valores superiores para alívio da dor, eficácia clínica e incapacidade (eficácia clínica placebo = $0,7 \pm 1,0$; OXYCONTIN® $1,7 \pm 1,1$; valor-P 0,0001).

¹ Parris WCV, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. Therapeutic evaluation of controlled-release oxycodone (OXYCONTIN) tablets in the treatment of chronic cancer pain: a double-blind study. Int Assoc for the Study of pain, 8th World Congress on Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 20, #59 [abstract]; and Data on File (1), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

² Kaplan R, Parris WCV, Citron ML, et al. Comparison of controlled release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain, a double-blind study. Int Assoc for the Study of pain, 8th World Congress on Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 20, #58 [abstract]; and Data on File (m), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

³ Data on File (e), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁴ Data on File (q), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁵ Roth S, Burch F, Fleischmann R, et al. The effect of controlled-release (CR) oxycodone on pain intensity and activities in patients with pain secondary to osteoarthritis. Am Pain Soc Program Book 1995; A-147, #95884 [abstract]; and Data on File (a), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁶ Fleischmann R, Iwan T, Kaiko R, et al. Chronic low back pain (LBP) treatment with controlled-release (CR) and immediate-release (IR) oxycodone. Int Assoc for the Study of Pain, 8th World Congress of Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 493, #184 [abstract]; and Data on File (f), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁷ Watson CPN, Babul N. Placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of controlled-release oxycodone in postherpetic neuralgia. Int Assoc for the Study of Pain, 8th World Congress of Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 277, #195 [abstract].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Estudos realizados em voluntários normais e pacientes mostraram relações preditórias entre a dose de oxicodona e suas concentrações plasmáticas, assim como entre a concentração e certos efeitos opioides esperados. Em voluntários normais, estes incluem a constrição pupilar; a sedação; e o ‘efeito droga’. Nos pacientes, os efeitos incluíram a analgesia e a sensação de ‘relaxamento’.

Como ocorre com todos os opioides, a concentração plasmática efetiva mínima para analgesia varia entre os pacientes especialmente em pacientes tratados anteriormente com opioides agonistas potentes. Consequentemente, os pacientes devem ser tratados com titulação individualizada da dose para se obter o efeito desejado. A concentração analgésica efetiva mínima de oxicodona poderá aumentar em função do uso de doses repetidas, em qualquer paciente, devido ao aumento da dor e/ou desenvolvimento de tolerância farmacológica.

Relação concentração/experiência adversa

OXYCONTIN® comprimidos está associado a experiências adversas típicas relacionadas aos opioides, semelhantes às observadas com oxicodona de liberação imediata e a todos os opioides. Há uma relação geral entre o aumento na concentração plasmática de oxicodona e o aumento na ocorrência de experiências adversas opioides relacionadas à dose, tais como náuseas, vômitos, e os efeitos sobre o SNC e a depressão respiratória. Nos pacientes tolerantes aos opioides, a situação é modificada pelo desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais relacionados aos mesmos.

Como ocorre com todos os opioides, a dose deve ser individualizada (veja seção Posologia), pois a dose analgésica efetiva para certos pacientes poderá ser excessivamente alta para outros.

Farmacocinética

A atividade de OXYCONTIN® comprimidos é devida primariamente ao fármaco original, a oxicodona. Os comprimidos de OXYCONTIN® foram formulados para proporcionar uma liberação controlada de oxicodona durante 12 horas. A oxicodona é bem absorvida a partir dos comprimidos OXYCONTIN®, com uma biodisponibilidade oral entre 60% e 87%. A biodisponibilidade oral do OXYCONTIN® comprimidos, relativa às formas de dosagem oral com liberação imediata, é de 100%. Com dosagem repetida em voluntários normais, obtiveram-se níveis de estado de equilíbrio entre 24 e 36 horas. Para os comprimidos com 10 mg, 20 mg, e 40 mg foi estabelecida a proporcionalidade à dose, tanto para os níveis de pico plasmático (Cmáx) quanto para a área sob a curva de absorção (AUC). A oxicodona é amplamente metabolizada, e eliminada primariamente na urina sob forma de metabólitos conjugados e não-conjugados. A aparente meia-vida de eliminação da oxicodona, após a administração de OXYCONTIN® comprimidos, foi de 4,5 horas em comparação com 3,2 horas para a oxicodona de liberação imediata.

Absorção: comparativamente a uma dose parenteral, cerca de 60% a 87% de uma dose oral de oxicodona atinge o compartimento central.

Esta alta biodisponibilidade oral deve-se ao baixo metabolismo pré-sistêmico e/ou metabolismo de primeira passagem. Em voluntários normais, a meia-vida de absorção é de 0,4 horas para a oxicodona de liberação imediata. OXYCONTIN® comprimidos apresenta um modelo de absorção bifásica, com duas meias-vidas de absorção aparente, de 0,6 horas e 6,9 horas; isso reflete a liberação inicial de oxicodona do comprimido, seguida de uma liberação controlada.

Para comprimidos com 10 mg, 20 mg, e 40 mg foi estabelecida à proporcionalidade à dose, tanto para os níveis de pico plasmático (Cmáx) como para a área sob a curva de absorção (AUC) (veja Tabela 1). Dada a curta meia-vida de eliminação da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas entre 24 a 36 horas após o início da dosagem com OXYCONTIN® comprimidos. Em estudo comparativo de OXYCONTIN® comprimidos 10 mg a cada 12 horas versus oxicodona 5 mg de liberação imediata a cada 6 horas, ambos mostraram-se equivalentes quanto AUC e Cmáx, e semelhantes para as concentrações Cmin. Houve menos oscilações nas concentrações plasmáticas de OXYCONTIN® comprimidos, comparativamente ao encontrado com o uso de oxicodona de liberação imediata.

TABELA 1: Média (variação % do coeficiente).

Regime: OXYCONTIN® comprimidos.

FORMA DE DOSAGEM	AUC (ng x h/mL)*	Cmáx (ng/mL)	Tmáx (horas)	Vale da conc. (ng/mL)
Dose única				
OXYCONTIN®	100,7	10,6	2,7	não
10mg comprimidos	(26,6)	(20,1)	(44,1)	disponível
OXYCONTIN®	207,5	21,4	3,2	não
20mg comprimidos	(35,9)	(36,6)	(57,9)	disponível
OXYCONTIN®	423,1	39,3	3,1	não
40mg comprimidos	(33,3)	(34,0)	(77,4)	disponível
Dose múltipla				
OXYCONTIN®	103,6	15,1	3,2	7,2
10mg comprimidos a cada 12h	(38,6)	(31,0)	(69,5)	(48,1)
5mg liberação imediata a cada 6h	99,0	15,5	1,6	7,4
	(36,2)	(28,8)	(49,7)	(50,9)

*= AUC para a dose única= AUC_{0-∞}; para a dose múltipla, AUC=AUC_{0-T}

Efeitos dos alimentos: em contraste às fórmulas de liberação imediata, os alimentos não têm efeito significativo sobre a absorção da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos. A liberação de oxicodona de OXYCONTIN® comprimidos é independente do pH.

Distribuição: após a administração endovenosa, o volume de distribuição (Vss) de oxicodona foi de 2,6 L/kg. A ligação de oxicodona às proteínas plasmáticas, a 37°C e pH 7,4, foi de cerca de 45%.

Uma vez absorvida, a oxicodona é distribuída aos músculos esqueléticos, fígado, trato intestinal, pulmões, baço e cérebro. A oxicodona foi encontrada no leite materno (veja seção Advertências e Precauções).

Metabolismo: o cloridrato de oxicodona é amplamente metabolizado em noroxicodona, oximorfona, noroximorfona e seus glucuronídeos. O principal metabólito circulante é a noroxicodona, com uma proporção AUC de 0,6, relativa de oxicodona. Relata-se que a noroxicodona seja um analgésico muito mais fraco que a oxicodona. A oximorfona, embora possua atividade analgésica, está presente no plasma em baixas concentrações. A correlação entre as concentrações de oximorfona e os efeitos opioides foi bem menor que a observada com as mesmas concentrações de oxicodona no plasma. O perfil de atividade analgésica de outros metabólitos não são atualmente conhecidos.

A formação de oximorfona e noroxicodona é mediada pelo CYP2D6 e CYP3A4, respectivamente. Adicionalmente, a formação de noroximorfona é mediada tanto pelo CYP2D6 como pelo CYP3A4. Teoricamente a formação desses metabólitos pode ser afetada por outras drogas (veja seção Interações Medicamentosas).

Eliminação: a oxicodona e seus metabólitos são eliminados basicamente pelos rins. Foram relatadas as seguintes quantidades identificadas na urina: oxicodona livre, até 19%; oxicodona conjugada, até 50%; oximorfona livre, 0%; oximorfona conjugada, ≤ 14%; tanto a noroxicodona livre como a conjugada foram identificadas na urina, mas não foram quantificadas. Em adultos, o clearance plasmático total foi de 0,8 L/min.

Populações especiais

Idosos: as concentrações de oxicodona no plasma são afetadas apenas parcialmente pela idade, sendo 15% superiores em idosos, comparativamente aos indivíduos jovens. Não houve diferenças entre indivíduos jovens e idosos, quanto aos efeitos adversos relatados.

Sexo: em média, as mulheres apresentaram concentrações plasmáticas médias de oxicodona até 25% mais altas que os homens, mesmo após o ajuste por peso corpóreo. A razão dessa diferença não é conhecida.

Insuficiência renal: as informações preliminares, relativas a estudo que envolveu pacientes com disfunção renal leve a severa (clearance de creatinina < 60 mL/min), descrevem picos de concentrações plasmáticas de oxicodona e noroxicodona de 50% e 20% mais altos, respectivamente. Já os valores AUC de oxicodona, noroxicodona e oximorfona foram respectivamente, 60%, 50% e 40% mais altos que em indivíduos normais. Nestas situações acompanha-se um aumento da sedação, mas não por alterações na frequência respiratória, na constrição pupilar, ou nas diversas outras variáveis de efeito da droga. Houve um incremento na meia-vida de eliminação da oxicodona, de somente 1 hora (veja seção Advertências e Precauções).

Insuficiência hepática: as informações preliminares de um estudo que envolveu pacientes com disfunção hepática leve a moderada, descrevem picos de concentrações plasmáticas de oxicodona e noroxicodona de, respectivamente, 50% e 20% mais altas que em indivíduos normais. Os valores AUC são, respectivamente, 95% e 65% mais altos. Os picos de concentrações plasmáticas de oximorfona e os valores AUC são menores em 30% e 40%. Estas diferenças são acompanhadas de incrementos em alguns efeitos da droga, mas não em outros. A meia-vida de eliminação da oxicodona aumentou em 2,3 horas (veja seção Precauções).

Interações medicamentosas: a oxicodona é parcialmente metabolizada pelo CYP2D6 e CYP3A4 e, teoricamente, pode ser afetado por outras drogas. A oxicodona é parcialmente metabolizada em oximorfona pelo CYP2D6, que representa menos que 15% da dose total administrada. Essa via de eliminação pode ser bloqueada por uma variedade de drogas (como certas drogas cardiovasculares e antidepressivas). Os pacientes que recebem tais drogas concomitantemente com OXYCONTIN® comprimidos não parecem apresentar perfis terapêuticos diferentes de outros pacientes. Em um estudo envolvendo 10 voluntários utilizando quinidina, um conhecido inibidor do CYP2D6, os efeitos farmacodinâmicos da oxicodona não sofreram alterações.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OXYCONTIN® comprimidos é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à oxicodona, ou em situações nas quais os opioides são contraindicados. Incluem-se os pacientes com significativa depressão respiratória (em quadros sem controle, ou na ausência de equipamentos de reanimação), bem como pacientes com asma brônquica ou na hipercapnia aguda ou severa. OXYCONTIN® comprimidos é contraindicado em pacientes acometidos ou que apresentem suspeita de ileo paralítico.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Efeitos não teratogênicos: recém-nascidos cujas mães estejam recebendo oxicodona de forma crônica podem apresentar depressão respiratória e/ou outros sintomas de abstinência medicamentosa, ao nascimento ou mesmo durante a lactação.

Trabalho de parto e parto: OXYCONTIN® comprimidos não é recomendado para uso em mulheres, imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, já que opioides orais podem causar depressão respiratória em recém-nascidos.

Mulheres amamentando: baixas concentrações de oxicodona são detectadas no leite materno. Os sintomas de abstinência medicamentosa podem ocorrer em crianças em amamentação, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opioide à mãe. Via de regra, não convém praticar a amamentação enquanto estiver recebendo OXYCONTIN® comprimidos, já que a oxicodona pode ser eliminada no leite materno.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia desta apresentação de oxicodona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Contudo, a oxicodona têm sido largamente utilizada na população pediátrica, em outras apresentações assim como os excipientes utilizados nesta formulação. Desde que a dose seja ajustada ao peso dos pacientes (veja seção Posologia), não se prevê nenhum aumento específico no risco de seu uso, caso esta forma de oxicodona seja utilizada em pacientes pediátricos com idade suficiente para deglutiir os comprimidos inteiros. Deve-se ressaltar que os comprimidos de oxicodona não devem ser moidos ou divididos antes de sua administração.

Depressão respiratória: a depressão respiratória representa o principal risco de toda preparação agonista opióide. A depressão respiratória ocorre com maior frequência em pacientes idosos ou debilitados; habitualmente ocorre também após altas doses iniciais em pacientes que não tenham desenvolvido tolerância farmacológica, ou quando os opióides são administrados em conjunto com outros agentes que deprimem a respiração. A oxicodona deve ser utilizada com extrema cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica significante, *cor pulmonale*, ou com reserva respiratória substancialmente reduzida; em casos de hipóxia; hipercapnia; ou depressão respiratória pré-existente.

Em tais pacientes, mesmo administrando a oxicodona em doses terapêuticas usuais, pode-se reduzir o impulso respiratório até o ponto de apneia. Em tais casos deve-se considerar o uso como alternativa terapêutica, de analgésicos não-opióides, e os opióides sendo usados somente sob cuidadosa supervisão médica na dose eficaz mínima.

Afecções cerebrais: os efeitos depressores respiratórios dos opióides incluem a retenção do dióxido de carbono e a elevação secundária da pressão do líquido cefalorraquidiano; tais efeitos podem ser muito aumentados na presença de lesão craniana, de lesões intracranianas, ou de outras causas pré-existentes de pressão intracraniana aumentada.

A oxicodona afeta as respostas das pupilas e da consciência, de modo capaz de mascarar os sinais neurológicos de aumentos subsequentes da pressão intracraniana, em pacientes com lesões craniocéfálicas.

Efeito hipotensor: OXYCONTIN® comprimidos, como todos os analgésicos opióides, pode causar hipotensão severa, em indivíduos cuja capacidade de manter a pressão sanguínea apresente-se comprometida pela depleção do volume sanguíneo, ou após a administração concomitante de drogas tais como fenotiazinas ou outros agentes que comprometam o tônus vasomotor. OXYCONTIN® comprimidos pode produzir hipotensão ortostática em pacientes ambulatoriais. Como todos os analgésicos opióides, OXYCONTIN® comprimidos deve ser administrado com cautela a pacientes com choque circulatório, já que a vasodilatação produzida pela droga pode reduzir ainda mais o rendimento cardíaco e a pressão arterial.

Precauções

Gerais: OXYCONTIN® comprimidos destina-se à utilização em pacientes que requerem terapia oral com um analgésico opióide. Como ocorre com qualquer analgésico opióide, é necessário ajuste de doses de forma individual em cada paciente.

A seleção de pacientes para o tratamento com OXYCONTIN® comprimidos deve reger-se pelos mesmos princípios de uso de analgésicos opióides similares, de liberação controlada. Os analgésicos opióides, administrados de acordo com um programa de dose fixa, têm índice terapêutico estreito em certas populações de pacientes — especialmente quando combinado a outras drogas; devem ser reservados aos casos nos quais os benefícios da analgesia opióide excedam os riscos conhecidos de depressão respiratória, estado mental alterado, e hipotensão postural. Os médicos devem individualizar o tratamento em cada caso, usando analgésicos não opióides, opióides tipo “se necessário” e/ou produtos combinados, além de terapia opióide crônica com drogas tais como o cloridrato de oxicodona, em um plano progressivo de manejo da dor, conforme delineado por entidades como a OMS, a Agência de Diretrizes para os Cuidados à Saúde e Pesquisa, e a Sociedade Americana da Dor.

O uso de OXYCONTIN® comprimidos está vinculado a aumento de riscos potenciais, devendo ser usado somente com cautela nas seguintes condições: alcoolismo, insuficiência adrenocortical (por exemplo, na doença de Addison), depressão do SNC ou coma, *delirium tremens*, pacientes debilitados, cifoscoliose associada com depressão respiratória, mixedema ou hipotireoidismo, hiperplasia prostática ou obstrução uretral, insuficiência hepática grave, pulmonar ou renal, e psicose tóxica.

Em pacientes com quadros de abdômen agudo, a administração de oxicodona - como a de todo analgésico opióide - pode mascarar o diagnóstico ou o curso clínico. A oxicodona pode agravar as convulsões em pacientes com transtornos convulsivos, sendo que todos os opióides podem induzir ou agravar as convulsões em alguns quadros clínicos.

Cirurgia ambulatorial e utilização no pós-operatório: não se recomenda o uso de OXYCONTIN® comprimidos em pré-cirurgia (analgesia prévia), como também não é aconselhável a utilização no manejo da dor no período pós-cirúrgico imediato (nas primeiras 12 a 24 horas após a cirurgia), no caso de pacientes que não tenham recebido previamente esse medicamento; essa precaução se explica pelo fato de que em tal situação a segurança de sua utilização ainda não foi estabelecida.

Quanto aos pacientes que já estavam recebendo comprimidos de OXYCONTIN® como parte de uma terapia analgésica estabelecida, pode-se manter com segurança a administração do fármaco, contanto que tenham sido feitos os ajustes de dose necessários, levando em consideração fatores tais como o procedimento, as outras drogas administradas, e as alterações fisiológicas temporárias provocadas pela própria intervenção cirúrgica (veja as seções PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E POSOLOGIA).

Utilização em doenças do trato pancreático/biliar: a oxicodona pode causar espasmo do esfínter de Oddi, devendo ser usada com cautela em pacientes com doenças do trato biliar, inclusive pancreatite aguda. Os opióides, inclusive a oxicodona, podem elevar o nível de amilase sérica.

Tolerância e dependência física: a tolerância causa a necessidade de aumento das doses de opióides, a fim de se manter constante um determinado efeito, tal como a analgesia (embora não tenha havido progressão da enfermidade ou de outros fatores externos). A dependência física reflete-se na ocorrência de sintomas de abstinência, depois da retirada abrupta da droga ou da administração de um antagonista. Não são raras as ocorrências de dependência física e de tolerância, durante terapias crônicas com opióides.

Na maioria dos pacientes tratados com doses mais baixas de OXYCONTIN® comprimidos não deve ocorrer tolerância significativa. Porém deve-se prever que uma proporção dos pacientes oncológicos desenvolverá certo grau de tolerância, sendo necessárias doses de OXYCONTIN® comprimidos progressivamente mais altas para manter o controle da dor durante o tratamento crônico. Independente de o fenômeno ser o resultado de aumentos na

dor secundária à progressão da doença, ou resultar de tolerância farmacológica, habitualmente as doses poderão ser aumentadas com segurança, ajustando-se a dose do paciente de modo a manter um equilíbrio aceitável entre o alívio da dor e os efeitos colaterais. Deve-se escolher a dosagem de acordo com a resposta analgésica individual do paciente, e com sua capacidade de tolerar os efeitos colaterais.

Normalmente, a tolerância aos efeitos analgésicos dos opióides é concomitante à tolerância aos efeitos colaterais, com a exceção da constipação intestinal.

A dependência física resulta em sintomas de abstinência, em pacientes submetidos à interrupção abrupta da droga, mas os sintomas também podem ser precipitados pela administração de drogas com atividade antagonista opióide (veja seção Superdose).

Se o uso de OXYCONTIN® comprimidos for descontinuado abruptamente, em um paciente fisicamente dependente, poderá ocorrer uma síndrome de abstinência. A síndrome de abstinência caracteriza-se pelos seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorréia, bocejamento, transpiração, calafrios, mialgia e midriase. Outros sintomas também podem surgir, tais como: irritabilidade, ansiedade, dor nas costas, dor articular, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia ou elevações na pressão sanguínea, frequência respiratória ou cardíaca.

Ao ocorrerem sinais e sintomas de abstinência opióide, o paciente deverá ser tratado com o restabelecimento da terapia opióide, seguido da redução gradual da dose de OXYCONTIN® comprimidos de forma combinada com o suporte sintomático (veja seção POSOLOGIA: Suspensão da terapia).

Informações para pacientes e cuidadores: caso seja clinicamente aconselhável, os pacientes em uso de OXYCONTIN® comprimidos ou seus familiares deverão receber as seguintes informações, fornecidas por médicos, enfermeiros/as, farmacêuticos ou cuidadores:

1. Os pacientes deverão ser informados de que os comprimidos de OXYCONTIN® foram formulados para atuarem adequadamente, somente se forem deglutidos inteiros. Se forem partidos, mastigados ou triturados, poderão liberar imediatamente seu conteúdo inteiro, acarretando o risco de superdose.
2. Os pacientes deverão ser instruídos a informar sobre episódios de dor incidental (*breakthrough pain*) ou experiências adversas que ocorram durante a terapia. É essencial que a dosagem seja individualizada, a fim de otimizar a ação do medicamento.
3. Os pacientes deverão ser avisados de que não deverão ajustar a dose de OXYCONTIN® comprimidos, exceto com a expressa anuência do médico responsável.
4. Os pacientes deverão ser informados de que OXYCONTIN® comprimidos pode afetar a capacidade mental e/ou física, necessária para desempenhar tarefas potencialmente arriscadas, tais como dirigir veículos ou acionar maquinaria pesada.
5. Os pacientes não deverão combinar a ingestão de OXYCONTIN® comprimidos com álcool ou outros depressores do SNC (tranquilizantes), exceto com a expressa anuência do médico responsável, já que pode resultar efeitos somáticos.
6. As mulheres em idade reprodutiva que estão grávidas ou pretendam engravidar deverão ser avisadas para consultarem seu médico sobre os efeitos da administração, durante a gravidez, de analgésicos e de outras drogas capazes de afetarem a própria mulher e o bebê.
7. Os pacientes deverão ser informados de que OXYCONTIN® comprimidos é um medicamento com potencial de abuso. Os pacientes devem zelar ao máximo por sua medicação, este somente deverá ser entregue ou administrado à pessoa à qual o medicamento foi receitado.
8. Os pacientes deverão ser informados de que é possível que evacuem as “matrizes” vazias dos comprimidos, seja por colostomia, seja nas fezes, o que não representa um fenômeno preocupante, já que o medicamento ativo já foi absorvido.
9. Os pacientes devem ser informados de que, no caso de uso de OXYCONTIN® comprimidos por um período maior que algumas poucas semanas, ao indicar-se o fim da terapia, talvez seja aconselhável reduzir gradualmente a dose de OXYCONTIN® comprimidos, evitando-se a suspensão abrupta; minimizando o risco de sintomas de abstinência. Seu médico poderá indicar um programa de dosagem, a fim de implementar a retirada gradual do medicamento.

Monitoração laboratorial: devido à ampla faixa de concentrações plasmáticas encontrada na população, aliado a complexidade dos fenômenos dor e tolerância medicamentosa, a dosagem de oxicodona plasmática não é de muita valia nos cuidados clínicos. É possível, porém, que sua determinação no plasma seja útil em alguns casos.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Estudos realizados em animais de laboratório não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

Carcinogênese, mutagênese e transtornos da fertilidade

Não foram realizados estudos destinados a avaliar o potencial carcinogênico ou de transtorno da fertilidade, relacionados à oxicodona. A oxicodona não se revelou mutagênica nos seguintes testes: teste de Ames em *Salmonella* e *E. coli*, com e sem ativação metabólica, com doses de até 5.000 µg; teste de aberração cromossômica em linfócitos humanos na ausência de ativação metabólica, com doses de até 1.500 µg/mL, e com ativação 48 horas após a exposição, com doses de até 5.000 µg/mL; e no teste de micronúcleo de medula óssea *in vivo*, em camundongos (com níveis plasmáticos de até 48 µg/mL). A oxicodona se revelou clastogênica no teste cromossômico de linfócitos humanos na presença da ativação metabólica do teste de aberração cromossômica em humanos (a nível maior que ou igual a 1.250 µg/mL), às 24 horas, mas não às 48 horas após a exposição; e no teste de linfoma de camundongo com dose de 50 µg/mL ou mais com ativação metabólica e com dose de 400 µg/mL sem tal ativação.

Gravidez

Efeitos teratogênicos: estudos de reprodução foram realizados em ratas e coelhos, com administração oral de doses de, respectivamente, até 8 mg/kg (48 mg/m²) e 125 mg/kg (1375 mg/m²). Essas doses são, respectivamente, 4 vezes e 60 vezes uma dose humana de 120 mg/dia (74 mg/m²), baseadas na relação mg/kg de um adulto pesando 60 kg (ou respectivamente 0,7 vezes e 19 vezes dita dose humana, em termos de mg/m²). Os resultados não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona

em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

Efeitos não teratogênicos: recém-nascidos cujas mães estejam recebendo oxicodona de forma crônica podem apresentar depressão respiratória e/ou outros sintomas de abstinência medicamentosa, ao nascimento ou mesmo durante a lactação.

Trabalho de parto e parto: OXYCONTIN® comprimidos não é recomendado para uso em mulheres, imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, já que opióides orais podem causar depressão respiratória em recém-nascidos.

Nutrizes: baixas concentrações de oxicodona são detectadas no leite materno. Os sintomas de abstinência medicamentosa podem ocorrer em crianças em amamentação, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opióide à mãe. Via de regra, não convém praticar a amamentação enquanto a paciente estiver recebendo OXYCONTIN® comprimidos, já que a oxicodona pode ser eliminada no leite materno.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia desta apresentação de oxicodona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Contudo, a oxicodona têm sido largamente utilizada na população pediátrica, em outras apresentações assim como os excipientes utilizados nesta formulação. Desde que a dose seja ajustada ao peso dos pacientes (veja seção Posologia), não se prevê nenhum aumento específico no risco de seu uso, caso esta forma de oxicodona seja utilizada em pacientes pediátricos com idade suficiente para deglutar os comprimidos inteiros. Deve-se ressaltar que os comprimidos de OXYCONTIN® não devem ser moídos ou divididos antes de sua administração.

Uso geriátrico: em estudos farmacocinéticos controlados realizados em idosos (maiores de 65 anos de idade), a excreção de oxicodona mostrou-se levemente reduzida. Em comparação aos adultos jovens, as concentrações plasmáticas de oxicodona estavam aumentadas em aproximadamente 15%. Em ensaios clínicos com iniciação correta da terapia e a titulação da dose, não foram observados efeitos colaterais graves ou inesperados, atribuíveis à idade. Nas doses usuais, o intervalo entre as doses mostrou-se apropriado aos pacientes geriátricos. Como ocorre com qualquer opióide, a dose inicial deve ser reduzida em um terço ou metade da dose habitual em pacientes debilitados não tolerantes.

Insuficiência hepática: um estudo com OXYCONTIN® comprimidos em pacientes com insuficiência hepática mostrou concentrações plasmáticas mais elevadas do que as observadas em pacientes com função hepática normal. Nestes casos, deve-se assegurar o uso de dose inicial entre um terço a metade da dose habitual, seguido por ajustes criteriosos de dosagem.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, conforme depuração da creatinina (< 60 mL/min), as concentrações plasmáticas da oxicodona serão aproximadamente 50% mais elevadas do que as encontradas em indivíduos com função renal normal. O início da dose deve ocorrer de forma conservadora. As doses posteriores deverão ser ajustadas de acordo com a situação clínica de cada paciente.

Diferenças por sexo: em estudos farmacocinéticos, as mulheres não tratadas com opióides demonstraram concentrações plasmáticas médias até 25% maiores do que as apresentadas pelos homens, além de maior frequência de efeitos adversos típicos dos opióides – mesmo após o ajuste por peso corpóreo. A importância clínica de uma diferença desta ordem de grandeza é baixa, considerando-se medicações indicadas para uso crônico, em doses individualizadas. Não foram detectadas diferenças entre os sexos, relativas à eficácia ou efeitos adversos, nos ensaios clínicos.

Carcinogênese, mutagênese e transtornos da fertilidade: Não foram realizados estudos destinados a avaliar o potencial carcinogênico ou de transtorno da fertilidade, relacionados à oxicodona. A oxicodona não se revelou mutagênica ou clastogênica (genotóxica).

Gravidez Efeitos teratogênicos: Oxycontin® está classificado como Categoria B de risco na gravidez. Estudos realizados em animais de laboratório não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

“Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas”.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É previsível que a oxicodona produza efeitos aditivos, ao ser utilizada conjuntamente com o álcool, outros opióides ou drogas ilícitas que resultem em depressão do SNC.

OXYCONTIN® comprimidos é um opióide que não tem uso aprovado para cuidados aos transtornos do vício. Seu uso em indivíduos com dependência a drogas ou álcool – dependência ativa ou em remissão - é no tratamento de dores que requeiram analgesia com opióides.

Os analgésicos opióides, inclusive OXYCONTIN® comprimidos, podem potencializar a ação de bloqueio neuromuscular dos relaxantes músculo esqueléticos, aumentando o grau de depressão respiratória.

A oxicodona é parcialmente metabolizada via CYP2D6 e CYP3A4. Embora essa via possa ser bloqueada por uma variedade de drogas (certas drogas cardiovasculares e antidepressivas), ainda não está estabelecido se tal bloqueio tem significado clínico no agente em questão. Os médicos devem estar cientes dessa possível interação.

Os analgésicos opióides mistos agonistas/antagonistas (como a pentazocina, a nalbufina, o butorfanol e a buprenorfina) devem ser administrados com cuidado a pacientes que receberam ou estejam recebendo um curso de terapia com um analgésico opióide puro, tal como a oxicodona. Nesse caso, os analgésicos mistos agonista/antagonista poderão reduzir o efeito analgésico da oxicodona e/ou mesmo precipitar os sintomas de abstinência nos pacientes.

Como ocorre com todos os analgésicos opióides a administração de OXYCONTIN® comprimidos a pacientes tratados concomitantemente com outros depressores do SNC, inclusive sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes ou álcool deve ser iniciada com uma dose reduzida (metade ou terça parte da dose usual), devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma. Não foi observada nenhuma interação específica entre a oxicodona e os inibidores da monoaminoxidase (MAO), mas recomenda-se cautela na sua utilização com qualquer opióide.

Efeitos dos alimentos: em contraste às fórmulas de liberação imediata, os alimentos não têm efeito significativo sobre a absorção da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos. A liberação de oxicodona de OXYCONTIN® comprimidos é independente do pH.

Interações com outros depressores do SNC: como todos os analgésicos opioides, OXYCONTIN® comprimidos deve ser usado com cautela, iniciando o tratamento com uma dose reduzida (a metade ou a terça parte da dose usual) em pacientes que concomitantemente estejam recebendo outros depressores do SNC, inclusive sedativos ou hipnóticos; anestésicos gerais; fenotiazidas; outros tranquilizantes; ou álcool. Se essas drogas forem utilizadas em combinação com as doses habituais de OXYCONTIN®, poderão surgir efeitos interativos, resultantes em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Interações com analgésicos opioides mistos agonistas/ antagonistas: os analgésicos agonistas/antagonistas (como a pentazocina, a nalbufina, o butorfanol e a buprenorfina) devem ser administrados com cuidado a pacientes que receberam ou estejam recebendo um curso de terapia com um analgésico opioide puro, tal como a oxicodona e/ou mesmo precipitar os sintomas de abstinência nos pacientes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OXYCONTIN deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

OXYCONTIN® 10mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos brancos, revestidos por película.

OXYCONTIN® 20mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos rosas, revestidos por película.

OXYCONTIN® 40mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos amarelos, revestidos por película.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

· Princípios gerais:

OS COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE OXYCONTIN® DEVEM SER DEGLUTIDOS INTEIROS, NÃO DEVENDO SER FRACIONADOS, MASTIGADOS NEM TRITURADOS. A INGESTÃO DE COMPRIMIDOS FRACIONADOS, MASTIGADOS OU TRITURADOS PODERÁ PROVOCAR UMA LIBERAÇÃO RÁPIDA DA OXICODONA, COM A ABSORÇÃO DE DOSE POTENCIALMENTE FATAL.

No tratamento da dor é fundamental a avaliação sistemática do paciente. Ademais, a terapia deverá ser revisada regularmente, sendo ajustada baseando-se nas informações do próprio paciente referentes à dor e eventos adversos, bem como do juízo clínico do profissional. OXYCONTIN® comprimidos é utilizado no tratamento da dor moderada a severa, em pacientes que requerem terapia com um analgésico opioide oral.

A natureza da liberação controlada da formulação permite que OXYCONTIN® comprimidos seja administrado a cada 12 horas (veja seção Farmacocinética). Embora a dosagem simétrica (doses matinal e vespertina iguais) a cada 12 horas seja adequada para a maioria dos pacientes, alguns deles poderão beneficiar-se de uma dosagem assimétrica (com a dose da manhã diferindo da dose da tarde), ajustada ao caso. Normalmente é adequado o tratamento com um único opioide, usando-se terapia de 24 horas.

· **Início da terapia:** é imprevisível que o regime de dosagem seja iniciado individualmente para cada paciente, considerando-se o tratamento prévio do paciente, com analgésicos opioides ou não opioides. Entre os fatores a serem considerados, estão os seguintes:

1. A condição geral e o estado médico do paciente.
2. A dose diária, a potência e o(s) tipo(s) do(s) analgésico(s) de uso anterior.
3. A confiabilidade da estimativa de conversão, utilizada para calcular a dose de oxicodona.
4. A exposição do paciente a opioides, e sua tolerância aos mesmos.
5. O equilíbrio entre o controle da dor e as reações adversas.

Deve-se tomar precauções no sentido de administrarem-se inicialmente doses baixas de OXYCONTIN® comprimidos, em pacientes que ainda não tenham desenvolvido tolerância aos opioides, especialmente no caso de pacientes que concomitantemente estejam recebendo um tratamento com relaxantes musculares, sedativos ou outros medicamentos que atuem sobre o SNC (veja seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Pacientes que ainda não estejam utilizando opioides: os ensaios clínicos demonstraram que em tais pacientes a terapia analgésica poderá ser iniciada com OXYCONTIN® comprimidos. Para a maioria dos pacientes nessa categoria, uma dose inicial razoável consistiria em 10 mg cada 12 horas. Caso administrado um analgésico não opioide (aspirina, acetaminofeno ou uma droga antiinflamatória não esteróide), este não opioide poderá ser continuado. Se for descontinuado, é possível que a dose de OXYCONTIN® comprimidos tenha que ser aumentada.

Pacientes tratados com terapia opioide: se o paciente já estiver recebendo medicamentos contendo opioides, antes da terapia com OXYCONTIN® comprimidos, a dose diária total (24 horas) dos outros opioides deverá ser determinada da seguinte forma:

1. Utilizando os fatores de conversão da Tabela 3, multiplicar as doses (em mg/dia) dos opioides prévios pelo respectivo fator, obtendo-se assim a dose diária total equivalente em termos de oxicodona.

2. Dividir pela metade a dose para 24 horas assim obtida, para determinar a dose de OXYCONTIN® comprimidos a ser administrada 2 vezes ao dia (cada 12 horas).

3. Ajustando para baixo, calcular a dosagem correta em termos das potências existentes de comprimidos de OXYCONTIN® (10 mg, 20 mg ou 40 mg).

4. Ao iniciar a terapia com OXYCONTIN® comprimidos descontinuar dentro de 24 horas a administração de todos os outros medicamentos opioides. É provável que nenhuma conversão fixa se revele satisfatória para a totalidade dos pacientes, especialmente com os que já estejam recebendo altas doses de opioides. As dosagens recomendadas na Tabela 3 representam somente um ponto de partida, sendo necessárias cuidadosas observações e frequentes titulações, a fim de garantir que os pacientes cheguem a uma nova terapia estável.

Tabela 3: Fatores de multiplicação para converter as doses diárias de opioides prévios para a dose diária de oxicodona oral* (mg/dia de opioide prévio x fator = mg/dia de oxicodona oral)

OPIÓIDE PRÉVIO	FATOR PARA OPIÓIDE PRÉVIO ORAL	FATOR PARA OPIÓIDE PRÉVIO PARENTERAL
Oxicodona	1	-
Codeína	0,15	-
Fentanil transdérmico	veja abaixo	veja abaixo
Hidrocodona	0,9	-
Hidromorfina	4	20
Levorfanol	7,5	15
Meperidina	0,1	0,4
Metadona	1,5	3
Morfina	0,5	1,5

* Esse cálculo somente deve ser usado para converter à oxicodona oral. No caso de pacientes que estejam recebendo altas doses de opioides parenterais, aconselha-se uma conversão mais conservadora. Assim, no caso de altas doses Esse cálculo somente deve ser usado para converter à oxicodona oral. No caso de pacientes que estejam recebendo altas doses de opioides parenterais, aconselha-se uma conversão mais conservadora. Assim, no caso de altas doses de morfina parenteral, deve-se usar um fator de conversão igual a 1,5.

Em todos os casos deve-se dispor de uma analgesia suplementar (veja mais abaixo), sob forma de um analgésico apropriado do tipo curta ação.

OXYCONTIN® comprimidos poderá ser usado com segurança, concomitantemente com as doses habituais de analgésicos não opioides e adjuvantes analgésicos, cuidando-se sempre de selecionar uma dose inicial apropriada (veja seção Precauções).

Conversão de fentanil transdérmico para OXYCONTIN® comprimidos:

18 horas após a eliminação do adesivo transdérmico de fentanil, pode-se iniciar o tratamento com OXYCONTIN® comprimidos. Cada 25 mcg de fentanil transdérmico corresponde a 10 mg de OXYCONTIN® comprimidos. Deve-se manter vigilância estrita sobre o paciente, com referência a titulação precoce, já que a experiência clínica com esta conversão é muito limitada.

Manejo de prováveis reações adversas com opioides: a maioria dos pacientes tratados com opioides - especialmente os que nunca o foram antes - sofrerá reações adversas.

As reações adversas causadas pelo OXYCONTIN® comprimidos são frequentemente transitórias, mas poderão necessitar de avaliação e manejo. As reações adversas tais como a constipação intestinal deverão ser previstas e tratadas agressiva e profilaticamente, com um laxante. Habitualmente, os pacientes não se tornam tolerantes aos efeitos constipantes dos opioides.

As outras reações adversas dos opioides, tais como a sedação e as náuseas, são geralmente auto limitadas, e frequentemente não persistem além dos primeiros dias. Caso as náuseas persistam de forma inaceitável ao paciente, deve-se considerar o tratamento com antieméticos ou outras medidas capazes de aliviar esses sintomas.

Às vezes os pacientes tratados com OXYCONTIN® comprimidos notam a passagem de uma matriz de comprimido, intacta, nas fezes ou via colostomia. Essas matrizes contêm pouca ou nenhuma oxicodona residual e, portanto não têm importância clínica.

Individualização da dose: uma vez iniciada a terapia, devem-se avaliar frequentemente o alívio da dor e os outros efeitos dos opioides. As doses dos pacientes devem ser fixadas de forma a produzirem efeito adequado (geralmente, dor leve ou ausente, com a administração regular de, no máximo, 2 doses de analgesia suplementar durante 24 horas). Deve estar à disposição uma medicação "resgate" (veja seção sobre Analgesia suplementar). Já que as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas em aproximadamente 24 a 36 horas, a dose poderá ser ajustada a cada 1 ou 2 dias. O mais adequado é aumentar a dose a cada 12 horas, e não a frequência da dosagem. Não existem informações clínicas sobre intervalos entre administrações menores que 12 horas. Com cada aumento, a dose diária total de oxicodona em uso poderá ser elevada em 25% a 50%.

Em caso de sinais de reações adversas excessivas, relacionadas ao opióide, a próxima dose poderá ser reduzida. Se, por sua vez, esse ajuste levar a uma analgesia inadequada, poderá se administrar uma dose suplementar de oxicodona de liberação imediata. Alternativamente, pode-se utilizar adjuvantes analgésicos não opióides. Devem ser efetuados os ajustes de dose, necessários para obter o equilíbrio adequado entre o alívio da dor e as reações adversas relacionadas ao opióide.

Em caso de reações adversas significativas, antes de se chegar à meta terapêutica (dor leve ou nenhuma dor), tais eventos deverão ser tratados de forma agressiva. Uma vez controladas as reações adversas, deve-se continuar com a titulação ascendente, até a obtenção de um nível aceitável de controle da dor.

Durante as fases de mudanças nas necessidades analgésicas - inclusive a titulação inicial - recomenda-se manter frequentes contatos entre o médico, os outros membros da equipe médica, o paciente, e sua família.

Analgesia suplementar: é possível que a maioria dos pacientes que recebam terapia 24 horas por dia com opióides de liberação controlada precise ter à sua disposição medicamentos de liberação imediata tipo “resgate”, disponíveis para lidar com exacerbações da dor ou para prevenir a dor que ocorre previsivelmente durante certas atividades do paciente (dor incidental).

Manutenção da terapia: o objetivo da fase de titulação é determinar a dose necessária para analgesia durante as 12 horas, específica para o paciente, dose essa que manterá uma adequada com efeitos colaterais aceitáveis, durante todo o tempo necessário para o alívio da dor. Se a dor surgir novamente, a dose poderá ser aumentada, a fim de restabelecer o controle da dor. O método de ajuste da terapia, conforme mencionado acima, deverá ser usado para se restabelecer o controle da dor. Durante a terapia crônica especialmente em casos de síndromes de dor não oncológicas a necessidade contínua de terapia opióide durante 24 horas deverá ser reconfirmada periodicamente (isto é, cada 6 a 12 meses), conforme apropriado a cada caso.

Suspensão da terapia: quando o paciente não mais necessitar de terapia com OXYCONTIN® comprimidos, as doses deverão ser diminuídas gradualmente, evitando-se sinais e sintomas de abstinência, comuns ao paciente fisicamente dependente.

Conversão do OXYCONTIN® comprimidos para opióides parenterais a fim de evitar superdose, devem-se usar índices de conversão de dose conservadores.

Este medicamento não deve ser partido, ou mastigado.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas graves que podem estar associadas ao uso clínico de OXYCONTIN® comprimidos são as mesmas observadas com outros analgésicos opióides, incluindo depressão respiratória, apneia e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, hipotensão ou choque (veja seção Superdose).

Entre as reações adversas sem gravidade, encontradas no início da terapia com OXYCONTIN® comprimidos, figuram as típicas dos opióides. Tais eventos são dose-dependentes, e sua frequência em função da dose, do caso clínico, do nível da tolerância farmacológica aos opióides, e fatores específicos do paciente. Trata-se de acontecimentos previsíveis, a serem manejados como parte integral da analgesia com opióides. Os de maior frequência (acima de 5%) incluem constipação intestinal, náuseas, sonolência, vertigem, vômitos, prurido, cefaleia, secura na boca, sudorese e astenia. A frequência de tais eventos durante o início da terapia poderá ser minimizada mediante cuidadosa individualização da dose inicial, inclusive evitando a ocorrência de oscilações nas concentrações plasmáticas do opióide. Muitas dessas reações adversas desaparecerão ou diminuirão em intensidade, à medida que for continuada a terapia com OXYCONTIN® comprimidos, desenvolvendo-se certo grau de tolerância.

Em ensaios clínicos comparativos entre o OXYCONTIN® comprimidos, a oxicodona de liberação imediata e um placebo, os efeitos adversos mais comuns (frequência superior a 5%), relatados pelos pacientes pelo menos uma vez durante a terapia, foram os demonstrados na Tabela 2, abaixo:

Tabela 2

	OXYCONTIN® EM COMPRIMIDOS n = 227 Nº. de pacientes (%)	OXICODONA DE LIBERAÇÃO IMEDIATA n = 225 Nº. de pacientes (%)	PLACEBO n = 45 Nº. de. pacientes (%)
Constipação intestinal	52 (23)	58 (26)	3 (7)
Náuseas	52 (23)	60 (27)	5 (11)

Sonolência	52 (23)	55 (24)	2 (4)
Vertigem	29 (13)	35 (16)	4 (9)
Prurido	29 (13)	28 (12)	1 (2)
Vômitos	27 (12)	31 (14)	3 (7)
Cefaléia	17 (7)	19 (8)	3 (7)
Boca seca	13 (6)	15 (7)	1 (2)
Astenia	13 (6)	16 (7)	-
Sudoreste	12 (5)	13 (6)	1 (2)

As seguintes reações adversas foram relatadas pelos pacientes tratados com OXYCONTIN® comprimidos, com uma incidência situada entre 1% e 5% (listadas em ordem decrescente da frequência): anorexia, nervosismo, insônia, febre, confusão, diarreia, dor abdominal, dispesia, erupção cutânea, ansiedade, euforia, dispneia, hipotensão postural, calafrios, contorções, gastrite, distúrbios do sono, anormalidades do pensamento e soluços.

As seguintes reações adversas apareceram em menos de 1% dos participantes nos ensaios clínicos:

Gerais: lesão accidental, dor torácica, edema facial, mal-estar, dor cervical, dor, reação alérgica, dependência de drogas, miose e tolerância.

Cardiovasculares: enxaqueca, sincope, vasodilatação, depressão do segmento ST, hipotensão, palpitações, taquicardia supraventricular e hipotensão ortostática.

Digestivos: disfagia, eructação, flatulência, transtorno gastrintestinal, aumento de apetite, náuseas e vômitos, estomatite, dor biliar e íleo.

Hematológicos e linfáticos: linfadenopatia.

Metabolismo e nutrição: desidratação, edema, hiponatremia, edema periférico, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, sede.

Neurológicos: marcha anormal, agitação, amnésia, despersonalização, depressão, instabilidade emocional, alucinação, hipercinesia, hippestesia, hipotonía, mal-estar, parestesia, convulsões, transtornos da fala, estupor, tímido, tremor, vertigem, síndrome de abstinência com ou sem convulsões e cefaleia.

Respiratórios: aumento da tosse, faringite, alteração da voz, broncoespasmo, diminuição na tosse e depressão respiratória.

Dermatológicos: pele seca, dermatite esfoliativa, urticária.

Sentidos especiais: visão anormal, alteração do paladar.

Urogenitais: amenorreia, diminuição da libido, disúria, hematúria, impotência, poliúria, retenção urinária e micção insuficiente.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

SUPERDOSE

Superdoses agudas de oxicodona podem manifestar-se por depressão respiratória, sonolência progressiva até o estupor ou o coma, flacidez dos músculos esqueléticos, pele fria e peggiosa, pupilas contraídas, bradicardia, hipotensão e morte.

No tratamento da superdose de oxicodona deve-se atentar inicialmente ao restabelecimento das vias respiratórias e à aplicação de ventilação assistida ou controlada. Caso indicadas, devem ser instituídas medidas de apoio (inclusive com a administração de oxigênio e vasopressores) específicas para choque circulatório e/ou edema pulmonar. Eventuais paradas cardíacas ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

Os antagonistas opióides puros, tais como a naxopérdona ou o nalmofene, são antídotos específicos contra a depressão respiratória provocada por superdose de opióide. Os antagonistas opióides não devem ser administrados na ausência de depressão respiratória ou circulatória, clinicamente significativas, secundárias a superdose de oxicodona. Além disso, devem ser administrados com cautela a pessoas das quais se sabe ou se suspeita que sejam fisicamente dependentes de algum agonista opióide, inclusive OXYCONTIN® comprimidos. Em tais casos, uma reversão abrupta ou completa dos efeitos opióides poderá precipitar uma síndrome de abstinência aguda. A severidade da síndrome de abstinência dependerá do grau de dependência física e da dose do antagonista administrado.

Favor consultar as informações relativas à prescrição de antagonistas opióides específicos, bem como os detalhes relativos ao seu uso correto.

ABUSO E DROGADIÇÃO

OXYCONTIN® é um opióide agonista que exibe potencial de abuso similar ao da morfina, e é uma substância controlada. A oxicodona, da mesma forma como a morfina e outros opióides usados para obter a analgesia, está sujeita ao abuso e ao desvio criminoso.

A drogadicação é caracterizada pelo uso compulsivo, para fins não-médicos, de forma continuada, apesar do dano e risco de dano que causa. A drogadicação é uma doença tratável, através de um enfoque multidisciplinar, embora as recaídas sejam frequentes.

A “busca de droga” é muito comum entre os dependentes e os viciados. As táticas de busca incluem chamadas de emergência; visitas próximas à hora de fechamento do consultório, a recusa de se submeter a exames, testes ou consultas com os especialistas apropriados, a “perda” repetida de receitas, alteração das receitas, e relutância em fornecer os antecedentes clínicos ou os contatos com outros médicos de atendimento.

É comum que os viciados e os dependentes sem tratamento mudarem constantemente de médico, a fim de obterem receitas adicionais.

O abuso e o vício diferem da dependência física e da tolerância, constituindo fenômenos distintos e separados destas últimas. Os médicos devem estar cientes de que, em certos adictos, o vício pode não estar acompanhado de tolerância simultânea e de sintomas de dependência física. Além disso, pode haver abuso de opióides na ausência de verdadeira adição, caracterizando-se pelo uso indevido desses fármacos com finalidades não médicas, muitas vezes em combinação com outras substâncias psicoativas. OXYCONTIN® comprimidos, como outros opióides, tem sido desviado para usos não médicos. Recomendamos enfaticamente que mantenham cuidadosos registros sobre as receitas emitidas, inclusive quantidades, frequências e pedidos de renovação.

As medidas necessárias para ajudar a limitar o abuso dos fármacos opióides incluem a avaliação adequada do paciente, as práticas apropriadas de emissão de receitas, as reavaliações periódicas da terapia e o armazenamento e a entrega apropriados dos medicamentos.

OXYCONTIN® comprimidos consiste de uma matriz com dois polímeros, destinando-se exclusivamente ao uso oral. O abuso de comprimidos triturados traz o perigo de superdose e morte. Esse risco aumenta com o uso concomitante de álcool e outras substâncias. No caso de abuso por via parenteral, os excipientes do comprimido podem acarretar a necrose do tecido local, infecções, granulomas pulmonares, bem como maior risco de endocardite e lesões cardíacas valvulares. O abuso parenteral do fármaco é comumente associado à transmissão de doenças infecciosas tais como a hepatite e o HIV.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

MS 1.2214.0027

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº 32.700

Importado por:

Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Purdue Pharmaceuticals L.P.

4701 Purdue Drive, Wilson, NC 27893

North Carolina / Estados Unidos.

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PS – código interno:xxxxxx-x

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (31/10/2014).



Oxycontin®
20 mg cloridrato de oxicodona

OXYCONTIN®
cloridrato de oxicodona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação controlada.

Oxycontin® 10 mg, 20 mg e 40 mg. Embalagens com 12 e 30 comprimidos revestidos de liberação controlada.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

OXYCONTIN® 10 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 10mg contém:

Cloridrato de oxicodona10,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato de magnésio e opadry branco.

OXYCONTIN® 20 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 20mg contém:

Cloridrato de oxicodona20,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato demagnésio e opadry rosa.

OXYCONTIN® 40 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 40mg contém:

Cloridrato de oxicodona40,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato de magnésio e Opadry amarelo.

INFORMAÇÕES PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OXYCONTIN® é indicado no tratamento de dores moderadas a severas, quando é necessária a administração contínua de um analgésico, 24 horas por dia, por período de tempo prolongado. Os médicos deverão individualizar o tratamento de cada paciente para fazer parte de um plano adequado de manejo da dor, iniciando a terapia com oxicodona depois da utilização de analgésicos não opióides, tais como antiinflamatórios não esteróides, e acetaminofeno.

Somente é indicado para uso pós-operatório se o paciente tiver recebido a droga antes do procedimento cirúrgico, ou quando se prevê que a dor pós-operatória será moderada a severa e perdurará por período de tempo prolongado.

Não deverá ser utilizado como analgésico condicionado à dor (não se destina à administração pelo regime de “se necessário”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quatro estudos duplo cegos em dor oncológica compararam o uso de OXYCONTIN® comprimidos administrados a cada 12 horas, com cloridrato de oxicodona de liberação imediata administrada quatro vezes ao dia. Dois destes estudos^{1,2} utilizaram o modelo grupo paralelo e dois utilizaram investigações cruzadas^{3,4}.

O primeiro estudo¹ envolveu 111 pacientes e avaliou a eficácia comparativa, segurança e aceitabilidade de OXYCONTIN® comprimidos (n = 57) e comprimidos de oxicodona de liberação imediata (n = 54), cada um em dose diária fixa total de 60 mg de oxicodona, não sendo permitido uso de analgésico suplementar ou titulação de dose. As medidas primárias da eficácia da intensidade média da dor e da aceitabilidade da terapia não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para qualquer dia do estudo. A análise farmacocinética/farmacodinâmica mostrou que concentrações elevadas de oxicodona estavam geralmente associadas a taxas médias de intensidade de dor mais baixas, apoiando a sensibilidade do ensaio e a relação entre magnitude da concentração de oxicodona no plasma e os efeitos analgésicos.

O segundo estudo grupo paralelo² avaliou a eficácia de oxicodona em 164 pacientes com dor oncológica de moderada a grande intensidade, com 81 pacientes randomizado para OXYCONTIN® e 83 para oxicodona de liberação imediata. Os resultados não mostraram diferenças clinicamente estatísticas significativas entre os grupos de tratamento para valores de intensidade média diária da dor e aceitabilidade, não havendo diferença estatística entre os grupos quanto intensidade da dor em função da hora do dia. A média de intensidade da dor em 5 dias foi leve em ambos os grupos, correspondendo a 102% da eficácia relativa para OXYCONTIN® comparado com oxicodona de liberação imediata, com 95% de confiança de 89% a 118%.

O terceiro estudo³ foi a comparação dose-repetida, duplo-cega, randomizada, cruzada em dois períodos, multicêntrica, entre OXYCONTIN® comprimidos e oxicodona de liberação imediata, consistindo de 1) estimativa da eficácia do controle da dor sobre a duração dos intervalos de dose, 2)

desenvolvimento de um perfil farmacocinético/farmacodinâmico, e 3) exame da relação entre concentração plasmática de oxicodona em estado de equilíbrio e efeitos da droga. Em mais de 91% dos pacientes tratados com OXYCONTIN® obtiveram controle da dor dentro de 1,6 dias. Durante a fase duplo cega, os pacientes continuaram estabilizados em níveis leves de intensidade da dor, sem diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. Concluindo, tanto OXYCONTIN® comprimidos quanto oxicodona de liberação imediata foram eficazes nos intervalos de dose e mostraram diferentes perfis farmacocinéticos e efeitos de droga comparáveis.

O quarto estudo⁴ foi ensaio de centro único randomizado, duplo cego e cruzado em dois períodos, comparando a eficácia de OXYCONTIN® comprimidos com comprimidos de oxicodona de liberação imediata final do período da dosagem. Cada período do estudo durou 3 a 7 dias, sem intervalo de pausa entre os tratamentos. A aceitabilidade da terapia foi avaliada como “boa” por 60% dos pacientes com OXYCONTIN® e 63% dos pacientes com oxicodona de liberação imediata. A fase duplo cego deste estudo apóia os estudos prévios que mostravam eficácia analgésica equivalente de OXYCONTIN® e oxicodona de liberação imediata.

Estudo dose-resposta multicêntrico⁵, duplo cego, randomizado, placebo controlado, grupo paralelo, dose repetida, em pacientes entre 32 e 90 anos (média de 62 anos de idade) com osteoartrite crônica, envolveu 133 pacientes, dos quais 44 foram randomizados para tratamento com OXYCONTIN® comprimidos de 10 mg a cada 12 horas ou OXYCONTIN® comprimidos de 20 mg (2 x 10 mg) a cada 12 horas por 14 dias. Os 45 pacientes remanescentes receberam placebo a cada 12 horas pelo mesmo período. Não foram permitidos titulação de dose ou analgésico suplementar. Os resultados demonstraram clara relação dose resposta para a redução da intensidade da dor. A análise de regressão mostrou correlações inversas significativas ($P < 0,05$) entre a concentração plasmática de oxicodona e intensidade de dor (medidas através de escala CAT e VAS) e efeitos de droga.

Estudo dose repetida, randomizado, cruzado em dois períodos, multicêntrico⁶, duplo cego, comparou perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos de OXYCONTIN® comprimidos e de comprimidos de oxicodona de liberação imediata, envolvendo 57 adultos com dor lombar crônica estável, randomizados a uma fase de titulação aberta e tomando OXYCONTIN® a cada 12 horas ou oxicodona de liberação imediata. Dos 57 pacientes envolvidos, 47 (82%) completaram com sucesso a fase de titulação aberta dentro de 4 dias, e 44 pacientes completaram a fase duplo cego do estudo. Daqueles que se submeteram a titulação, 87% dos pacientes tratados com OXYCONTIN® atingiram controle estável da dor em média de 2,5 dias e mais de 96% dos tratados com oxicodona de liberação imediata atingiram este estado numa média de 3 dias. Diferenças de tratamento estatisticamente significativas ($P < 0,05$) foram observadas entre as concentrações plasmáticas de OXYCONTIN® e oxicodona de liberação imediata em 0, 1, 3 a 4, 5 e 6 horas pós dosagem. Relações estatisticamente significativas foram encontradas entre a concentração plasmática de oxicodona e os efeitos de droga MSDEQ. Observou-se também uma significativa relação inversa entre concentração plasmática de oxicodona e intensidade da dor.

A neuralgia pós-herpética foi utilizada como modelo para estudo⁷ da eficácia e segurança de OXYCONTIN® comprimidos na dor neuropática. Estudo randomizado, duplo cego, cruzado, avaliando doentes com neuralgia pós-herpética com dor de intensidade no mínimo moderada, comparou OXYCONTIN® 10 mg a cada 12 horas ou placebo, cada um administrado durante 4 semanas. Houve aumento da dose semanalmente até o máximo de 30 mg a cada 12 horas, e a avaliação da intensidade e alívio da dor foi diária. Dos 50 pacientes envolvidos, 38 (idades 70 ± 11 anos) completaram ambos os períodos duplos cegos. Comparado ao placebo, OXYCONTIN® mostrou valores superiores para alívio da dor, eficácia clínica e incapacidade (eficácia clínica placebo = $0,7 \pm 1,0$; OXYCONTIN® $1,7 \pm 1,1$; valor-P 0,0001).

¹ Parris WCV, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. Therapeutic evaluation of controlled-release oxycodone (OXYCONTIN) tablets in the treatment of chronic cancer pain: a double-blind study. Int Assoc for the Study of pain, 8th World Congress on Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 20, #59 [abstract]; and Data on File (1), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

² Kaplan R, Parris WCV, Citron ML, et al. Comparison of controlled release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain, a double-blind study. Int Assoc for the Study of pain, 8th World Congress on Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 20, #58 [abstract]; and Data on File (m), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

³ Data on File (e), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁴ Data on File (q), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁵ Roth S, Burch F, Fleischmann R, et al. The effect of controlled-release (CR) oxycodone on pain intensity and activities in patients with pain secondary to osteoarthritis. Am Pain Soc Program Book 1995; A-147, #95884 [abstract]; and Data on File (a), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁶ Fleischmann R, Iwan T, Kaiko R, et al. Chronic low back pain (LBP) treatment with controlled-release (CR) and immediate-release (IR) oxycodone. Int Assoc for the Study of Pain, 8th World Congress of Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 493, #184 [abstract]; and Data on File (f), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁷ Watson CPN, Babul N. Placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of controlled-release oxycodone in postherpetic neuralgia. Int Assoc for the Study of Pain, 8th World Congress of Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 277, #195 [abstract].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Estudos realizados em voluntários normais e pacientes mostraram relações preditórias entre a dose de oxicodona e suas concentrações plasmáticas, assim como entre a concentração e certos efeitos opioides esperados. Em voluntários normais, estes incluem a constrição pupilar; a sedação; e o ‘efeito droga’. Nos pacientes, os efeitos incluíram a analgesia e a sensação de ‘relaxamento’.

Como ocorre com todos os opioides, a concentração plasmática efetiva mínima para analgesia varia entre os pacientes especialmente em pacientes tratados anteriormente com opioides agonistas potentes. Consequentemente, os pacientes devem ser tratados com titulação individualizada da dose para se obter o efeito desejado. A concentração analgésica efetiva mínima de oxicodona poderá aumentar em função do uso de doses repetidas, em qualquer paciente, devido ao aumento da dor e/ou desenvolvimento de tolerância farmacológica.

Relação concentração/experiência adversa

OXYCONTIN® comprimidos está associado a experiências adversas típicas relacionadas aos opioides, semelhantes às observadas com oxicodona de liberação imediata e a todos os opioides. Há uma relação geral entre o aumento na concentração plasmática de oxicodona e o aumento na ocorrência de experiências adversas opioides relacionadas à dose, tais como náuseas, vômitos, e os efeitos sobre o SNC e a depressão respiratória. Nos pacientes tolerantes aos opioides, a situação é modificada pelo desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais relacionados aos mesmos.

Como ocorre com todos os opioides, a dose deve ser individualizada (veja seção Posologia), pois a dose analgésica efetiva para certos pacientes poderá ser excessivamente alta para outros.

Farmacocinética

A atividade de OXYCONTIN® comprimidos é devida primariamente ao fármaco original, a oxicodona. Os comprimidos de OXYCONTIN® foram formulados para proporcionar uma liberação controlada de oxicodona durante 12 horas. A oxicodona é bem absorvida a partir dos comprimidos OXYCONTIN®, com uma biodisponibilidade oral entre 60% e 87%. A biodisponibilidade oral do OXYCONTIN® comprimidos, relativa às formas de dosagem oral com liberação imediata, é de 100%. Com dosagem repetida em voluntários normais, obtiveram-se níveis de estado de equilíbrio entre 24 e 36 horas. Para os comprimidos com 10 mg, 20 mg, e 40 mg foi estabelecida a proporcionalidade à dose, tanto para os níveis de pico plasmático (Cmáx) quanto para a área sob a curva de absorção (AUC). A oxicodona é amplamente metabolizada, e eliminada primariamente na urina sob forma de metabólitos conjugados e não-conjugados. A aparente meia-vida de eliminação da oxicodona, após a administração de OXYCONTIN® comprimidos, foi de 4,5 horas em comparação com 3,2 horas para a oxicodona de liberação imediata.

Absorção: comparativamente a uma dose parenteral, cerca de 60% a 87% de uma dose oral de oxicodona atinge o compartimento central.

Esta alta biodisponibilidade oral deve-se ao baixo metabolismo pré-sistêmico e/ou metabolismo de primeira passagem. Em voluntários normais, a meia-vida de absorção é de 0,4 horas para a oxicodona de liberação imediata. OXYCONTIN® comprimidos apresenta um modelo de absorção bifásica, com duas meias-vidas de absorção aparente, de 0,6 horas e 6,9 horas; isso reflete a liberação inicial de oxicodona do comprimido, seguida de uma liberação controlada.

Para comprimidos com 10 mg, 20 mg, e 40 mg foi estabelecida à proporcionalidade à dose, tanto para os níveis de pico plasmático (Cmáx) como para a área sob a curva de absorção (AUC) (veja Tabela 1). Dada a curta meia-vida de eliminação da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas entre 24 a 36 horas após o início da dosagem com OXYCONTIN® comprimidos. Em estudo comparativo de OXYCONTIN® comprimidos 10 mg a cada 12 horas versus oxicodona 5 mg de liberação imediata a cada 6 horas, ambos mostraram-se equivalentes quanto AUC e Cmáx, e semelhantes para as concentrações Cmin. Houve menos oscilações nas concentrações plasmáticas de OXYCONTIN® comprimidos, comparativamente ao encontrado com o uso de oxicodona de liberação imediata.

TABELA 1: Média (variação % do coeficiente).

Regime: OXYCONTIN® comprimidos.

FORMA DE DOSAGEM	AUC (ng x h/mL)*	Cmáx (ng/mL)	Tmáx (horas)	Vale da conc. (ng/mL)
Dose única				
OXYCONTIN®	100,7	10,6	2,7	não
10mg comprimidos	(26,6)	(20,1)	(44,1)	disponível
OXYCONTIN®	207,5	21,4	3,2	não
20mg comprimidos	(35,9)	(36,6)	(57,9)	disponível
OXYCONTIN®	423,1	39,3	3,1	não
40mg comprimidos	(33,3)	(34,0)	(77,4)	disponível
Dose múltipla				
OXYCONTIN®	103,6	15,1	3,2	7,2
10mg comprimidos a cada 12h	(38,6)	(31,0)	(69,5)	(48,1)
5mg liberação imediata a cada 6h	99,0	15,5	1,6	7,4
	(36,2)	(28,8)	(49,7)	(50,9)

*= AUC para a dose única= AUC_{0-∞}; para a dose múltipla, AUC=AUC_{0-T}

Efeitos dos alimentos: em contraste às fórmulas de liberação imediata, os alimentos não têm efeito significativo sobre a absorção da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos. A liberação de oxicodona de OXYCONTIN® comprimidos é independente do pH.

Distribuição: após a administração endovenosa, o volume de distribuição (Vss) de oxicodona foi de 2,6 L/kg. A ligação de oxicodona às proteínas plasmáticas, a 37°C e pH 7,4, foi de cerca de 45%.

Uma vez absorvida, a oxicodona é distribuída aos músculos esqueléticos, fígado, trato intestinal, pulmões, baço e cérebro. A oxicodona foi encontrada no leite materno (veja seção Advertências e Precauções).

Metabolismo: o cloridrato de oxicodona é amplamente metabolizado em noroxicodona, oximorfona, noroximorfona e seus glucuronídeos. O principal metabólito circulante é a noroxicodona, com uma proporção AUC de 0,6, relativa de oxicodona. Relata-se que a noroxicodona seja um analgésico muito mais fraco que a oxicodona. A oximorfona, embora possua atividade analgésica, está presente no plasma em baixas concentrações. A correlação entre as concentrações de oximorfona e os efeitos opioides foi bem menor que a observada com as mesmas concentrações de oxicodona no plasma. O perfil de atividade analgésica de outros metabólitos não são atualmente conhecidos.

A formação de oximorfona e noroxicodona é mediada pelo CYP2D6 e CYP3A4, respectivamente. Adicionalmente, a formação de noroximorfona é mediada tanto pelo CYP2D6 como pelo CYP3A4. Teoricamente a formação desses metabólitos pode ser afetada por outras drogas (veja seção Interações Medicamentosas).

Eliminação: a oxicodona e seus metabólitos são eliminados basicamente pelos rins. Foram relatadas as seguintes quantidades identificadas na urina: oxicodona livre, até 19%; oxicodona conjugada, até 50%; oximorfona livre, 0%; oximorfona conjugada, ≤ 14%; tanto a noroxicodona livre como a conjugada foram identificadas na urina, mas não foram quantificadas. Em adultos, o clearance plasmático total foi de 0,8 L/min.

Populações especiais

Idosos: as concentrações de oxicodona no plasma são afetadas apenas parcialmente pela idade, sendo 15% superiores em idosos, comparativamente aos indivíduos jovens. Não houve diferenças entre indivíduos jovens e idosos, quanto aos efeitos adversos relatados.

Sexo: em média, as mulheres apresentaram concentrações plasmáticas médias de oxicodona até 25% mais altas que os homens, mesmo após o ajuste por peso corpóreo. A razão dessa diferença não é conhecida.

Insuficiência renal: as informações preliminares, relativas a estudo que envolveu pacientes com disfunção renal leve a severa (clearance de creatinina < 60 mL/min), descrevem picos de concentrações plasmáticas de oxicodona e noroxicodona de 50% e 20% mais altos, respectivamente. Já os valores AUC de oxicodona, noroxicodona e oximorfona foram respectivamente, 60%, 50% e 40% mais altos que em indivíduos normais. Nestas situações acompanha-se um aumento da sedação, mas não por alterações na frequência respiratória, na constrição pupilar, ou nas diversas outras variáveis de efeito da droga. Houve um incremento na meia-vida de eliminação da oxicodona, de somente 1 hora (veja seção Advertências e Precauções).

Insuficiência hepática: as informações preliminares de um estudo que envolveu pacientes com disfunção hepática leve a moderada, descrevem picos de concentrações plasmáticas de oxicodona e noroxicodona de, respectivamente, 50% e 20% mais altas que em indivíduos normais. Os valores AUC são, respectivamente, 95% e 65% mais altos. Os picos de concentrações plasmáticas de oximorfona e os valores AUC são menores em 30% e 40%. Estas diferenças são acompanhadas de incrementos em alguns efeitos da droga, mas não em outros. A meia-vida de eliminação da oxicodona aumentou em 2,3 horas (veja seção Precauções).

Interações medicamentosas: a oxicodona é parcialmente metabolizada pelo CYP2D6 e CYP3A4 e, teoricamente, pode ser afetado por outras drogas. A oxicodona é parcialmente metabolizada em oximorfona pelo CYP2D6, que representa menos que 15% da dose total administrada. Essa via de eliminação pode ser bloqueada por uma variedade de drogas (como certas drogas cardiovasculares e antidepressivas). Os pacientes que recebem tais drogas concomitantemente com OXYCONTIN® comprimidos não parecem apresentar perfis terapêuticos diferentes de outros pacientes. Em um estudo envolvendo 10 voluntários utilizando quinidina, um conhecido inibidor do CYP2D6, os efeitos farmacodinâmicos da oxicodona não sofreram alterações.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OXYCONTIN® comprimidos é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à oxicodona, ou em situações nas quais os opioides são contraindicados. Incluem-se os pacientes com significativa depressão respiratória (em quadros sem controle, ou na ausência de equipamentos de reanimação), bem como pacientes com asma brônquica ou na hipercapnia aguda ou severa. OXYCONTIN® comprimidos é contraindicado em pacientes acometidos ou que apresentem suspeita de ileo paralítico.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Efeitos não teratogênicos: recém-nascidos cujas mães estejam recebendo oxicodona de forma crônica podem apresentar depressão respiratória e/ou outros sintomas de abstinência medicamentosa, ao nascimento ou mesmo durante a lactação.

Trabalho de parto e parto: OXYCONTIN® comprimidos não é recomendado para uso em mulheres, imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, já que opioides orais podem causar depressão respiratória em recém-nascidos.

Mulheres amamentando: baixas concentrações de oxicodona são detectadas no leite materno. Os sintomas de abstinência medicamentosa podem ocorrer em crianças em amamentação, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opioide à mãe. Via de regra, não convém praticar a amamentação enquanto estiver recebendo OXYCONTIN® comprimidos, já que a oxicodona pode ser eliminada no leite materno.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia desta apresentação de oxicodona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Contudo, a oxicodona têm sido largamente utilizada na população pediátrica, em outras apresentações assim como os excipientes utilizados nesta formulação. Desde que a dose seja ajustada ao peso dos pacientes (veja seção Posologia), não se prevê nenhum aumento específico no risco de seu uso, caso esta forma de oxicodona seja utilizada em pacientes pediátricos com idade suficiente para deglutiir os comprimidos inteiros. Deve-se ressaltar que os comprimidos de oxicodona não devem ser moidos ou divididos antes de sua administração.

Depressão respiratória: a depressão respiratória representa o principal risco de toda preparação agonista opióide. A depressão respiratória ocorre com maior frequência em pacientes idosos ou debilitados; habitualmente ocorre também após altas doses iniciais em pacientes que não tenham desenvolvido tolerância farmacológica, ou quando os opióides são administrados em conjunto com outros agentes que deprimem a respiração. A oxicodona deve ser utilizada com extrema cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica significante, *cor pulmonale*, ou com reserva respiratória substancialmente reduzida; em casos de hipóxia; hipercapnia; ou depressão respiratória pré-existente.

Em tais pacientes, mesmo administrando a oxicodona em doses terapêuticas usuais, pode-se reduzir o impulso respiratório até o ponto de apneia. Em tais casos deve-se considerar o uso como alternativa terapêutica, de analgésicos não-opióides, e os opióides sendo usados somente sob cuidadosa supervisão médica na dose eficaz mínima.

Afecções cerebrais: os efeitos depressores respiratórios dos opióides incluem a retenção do dióxido de carbono e a elevação secundária da pressão do líquido cefalorraquidiano; tais efeitos podem ser muito aumentados na presença de lesão craniana, de lesões intracranianas, ou de outras causas pré-existentes de pressão intracraniana aumentada.

A oxicodona afeta as respostas das pupilas e da consciência, de modo capaz de mascarar os sinais neurológicos de aumentos subsequentes da pressão intracraniana, em pacientes com lesões craniocéfálicas.

Efeito hipotensor: OXYCONTIN® comprimidos, como todos os analgésicos opióides, pode causar hipotensão severa, em indivíduos cuja capacidade de manter a pressão sanguínea apresente-se comprometida pela depleção do volume sanguíneo, ou após a administração concomitante de drogas tais como fenotiazinas ou outros agentes que comprometam o tônus vasomotor. OXYCONTIN® comprimidos pode produzir hipotensão ortostática em pacientes ambulatoriais. Como todos os analgésicos opióides, OXYCONTIN® comprimidos deve ser administrado com cautela a pacientes com choque circulatório, já que a vasodilatação produzida pela droga pode reduzir ainda mais o rendimento cardíaco e a pressão arterial.

Precauções

Gerais: OXYCONTIN® comprimidos destina-se à utilização em pacientes que requerem terapia oral com um analgésico opióide. Como ocorre com qualquer analgésico opióide, é necessário ajuste de doses de forma individual em cada paciente.

A seleção de pacientes para o tratamento com OXYCONTIN® comprimidos deve reger-se pelos mesmos princípios de uso de analgésicos opióides similares, de liberação controlada. Os analgésicos opióides, administrados de acordo com um programa de dose fixa, têm índice terapêutico estreito em certas populações de pacientes — especialmente quando combinado a outras drogas; devem ser reservados aos casos nos quais os benefícios da analgesia opióide excedam os riscos conhecidos de depressão respiratória, estado mental alterado, e hipotensão postural. Os médicos devem individualizar o tratamento em cada caso, usando analgésicos não opióides, opióides tipo “se necessário” e/ou produtos combinados, além de terapia opióide crônica com drogas tais como o cloridrato de oxicodona, em um plano progressivo de manejo da dor, conforme delineado por entidades como a OMS, a Agência de Diretrizes para os Cuidados à Saúde e Pesquisa, e a Sociedade Americana da Dor.

O uso de OXYCONTIN® comprimidos está vinculado a aumento de riscos potenciais, devendo ser usado somente com cautela nas seguintes condições: alcoolismo, insuficiência adrenocortical (por exemplo, na doença de Addison), depressão do SNC ou coma, *delirium tremens*, pacientes debilitados, cifoscoliose associada com depressão respiratória, mixedema ou hipotireoidismo, hiperplasia prostática ou obstrução uretral, insuficiência hepática grave, pulmonar ou renal, e psicose tóxica.

Em pacientes com quadros de abdômen agudo, a administração de oxicodona - como a de todo analgésico opióide - pode mascarar o diagnóstico ou o curso clínico. A oxicodona pode agravar as convulsões em pacientes com transtornos convulsivos, sendo que todos os opióides podem induzir ou agravar as convulsões em alguns quadros clínicos.

Cirurgia ambulatorial e utilização no pós-operatório: não se recomenda o uso de OXYCONTIN® comprimidos em pré-cirurgia (analgesia prévia), como também não é aconselhável a utilização no manejo da dor no período pós-cirúrgico imediato (nas primeiras 12 a 24 horas após a cirurgia), no caso de pacientes que não tenham recebido previamente esse medicamento; essa precaução se explica pelo fato de que em tal situação a segurança de sua utilização ainda não foi estabelecida.

Quanto aos pacientes que já estavam recebendo comprimidos de OXYCONTIN® como parte de uma terapia analgésica estabelecida, pode-se manter com segurança a administração do fármaco, contanto que tenham sido feitos os ajustes de dose necessários, levando em consideração fatores tais como o procedimento, as outras drogas administradas, e as alterações fisiológicas temporárias provocadas pela própria intervenção cirúrgica (veja as seções PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E POSOLOGIA).

Utilização em doenças do trato pancreático/biliar: a oxicodona pode causar espasmo do esfínter de Oddi, devendo ser usada com cautela em pacientes com doenças do trato biliar, inclusive pancreatite aguda. Os opióides, inclusive a oxicodona, podem elevar o nível de amilase sérica.

Tolerância e dependência física: a tolerância causa a necessidade de aumento das doses de opióides, a fim de se manter constante um determinado efeito, tal como a analgesia (embora não tenha havido progressão da enfermidade ou de outros fatores externos). A dependência física reflete-se na ocorrência de sintomas de abstinência, depois da retirada abrupta da droga ou da administração de um antagonista. Não são raras as ocorrências de dependência física e de tolerância, durante terapias crônicas com opióides.

Na maioria dos pacientes tratados com doses mais baixas de OXYCONTIN® comprimidos não deve ocorrer tolerância significativa. Porém deve-se prever que uma proporção dos pacientes oncológicos desenvolverá certo grau de tolerância, sendo necessárias doses de OXYCONTIN® comprimidos progressivamente mais altas para manter o controle da dor durante o tratamento crônico. Independente de o fenômeno ser o resultado de aumentos na

dor secundária à progressão da doença, ou resultar de tolerância farmacológica, habitualmente as doses poderão ser aumentadas com segurança, ajustando-se a dose do paciente de modo a manter um equilíbrio aceitável entre o alívio da dor e os efeitos colaterais. Deve-se escolher a dosagem de acordo com a resposta analgésica individual do paciente, e com sua capacidade de tolerar os efeitos colaterais.

Normalmente, a tolerância aos efeitos analgésicos dos opióides é concomitante à tolerância aos efeitos colaterais, com a exceção da constipação intestinal.

A dependência física resulta em sintomas de abstinência, em pacientes submetidos à interrupção abrupta da droga, mas os sintomas também podem ser precipitados pela administração de drogas com atividade antagonista opióide (veja seção Superdose).

Se o uso de OXYCONTIN® comprimidos for descontinuado abruptamente, em um paciente fisicamente dependente, poderá ocorrer uma síndrome de abstinência. A síndrome de abstinência caracteriza-se pelos seguintes sintomas: inquietude, lacrimejamento, rinorréia, bocejamento, transpiração, calafrios, mialgia e midríase. Outros sintomas também podem surgir, tais como: irritabilidade, ansiedade, dor nas costas, dor articular, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia ou elevações na pressão sanguínea, frequência respiratória ou cardíaca.

Ao ocorrerem sinais e sintomas de abstinência opióide, o paciente deverá ser tratado com o restabelecimento da terapia opióide, seguido da redução gradual da dose de OXYCONTIN® comprimidos de forma combinada com o suporte sintomático (veja seção POSOLOGIA: Suspensão da terapia).

Informações para pacientes e cuidadores: caso seja clinicamente aconselhável, os pacientes em uso de OXYCONTIN® comprimidos ou seus familiares deverão receber as seguintes informações, fornecidas por médicos, enfermeiros/as, farmacêuticos ou cuidadores:

1. Os pacientes deverão ser informados de que os comprimidos de OXYCONTIN® foram formulados para atuarem adequadamente, somente se forem deglutidos inteiros. Se forem partidos, mastigados ou triturados, poderão liberar imediatamente seu conteúdo inteiro, acarretando o risco de superdose.
2. Os pacientes deverão ser instruídos a informar sobre episódios de dor incidental (*breakthrough pain*) ou experiências adversas que ocorram durante a terapia. É essencial que a dosagem seja individualizada, a fim de otimizar a ação do medicamento.
3. Os pacientes deverão ser avisados de que não deverão ajustar a dose de OXYCONTIN® comprimidos, exceto com a expressa anuência do médico responsável.
4. Os pacientes deverão ser informados de que OXYCONTIN® comprimidos pode afetar a capacidade mental e/ou física, necessária para desempenhar tarefas potencialmente arriscadas, tais como dirigir veículos ou acionar maquinaria pesada.
5. Os pacientes não deverão combinar a ingestão de OXYCONTIN® comprimidos com álcool ou outros depressores do SNC (tranquilizantes), exceto com a expressa anuência do médico responsável, já que pode resultar efeitos somáticos.
6. As mulheres em idade reprodutiva que estão grávidas ou pretendam engravidar deverão ser avisadas para consultarem seu médico sobre os efeitos da administração, durante a gravidez, de analgésicos e de outras drogas capazes de afetarem a própria mulher e o bebê.
7. Os pacientes deverão ser informados de que OXYCONTIN® comprimidos é um medicamento com potencial de abuso. Os pacientes devem zelar ao máximo por sua medicação, este somente deverá ser entregue ou administrado à pessoa à qual o medicamento foi receitado.
8. Os pacientes deverão ser informados de que é possível que evacuem as “matrizes” vazias dos comprimidos, seja por colostomia, seja nas fezes, o que não representa um fenômeno preocupante, já que o medicamento ativo já foi absorvido.
9. Os pacientes devem ser informados de que, no caso de uso de OXYCONTIN® comprimidos por um período maior que algumas poucas semanas, ao indicar-se o fim da terapia, talvez seja aconselhável reduzir gradualmente a dose de OXYCONTIN® comprimidos, evitando-se a suspensão abrupta; minimizando o risco de sintomas de abstinência. Seu médico poderá indicar um programa de dosagem, a fim de implementar a retirada gradual do medicamento.

Monitoração laboratorial: devido à ampla faixa de concentrações plasmáticas encontrada na população, aliado a complexidade dos fenômenos dor e tolerância medicamentosa, a dosagem de oxicodona plasmática não é de muita valia nos cuidados clínicos. É possível, porém, que sua determinação no plasma seja útil em alguns casos.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Estudos realizados em animais de laboratório não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

Carcinogênese, mutagênese e transtornos da fertilidade

Não foram realizados estudos destinados a avaliar o potencial carcinogênico ou de transtorno da fertilidade, relacionados à oxicodona. A oxicodona não se revelou mutagênica nos seguintes testes: teste de Ames em *Salmonella* e *E. coli*, com e sem ativação metabólica, com doses de até 5.000 µg; teste de aberração cromossômica em linfócitos humanos na ausência de ativação metabólica, com doses de até 1.500 µg/mL, e com ativação 48 horas após a exposição, com doses de até 5.000 µg/mL; e no teste de micronúcleo de medula óssea *in vivo*, em camundongos (com níveis plasmáticos de até 48 µg/mL). A oxicodona se revelou clastogênica no teste cromossômico de linfócitos humanos na presença da ativação metabólica do teste de aberração cromossômica em humanos (a nível maior que ou igual a 1.250 µg/mL), às 24 horas, mas não às 48 horas após a exposição; e no teste de linfoma de camundongo com dose de 50 µg/mL ou mais com ativação metabólica e com dose de 400 µg/mL sem tal ativação.

Gravidez

Efeitos teratogênicos: estudos de reprodução foram realizados em ratas e coelhos, com administração oral de doses de, respectivamente, até 8 mg/kg (48 mg/m²) e 125 mg/kg (1375 mg/m²). Essas doses são, respectivamente, 4 vezes e 60 vezes uma dose humana de 120 mg/dia (74 mg/m²), baseadas na relação mg/kg de um adulto pesando 60 kg (ou respectivamente 0,7 vezes e 19 vezes dita dose humana, em termos de mg/m²). Os resultados não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona

em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

Efeitos não teratogênicos: recém-nascidos cujas mães estejam recebendo oxicodona de forma crônica podem apresentar depressão respiratória e/ou outros sintomas de abstinência medicamentosa, ao nascimento ou mesmo durante a lactação.

Trabalho de parto e parto: OXYCONTIN® comprimidos não é recomendado para uso em mulheres, imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, já que opióides orais podem causar depressão respiratória em recém-nascidos.

Nutrizes: baixas concentrações de oxicodona são detectadas no leite materno. Os sintomas de abstinência medicamentosa podem ocorrer em crianças em amamentação, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opióide à mãe. Via de regra, não convém praticar a amamentação enquanto a paciente estiver recebendo OXYCONTIN® comprimidos, já que a oxicodona pode ser eliminada no leite materno.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia desta apresentação de oxicodona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Contudo, a oxicodona têm sido largamente utilizada na população pediátrica, em outras apresentações assim como os excipientes utilizados nesta formulação. Desde que a dose seja ajustada ao peso dos pacientes (veja seção Posologia), não se prevê nenhum aumento específico no risco de seu uso, caso esta forma de oxicodona seja utilizada em pacientes pediátricos com idade suficiente para deglutar os comprimidos inteiros. Deve-se ressaltar que os comprimidos de OXYCONTIN® não devem ser moídos ou divididos antes de sua administração.

Uso geriátrico: em estudos farmacocinéticos controlados realizados em idosos (maiores de 65 anos de idade), a excreção de oxicodona mostrou-se levemente reduzida. Em comparação aos adultos jovens, as concentrações plasmáticas de oxicodona estavam aumentadas em aproximadamente 15%. Em ensaios clínicos com iniciação correta da terapia e a titulação da dose, não foram observados efeitos colaterais graves ou inesperados, atribuíveis à idade. Nas doses usuais, o intervalo entre as doses mostrou-se apropriado aos pacientes geriátricos. Como ocorre com qualquer opióide, a dose inicial deve ser reduzida em um terço ou metade da dose habitual em pacientes debilitados não tolerantes.

Insuficiência hepática: um estudo com OXYCONTIN® comprimidos em pacientes com insuficiência hepática mostrou concentrações plasmáticas mais elevadas do que as observadas em pacientes com função hepática normal. Nestes casos, deve-se assegurar o uso de dose inicial entre um terço a metade da dose habitual, seguido por ajustes criteriosos de dosagem.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, conforme depuração da creatinina (< 60 mL/min), as concentrações plasmáticas da oxicodona serão aproximadamente 50% mais elevadas do que as encontradas em indivíduos com função renal normal. O início da dose deve ocorrer de forma conservadora. As doses posteriores deverão ser ajustadas de acordo com a situação clínica de cada paciente.

Diferenças por sexo: em estudos farmacocinéticos, as mulheres não tratadas com opióides demonstraram concentrações plasmáticas médias até 25% maiores do que as apresentadas pelos homens, além de maior frequência de efeitos adversos típicos dos opióides – mesmo após o ajuste por peso corpóreo. A importância clínica de uma diferença desta ordem de grandeza é baixa, considerando-se medicações indicadas para uso crônico, em doses individualizadas. Não foram detectadas diferenças entre os sexos, relativas à eficácia ou efeitos adversos, nos ensaios clínicos.

Carcinogênese, mutagênese e transtornos da fertilidade: Não foram realizados estudos destinados a avaliar o potencial carcinogênico ou de transtorno da fertilidade, relacionados à oxicodona. A oxicodona não se revelou mutagênica ou clastogênica (genotóxica).

Gravidez Efeitos teratogênicos: Oxycontin® está classificado como Categoria B de risco na gravidez. Estudos realizados em animais de laboratório não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

“Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas”.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É previsível que a oxicodona produza efeitos aditivos, ao ser utilizada conjuntamente com o álcool, outros opióides ou drogas ilícitas que resultem em depressão do SNC.

OXYCONTIN® comprimidos é um opióide que não tem uso aprovado para cuidados aos transtornos do vício. Seu uso em indivíduos com dependência a drogas ou álcool – dependência ativa ou em remissão - é no tratamento de dores que requeiram analgesia com opióides.

Os analgésicos opióides, inclusive OXYCONTIN® comprimidos, podem potencializar a ação de bloqueio neuromuscular dos relaxantes músculo esqueléticos, aumentando o grau de depressão respiratória.

A oxicodona é parcialmente metabolizada via CYP2D6 e CYP3A4. Embora essa via possa ser bloqueada por uma variedade de drogas (certas drogas cardiovasculares e antidepressivas), ainda não está estabelecido se tal bloqueio tem significado clínico no agente em questão. Os médicos devem estar cientes dessa possível interação.

Os analgésicos opióides mistos agonistas/antagonistas (como a pentazocina, a nalbufina, o butorfanol e a buprenorfina) devem ser administrados com cuidado a pacientes que receberam ou estejam recebendo um curso de terapia com um analgésico opióide puro, tal como a oxicodona. Nesse caso, os analgésicos mistos agonista/antagonista poderão reduzir o efeito analgésico da oxicodona e/ou mesmo precipitar os sintomas de abstinência nos pacientes.

Como ocorre com todos os analgésicos opióides a administração de OXYCONTIN® comprimidos a pacientes tratados concomitantemente com outros depressores do SNC, inclusive sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes ou álcool deve ser iniciada com uma dose reduzida (metade ou terça parte da dose usual), devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma. Não foi observada nenhuma interação específica entre a oxicodona e os inibidores da monoaminoxidase (MAO), mas recomenda-se cautela na sua utilização com qualquer opióide.

Efeitos dos alimentos: em contraste às fórmulas de liberação imediata, os alimentos não têm efeito significativo sobre a absorção da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos. A liberação de oxicodona de OXYCONTIN® comprimidos é independente do pH.

Interações com outros depressores do SNC: como todos os analgésicos opioides, OXYCONTIN® comprimidos deve ser usado com cautela, iniciando o tratamento com uma dose reduzida (a metade ou a terça parte da dose usual) em pacientes que concomitantemente estejam recebendo outros depressores do SNC, inclusive sedativos ou hipnóticos; anestésicos gerais; fenotiazidas; outros tranquilizantes; ou álcool. Se essas drogas forem utilizadas em combinação com as doses habituais de OXYCONTIN®, poderão surgir efeitos interativos, resultantes em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Interações com analgésicos opioides mistos agonistas/ antagonistas: os analgésicos agonistas/antagonistas (como a pentazocina, a nalbufina, o butorfanol e a buprenorfina) devem ser administrados com cuidado a pacientes que receberam ou estejam recebendo um curso de terapia com um analgésico opioide puro, tal como a oxicodona e/ou mesmo precipitar os sintomas de abstinência nos pacientes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OXYCONTIN deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

OXYCONTIN® 10mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos brancos, revestidos por película.

OXYCONTIN® 20mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos rosas, revestidos por película.

OXYCONTIN® 40mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos amarelos, revestidos por película.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

· Princípios gerais:

OS COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE OXYCONTIN® DEVEM SER DEGLUTIDOS INTEIROS, NÃO DEVENDO SER FRACIONADOS, MASTIGADOS NEM TRITURADOS. A INGESTÃO DE COMPRIMIDOS FRACIONADOS, MASTIGADOS OU TRITURADOS PODERÁ PROVOCAR UMA LIBERAÇÃO RÁPIDA DA OXICODONA, COM A ABSORÇÃO DE DOSE POTENCIALMENTE FATAL.

No tratamento da dor é fundamental a avaliação sistemática do paciente. Ademais, a terapia deverá ser revisada regularmente, sendo ajustada baseando-se nas informações do próprio paciente referentes à dor e eventos adversos, bem como do juízo clínico do profissional. OXYCONTIN® comprimidos é utilizado no tratamento da dor moderada a severa, em pacientes que requerem terapia com um analgésico opioide oral.

A natureza da liberação controlada da formulação permite que OXYCONTIN® comprimidos seja administrado a cada 12 horas (veja seção Farmacocinética). Embora a dosagem simétrica (doses matinal e vespertina iguais) a cada 12 horas seja adequada para a maioria dos pacientes, alguns deles poderão beneficiar-se de uma dosagem assimétrica (com a dose da manhã diferindo da dose da tarde), ajustada ao caso. Normalmente é adequado o tratamento com um único opioide, usando-se terapia de 24 horas.

· **Início da terapia:** é imprevisível que o regime de dosagem seja iniciado individualmente para cada paciente, considerando-se o tratamento prévio do paciente, com analgésicos opioides ou não opioides. Entre os fatores a serem considerados, estão os seguintes:

1. A condição geral e o estado médico do paciente.
2. A dose diária, a potência e o(s) tipo(s) do(s) analgésico(s) de uso anterior.
3. A confiabilidade da estimativa de conversão, utilizada para calcular a dose de oxicodona.
4. A exposição do paciente a opioides, e sua tolerância aos mesmos.
5. O equilíbrio entre o controle da dor e as reações adversas.

Deve-se tomar precauções no sentido de administrarem-se inicialmente doses baixas de OXYCONTIN® comprimidos, em pacientes que ainda não tenham desenvolvido tolerância aos opioides, especialmente no caso de pacientes que concomitantemente estejam recebendo um tratamento com relaxantes musculares, sedativos ou outros medicamentos que atuem sobre o SNC (veja seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Pacientes que ainda não estejam utilizando opioides: os ensaios clínicos demonstraram que em tais pacientes a terapia analgésica poderá ser iniciada com OXYCONTIN® comprimidos. Para a maioria dos pacientes nessa categoria, uma dose inicial razoável consistiria em 10 mg cada 12 horas. Caso administrado um analgésico não opioide (aspirina, acetaminofeno ou uma droga antiinflamatória não esteróide), este não opioide poderá ser continuado. Se for descontinuado, é possível que a dose de OXYCONTIN® comprimidos tenha que ser aumentada.

Pacientes tratados com terapia opioide: se o paciente já estiver recebendo medicamentos contendo opioides, antes da terapia com OXYCONTIN® comprimidos, a dose diária total (24 horas) dos outros opioides deverá ser determinada da seguinte forma:

1. Utilizando os fatores de conversão da Tabela 3, multiplicar as doses (em mg/dia) dos opioides prévios pelo respectivo fator, obtendo-se assim a dose diária total equivalente em termos de oxicodona.

2. Dividir pela metade a dose para 24 horas assim obtida, para determinar a dose de OXYCONTIN® comprimidos a ser administrada 2 vezes ao dia (cada 12 horas).

3. Ajustando para baixo, calcular a dosagem correta em termos das potências existentes de comprimidos de OXYCONTIN® (10 mg, 20 mg ou 40 mg).

4. Ao iniciar a terapia com OXYCONTIN® comprimidos descontinuar dentro de 24 horas a administração de todos os outros medicamentos opioides. É provável que nenhuma conversão fixa se revele satisfatória para a totalidade dos pacientes, especialmente com os que já estejam recebendo altas doses de opioides. As dosagens recomendadas na Tabela 3 representam somente um ponto de partida, sendo necessárias cuidadosas observações e frequentes titulações, a fim de garantir que os pacientes cheguem a uma nova terapia estável.

Tabela 3: Fatores de multiplicação para converter as doses diárias de opioides prévios para a dose diária de oxicodona oral* (mg/dia de opioide prévio x fator = mg/dia de oxicodona oral)

OPIÓIDE PRÉVIO	FATOR PARA OPIÓIDE PRÉVIO ORAL	FATOR PARA OPIÓIDE PRÉVIO PARENTERAL
Oxicodona	1	-
Codeína	0,15	-
Fentanil transdérmico	veja abaixo	veja abaixo
Hidrocodona	0,9	-
Hidromorfina	4	20
Levorfanol	7,5	15
Meperidina	0,1	0,4
Metadona	1,5	3
Morfina	0,5	1,5

* Esse cálculo somente deve ser usado para converter à oxicodona oral. No caso de pacientes que estejam recebendo altas doses de opioides parenterais, aconselha-se uma conversão mais conservadora. Assim, no caso de altas doses Esse cálculo somente deve ser usado para converter à oxicodona oral. No caso de pacientes que estejam recebendo altas doses de opioides parenterais, aconselha-se uma conversão mais conservadora. Assim, no caso de altas doses de morfina parenteral, deve-se usar um fator de conversão igual a 1,5.

Em todos os casos deve-se dispor de uma analgesia suplementar (veja mais abaixo), sob forma de um analgésico apropriado do tipo curta ação.

OXYCONTIN® comprimidos poderá ser usado com segurança, concomitantemente com as doses habituais de analgésicos não opioides e adjuvantes analgésicos, cuidando-se sempre de selecionar uma dose inicial apropriada (veja seção Precauções).

Conversão de fentanil transdérmico para OXYCONTIN® comprimidos:

18 horas após a eliminação do adesivo transdérmico de fentanil, pode-se iniciar o tratamento com OXYCONTIN® comprimidos. Cada 25 mcg de fentanil transdérmico corresponde a 10 mg de OXYCONTIN® comprimidos. Deve-se manter vigilância estrita sobre o paciente, com referência a titulação precoce, já que a experiência clínica com esta conversão é muito limitada.

Manejo de prováveis reações adversas com opioides: a maioria dos pacientes tratados com opioides - especialmente os que nunca o foram antes - sofrerá reações adversas.

As reações adversas causadas pelo OXYCONTIN® comprimidos são frequentemente transitórias, mas poderão necessitar de avaliação e manejo. As reações adversas tais como a constipação intestinal deverão ser previstas e tratadas agressiva e profilaticamente, com um laxante. Habitualmente, os pacientes não se tornam tolerantes aos efeitos constipantes dos opioides.

As outras reações adversas dos opioides, tais como a sedação e as náuseas, são geralmente auto limitadas, e frequentemente não persistem além dos primeiros dias. Caso as náuseas persistam de forma inaceitável ao paciente, deve-se considerar o tratamento com antieméticos ou outras medidas capazes de aliviar esses sintomas.

Às vezes os pacientes tratados com OXYCONTIN® comprimidos notam a passagem de uma matriz de comprimido, intacta, nas fezes ou via colostomia. Essas matrizes contêm pouca ou nenhuma oxicodona residual e, portanto não têm importância clínica.

Individualização da dose: uma vez iniciada a terapia, devem-se avaliar frequentemente o alívio da dor e os outros efeitos dos opioides. As doses dos pacientes devem ser fixadas de forma a produzirem efeito adequado (geralmente, dor leve ou ausente, com a administração regular de, no máximo, 2 doses de analgesia suplementar durante 24 horas). Deve estar à disposição uma medicação "resgate" (veja seção sobre Analgesia suplementar). Já que as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas em aproximadamente 24 a 36 horas, a dose poderá ser ajustada a cada 1 ou 2 dias. O mais adequado é aumentar a dose a cada 12 horas, e não a frequência da dosagem. Não existem informações clínicas sobre intervalos entre administrações menores que 12 horas. Com cada aumento, a dose diária total de oxicodona em uso poderá ser elevada em 25% a 50%.

Em caso de sinais de reações adversas excessivas, relacionadas ao opióide, a próxima dose poderá ser reduzida. Se, por sua vez, esse ajuste levar a uma analgesia inadequada, poderá se administrar uma dose suplementar de oxicodona de liberação imediata. Alternativamente, pode-se utilizar adjuvantes analgésicos não opióides. Devem ser efetuados os ajustes de dose, necessários para obter o equilíbrio adequado entre o alívio da dor e as reações adversas relacionadas ao opióide.

Em caso de reações adversas significativas, antes de se chegar à meta terapêutica (dor leve ou nenhuma dor), tais eventos deverão ser tratados de forma agressiva. Uma vez controladas as reações adversas, deve-se continuar com a titulação ascendente, até a obtenção de um nível aceitável de controle da dor.

Durante as fases de mudanças nas necessidades analgésicas - inclusive a titulação inicial - recomenda-se manter frequentes contatos entre o médico, os outros membros da equipe médica, o paciente, e sua família.

Analgesia suplementar: é possível que a maioria dos pacientes que recebam terapia 24 horas por dia com opióides de liberação controlada precise ter à sua disposição medicamentos de liberação imediata tipo “resgate”, disponíveis para lidar com exacerbações da dor ou para prevenir a dor que ocorre previsivelmente durante certas atividades do paciente (dor incidental).

Manutenção da terapia: o objetivo da fase de titulação é determinar a dose necessária para analgesia durante as 12 horas, específica para o paciente, dose essa que manterá uma adequada com efeitos colaterais aceitáveis, durante todo o tempo necessário para o alívio da dor. Se a dor surgir novamente, a dose poderá ser aumentada, a fim de restabelecer o controle da dor. O método de ajuste da terapia, conforme mencionado acima, deverá ser usado para se restabelecer o controle da dor. Durante a terapia crônica especialmente em casos de síndromes de dor não oncológicas a necessidade contínua de terapia opióide durante 24 horas deverá ser reconfirmada periodicamente (isto é, cada 6 a 12 meses), conforme apropriado a cada caso.

Suspensão da terapia: quando o paciente não mais necessitar de terapia com OXYCONTIN® comprimidos, as doses deverão ser diminuídas gradualmente, evitando-se sinais e sintomas de abstinência, comuns ao paciente fisicamente dependente.

Conversão do OXYCONTIN® comprimidos para opióides parenterais a fim de evitar superdose, devem-se usar índices de conversão de dose conservadores.

Este medicamento não deve ser partido, ou mastigado.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas graves que podem estar associadas ao uso clínico de OXYCONTIN® comprimidos são as mesmas observadas com outros analgésicos opióides, incluindo depressão respiratória, apneia e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, hipotensão ou choque (veja seção Superdose).

Entre as reações adversas sem gravidade, encontradas no início da terapia com OXYCONTIN® comprimidos, figuram as típicas dos opióides. Tais eventos são dose-dependentes, e sua frequência em função da dose, do caso clínico, do nível da tolerância farmacológica aos opióides, e fatores específicos do paciente. Trata-se de acontecimentos previsíveis, a serem manejados como parte integral da analgesia com opióides. Os de maior frequência (acima de 5%) incluem constipação intestinal, náuseas, sonolência, vertigem, vômitos, prurido, cefaleia, secura na boca, sudorese e astenia. A frequência de tais eventos durante o início da terapia poderá ser minimizada mediante cuidadosa individualização da dose inicial, inclusive evitando a ocorrência de oscilações nas concentrações plasmáticas do opióide. Muitas dessas reações adversas desaparecerão ou diminuirão em intensidade, à medida que for continuada a terapia com OXYCONTIN® comprimidos, desenvolvendo-se certo grau de tolerância.

Em ensaios clínicos comparativos entre o OXYCONTIN® comprimidos, a oxicodona de liberação imediata e um placebo, os efeitos adversos mais comuns (frequência superior a 5%), relatados pelos pacientes pelo menos uma vez durante a terapia, foram os demonstrados na Tabela 2, abaixo:

Tabela 2

	OXYCONTIN® EM COMPRIMIDOS n = 227 Nº. de pacientes (%)	OXICODONA DE LIBERAÇÃO IMEDIATA n = 225 Nº. de pacientes (%)	PLACEBO n = 45 Nº. de. pacientes (%)
Constipação intestinal	52 (23)	58 (26)	3 (7)
Náuseas	52 (23)	60 (27)	5 (11)

Sonolência	52 (23)	55 (24)	2 (4)
Vertigem	29 (13)	35 (16)	4 (9)
Prurido	29 (13)	28 (12)	1 (2)
Vômitos	27 (12)	31 (14)	3 (7)
Cefaléia	17 (7)	19 (8)	3 (7)
Boca seca	13 (6)	15 (7)	1 (2)
Astenia	13 (6)	16 (7)	-
Sudoreste	12 (5)	13 (6)	1 (2)

As seguintes reações adversas foram relatadas pelos pacientes tratados com OXYCONTIN® comprimidos, com uma incidência situada entre 1% e 5% (listadas em ordem decrescente da frequência): anorexia, nervosismo, insônia, febre, confusão, diarreia, dor abdominal, dispesia, erupção cutânea, ansiedade, euforia, dispneia, hipotensão postural, calafrios, contorções, gastrite, distúrbios do sono, anormalidades do pensamento e soluços.

As seguintes reações adversas apareceram em menos de 1% dos participantes nos ensaios clínicos:

Gerais: lesão accidental, dor torácica, edema facial, mal-estar, dor cervical, dor, reação alérgica, dependência de drogas, miose e tolerância.

Cardiovasculares: enxaqueca, sincope, vasodilatação, depressão do segmento ST, hipotensão, palpitações, taquicardia supraventricular e hipotensão ortostática.

Digestivos: disfagia, eructação, flatulência, transtorno gastrintestinal, aumento de apetite, náuseas e vômitos, estomatite, dor biliar e íleo.

Hematológicos e linfáticos: linfadenopatia.

Metabolismo e nutrição: desidratação, edema, hiponatremia, edema periférico, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, sede.

Neurológicos: marcha anormal, agitação, amnésia, despersonalização, depressão, instabilidade emocional, alucinação, hipercinesia, hippestesia, hipotonía, mal-estar, parestesia, convulsões, transtornos da fala, estupor, tímido, tremor, vertigem, síndrome de abstinência com ou sem convulsões e cefaleia.

Respiratórios: aumento da tosse, faringite, alteração da voz, broncoespasmo, diminuição na tosse e depressão respiratória.

Dermatológicos: pele seca, dermatite esfoliativa, urticária.

Sentidos especiais: visão anormal, alteração do paladar.

Urogenitais: amenorreia, diminuição da libido, disúria, hematúria, impotência, poliúria, retenção urinária e micção insuficiente.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

SUPERDOSE

Superdoses agudas de oxicodona podem manifestar-se por depressão respiratória, sonolência progressiva até o estupor ou o coma, flacidez dos músculos esqueléticos, pele fria e peggiosa, pupilas contraídas, bradicardia, hipotensão e morte.

No tratamento da superdose de oxicodona deve-se atentar inicialmente ao restabelecimento das vias respiratórias e à aplicação de ventilação assistida ou controlada. Caso indicadas, devem ser instituídas medidas de apoio (inclusive com a administração de oxigênio e vasopressores) específicas para choque circulatório e/ou edema pulmonar. Eventuais paradas cardíacas ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

Os antagonistas opióides puros, tais como a naxolona ou o nalmofene, são antídotos específicos contra a depressão respiratória provocada por superdose de opióide. Os antagonistas opióides não devem ser administrados na ausência de depressão respiratória ou circulatória, clinicamente significativas, secundárias a superdose de oxicodona. Além disso, devem ser administrados com cautela a pessoas das quais se sabe ou se suspeita que sejam fisicamente dependentes de algum agonista opióide, inclusive OXYCONTIN® comprimidos. Em tais casos, uma reversão abrupta ou completa dos efeitos opióides poderá precipitar uma síndrome de abstinência aguda. A severidade da síndrome de abstinência dependerá do grau de dependência física e da dose do antagonista administrado.

Favor consultar as informações relativas à prescrição de antagonistas opióides específicos, bem como os detalhes relativos ao seu uso correto.

ABUSO E DROGADIÇÃO

OXYCONTIN® é um opióide agonista que exibe potencial de abuso similar ao da morfina, e é uma substância controlada. A oxicodona, da mesma forma como a morfina e outros opióides usados para obter a analgesia, está sujeita ao abuso e ao desvio criminoso.

A drogadicação é caracterizada pelo uso compulsivo, para fins não-médicos, de forma continuada, apesar do dano e risco de dano que causa. A drogadicação é uma doença tratável, através de um enfoque multidisciplinar, embora as recaídas sejam frequentes.

A “busca de droga” é muito comum entre os dependentes e os viciados. As táticas de busca incluem chamadas de emergência; visitas próximas à hora de fechamento do consultório, a recusa de se submeter a exames, testes ou consultas com os especialistas apropriados, a “perda” repetida de receitas, alteração das receitas, e relutância em fornecer os antecedentes clínicos ou os contatos com outros médicos de atendimento.

É comum que os viciados e os dependentes sem tratamento mudarem constantemente de médico, a fim de obterem receitas adicionais.

O abuso e o vício diferem da dependência física e da tolerância, constituindo fenômenos distintos e separados destas últimas. Os médicos devem estar cientes de que, em certos adictos, o vício pode não estar acompanhado de tolerância simultânea e de sintomas de dependência física. Além disso, pode haver abuso de opióides na ausência de verdadeira adição, caracterizando-se pelo uso indevido desses fármacos com finalidades não médicas, muitas vezes em combinação com outras substâncias psicoativas. OXYCONTIN® comprimidos, como outros opióides, tem sido desviado para usos não médicos. Recomendamos enfaticamente que mantenham cuidadosos registros sobre as receitas emitidas, inclusive quantidades, frequências e pedidos de renovação.

As medidas necessárias para ajudar a limitar o abuso dos fármacos opióides incluem a avaliação adequada do paciente, as práticas apropriadas de emissão de receitas, as reavaliações periódicas da terapia e o armazenamento e a entrega apropriados dos medicamentos.

OXYCONTIN® comprimidos consiste de uma matriz com dois polímeros, destinando-se exclusivamente ao uso oral. O abuso de comprimidos triturados traz o perigo de superdose e morte. Esse risco aumenta com o uso concomitante de álcool e outras substâncias. No caso de abuso por via parenteral, os excipientes do comprimido podem acarretar a necrose do tecido local, infecções, granulomas pulmonares, bem como maior risco de endocardite e lesões cardíacas valvulares. O abuso parenteral do fármaco é comumente associado à transmissão de doenças infecciosas tais como a hepatite e o HIV.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

MS 1.2214.0027

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº 32.700

Importado por:

Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Purdue Pharmaceuticals L.P.

4701 Purdue Drive, Wilson, NC 27893

North Carolina / Estados Unidos.

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PS – código interno:xxxxxx-x

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (31/10/2014).



Oxycontin®
40 mg cloridrato de oxicodona

OXYCONTIN®
cloridrato de oxicodona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação controlada.

Oxycontin® 10 mg, 20 mg e 40 mg. Embalagens com 12 e 30 comprimidos revestidos de liberação controlada.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

OXYCONTIN® 10 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 10mg contém:

Cloridrato de oxicodona10,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato de magnésio e opadry branco.

OXYCONTIN® 20 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 20mg contém:

Cloridrato de oxicodona20,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato demagnésio e opadry rosa.

OXYCONTIN® 40 mg:

Cada comprimido revestido de liberação controlada de 40mg contém:

Cloridrato de oxicodona40,00 mg

Excipientes: lactose, álcool estearílico, copolímero metacrilato de amônio, povidona, talco, triacetina, estearato de magnésio e Opadry amarelo.

INFORMAÇÕES PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OXYCONTIN® é indicado no tratamento de dores moderadas a severas, quando é necessária a administração contínua de um analgésico, 24 horas por dia, por período de tempo prolongado. Os médicos deverão individualizar o tratamento de cada paciente para fazer parte de um plano adequado de manejo da dor, iniciando a terapia com oxicodona depois da utilização de analgésicos não opióides, tais como antiinflamatórios não esteróides, e acetaminofeno.

Somente é indicado para uso pós-operatório se o paciente tiver recebido a droga antes do procedimento cirúrgico, ou quando se prevê que a dor pós-operatória será moderada a severa e perdurará por período de tempo prolongado.

Não deverá ser utilizado como analgésico condicionado à dor (não se destina à administração pelo regime de “se necessário”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quatro estudos duplo cegos em dor oncológica compararam o uso de OXYCONTIN® comprimidos administrados a cada 12 horas, com cloridrato de oxicodona de liberação imediata administrada quatro vezes ao dia. Dois destes estudos^{1,2} utilizaram o modelo grupo paralelo e dois utilizaram investigações cruzadas^{3,4}.

O primeiro estudo¹ envolveu 111 pacientes e avaliou a eficácia comparativa, segurança e aceitabilidade de OXYCONTIN® comprimidos (n = 57) e comprimidos de oxicodona de liberação imediata (n = 54), cada um em dose diária fixa total de 60 mg de oxicodona, não sendo permitido uso de analgésico suplementar ou titulação de dose. As medidas primárias da eficácia da intensidade média da dor e da aceitabilidade da terapia não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para qualquer dia do estudo. A análise farmacocinética/farmacodinâmica mostrou que concentrações elevadas de oxicodona estavam geralmente associadas a taxas médias de intensidade de dor mais baixas, apoiando a sensibilidade do ensaio e a relação entre magnitude da concentração de oxicodona no plasma e os efeitos analgésicos.

O segundo estudo grupo paralelo² avaliou a eficácia de oxicodona em 164 pacientes com dor oncológica de moderada a grande intensidade, com 81 pacientes randomizado para OXYCONTIN® e 83 para oxicodona de liberação imediata. Os resultados não mostraram diferenças clinicamente estatísticas significativas entre os grupos de tratamento para valores de intensidade média diária da dor e aceitabilidade, não havendo diferença estatística entre os grupos quanto intensidade da dor em função da hora do dia. A média de intensidade da dor em 5 dias foi leve em ambos os grupos, correspondendo a 102% da eficácia relativa para OXYCONTIN® comparado com oxicodona de liberação imediata, com 95% de confiança de 89% a 118%.

O terceiro estudo³ foi a comparação dose-repetida, duplo-cega, randomizada, cruzada em dois períodos, multicêntrica, entre OXYCONTIN® comprimidos e oxicodona de liberação imediata, consistindo de 1) estimativa da eficácia do controle da dor sobre a duração dos intervalos de dose, 2)

desenvolvimento de um perfil farmacocinético/farmacodinâmico, e 3) exame da relação entre concentração plasmática de oxicodona em estado de equilíbrio e efeitos da droga. Em mais de 91% dos pacientes tratados com OXYCONTIN® obtiveram controle da dor dentro de 1,6 dias. Durante a fase duplo cega, os pacientes continuaram estabilizados em níveis leves de intensidade da dor, sem diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. Concluindo, tanto OXYCONTIN® comprimidos quanto oxicodona de liberação imediata foram eficazes nos intervalos de dose e mostraram diferentes perfis farmacocinéticos e efeitos de droga comparáveis.

O quarto estudo⁴ foi ensaio de centro único randomizado, duplo cego e cruzado em dois períodos, comparando a eficácia de OXYCONTIN® comprimidos com comprimidos de oxicodona de liberação imediata final do período da dosagem. Cada período do estudo durou 3 a 7 dias, sem intervalo de pausa entre os tratamentos. A aceitabilidade da terapia foi avaliada como “boa” por 60% dos pacientes com OXYCONTIN® e 63% dos pacientes com oxicodona de liberação imediata. A fase duplo cego deste estudo apóia os estudos prévios que mostravam eficácia analgésica equivalente de OXYCONTIN® e oxicodona de liberação imediata.

Estudo dose-resposta multicêntrico⁵, duplo cego, randomizado, placebo controlado, grupo paralelo, dose repetida, em pacientes entre 32 e 90 anos (média de 62 anos de idade) com osteoartrite crônica, envolveu 133 pacientes, dos quais 44 foram randomizados para tratamento com OXYCONTIN® comprimidos de 10 mg a cada 12 horas ou OXYCONTIN® comprimidos de 20 mg (2 x 10 mg) a cada 12 horas por 14 dias. Os 45 pacientes remanescentes receberam placebo a cada 12 horas pelo mesmo período. Não foram permitidos titulação de dose ou analgésico suplementar. Os resultados demonstraram clara relação dose resposta para a redução da intensidade da dor. A análise de regressão mostrou correlações inversas significativas ($P < 0,05$) entre a concentração plasmática de oxicodona e intensidade de dor (medidas através de escala CAT e VAS) e efeitos de droga.

Estudo dose repetida, randomizado, cruzado em dois períodos, multicêntrico⁶, duplo cego, comparou perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos de OXYCONTIN® comprimidos e de comprimidos de oxicodona de liberação imediata, envolvendo 57 adultos com dor lombar crônica estável, randomizados a uma fase de titulação aberta e tomando OXYCONTIN® a cada 12 horas ou oxicodona de liberação imediata. Dos 57 pacientes envolvidos, 47 (82%) completaram com sucesso a fase de titulação aberta dentro de 4 dias, e 44 pacientes completaram a fase duplo cego do estudo. Daqueles que se submeteram a titulação, 87% dos pacientes tratados com OXYCONTIN® atingiram controle estável da dor em média de 2,5 dias e mais de 96% dos tratados com oxicodona de liberação imediata atingiram este estado numa média de 3 dias. Diferenças de tratamento estatisticamente significativas ($P < 0,05$) foram observadas entre as concentrações plasmáticas de OXYCONTIN® e oxicodona de liberação imediata em 0, 1, 3 a 4, 5 e 6 horas pós dosagem. Relações estatisticamente significativas foram encontradas entre a concentração plasmática de oxicodona e os efeitos de droga MSDEQ. Observou-se também uma significativa relação inversa entre concentração plasmática de oxicodona e intensidade da dor.

A neuralgia pós-herpética foi utilizada como modelo para estudo⁷ da eficácia e segurança de OXYCONTIN® comprimidos na dor neuropática. Estudo randomizado, duplo cego, cruzado, avaliando doentes com neuralgia pós-herpética com dor de intensidade no mínimo moderada, comparou OXYCONTIN® 10 mg a cada 12 horas ou placebo, cada um administrado durante 4 semanas. Houve aumento da dose semanalmente até o máximo de 30 mg a cada 12 horas, e a avaliação da intensidade e alívio da dor foi diária. Dos 50 pacientes envolvidos, 38 (idades 70 ± 11 anos) completaram ambos os períodos duplos cegos. Comparado ao placebo, OXYCONTIN® mostrou valores superiores para alívio da dor, eficácia clínica e incapacidade (eficácia clínica placebo = $0,7 \pm 1,0$; OXYCONTIN® $1,7 \pm 1,1$; valor-P 0,0001).

¹ Parris WCV, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. Therapeutic evaluation of controlled-release oxycodone (OXYCONTIN) tablets in the treatment of chronic cancer pain: a double-blind study. Int Assoc for the Study of pain, 8th World Congress on Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 20, #59 [abstract]; and Data on File (1), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

² Kaplan R, Parris WCV, Citron ML, et al. Comparison of controlled release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain, a double-blind study. Int Assoc for the Study of pain, 8th World Congress on Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 20, #58 [abstract]; and Data on File (m), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

³ Data on File (e), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁴ Data on File (q), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁵ Roth S, Burch F, Fleischmann R, et al. The effect of controlled-release (CR) oxycodone on pain intensity and activities in patients with pain secondary to osteoarthritis. Am Pain Soc Program Book 1995; A-147, #95884 [abstract]; and Data on File (a), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁶ Fleischmann R, Iwan T, Kaiko R, et al. Chronic low back pain (LBP) treatment with controlled-release (CR) and immediate-release (IR) oxycodone. Int Assoc for the Study of Pain, 8th World Congress of Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 493, #184 [abstract]; and Data on File (f), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

⁷ Watson CPN, Babul N. Placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of controlled-release oxycodone in postherpetic neuralgia. Int Assoc for the Study of Pain, 8th World Congress of Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 277, #195 [abstract].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Estudos realizados em voluntários normais e pacientes mostraram relações preditórias entre a dose de oxicodona e suas concentrações plasmáticas, assim como entre a concentração e certos efeitos opioides esperados. Em voluntários normais, estes incluem a constrição pupilar; a sedação; e o ‘efeito droga’. Nos pacientes, os efeitos incluíram a analgesia e a sensação de ‘relaxamento’.

Como ocorre com todos os opioides, a concentração plasmática efetiva mínima para analgesia varia entre os pacientes especialmente em pacientes tratados anteriormente com opioides agonistas potentes. Consequentemente, os pacientes devem ser tratados com titulação individualizada da dose para se obter o efeito desejado. A concentração analgésica efetiva mínima de oxicodona poderá aumentar em função do uso de doses repetidas, em qualquer paciente, devido ao aumento da dor e/ou desenvolvimento de tolerância farmacológica.

Relação concentração/experiência adversa

OXYCONTIN® comprimidos está associado a experiências adversas típicas relacionadas aos opioides, semelhantes às observadas com oxicodona de liberação imediata e a todos os opioides. Há uma relação geral entre o aumento na concentração plasmática de oxicodona e o aumento na ocorrência de experiências adversas opioides relacionadas à dose, tais como náuseas, vômitos, e os efeitos sobre o SNC e a depressão respiratória. Nos pacientes tolerantes aos opioides, a situação é modificada pelo desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais relacionados aos mesmos.

Como ocorre com todos os opioides, a dose deve ser individualizada (veja seção Posologia), pois a dose analgésica efetiva para certos pacientes poderá ser excessivamente alta para outros.

Farmacocinética

A atividade de OXYCONTIN® comprimidos é devida primariamente ao fármaco original, a oxicodona. Os comprimidos de OXYCONTIN® foram formulados para proporcionar uma liberação controlada de oxicodona durante 12 horas. A oxicodona é bem absorvida a partir dos comprimidos OXYCONTIN®, com uma biodisponibilidade oral entre 60% e 87%. A biodisponibilidade oral do OXYCONTIN® comprimidos, relativa às formas de dosagem oral com liberação imediata, é de 100%. Com dosagem repetida em voluntários normais, obtiveram-se níveis de estado de equilíbrio entre 24 e 36 horas. Para os comprimidos com 10 mg, 20 mg, e 40 mg foi estabelecida a proporcionalidade à dose, tanto para os níveis de pico plasmático (Cmáx) quanto para a área sob a curva de absorção (AUC). A oxicodona é amplamente metabolizada, e eliminada primariamente na urina sob forma de metabólitos conjugados e não-conjugados. A aparente meia-vida de eliminação da oxicodona, após a administração de OXYCONTIN® comprimidos, foi de 4,5 horas em comparação com 3,2 horas para a oxicodona de liberação imediata.

Absorção: comparativamente a uma dose parenteral, cerca de 60% a 87% de uma dose oral de oxicodona atinge o compartimento central.

Esta alta biodisponibilidade oral deve-se ao baixo metabolismo pré-sistêmico e/ou metabolismo de primeira passagem. Em voluntários normais, a meia-vida de absorção é de 0,4 horas para a oxicodona de liberação imediata. OXYCONTIN® comprimidos apresenta um modelo de absorção bifásica, com duas meias-vidas de absorção aparente, de 0,6 horas e 6,9 horas; isso reflete a liberação inicial de oxicodona do comprimido, seguida de uma liberação controlada.

Para comprimidos com 10 mg, 20 mg, e 40 mg foi estabelecida à proporcionalidade à dose, tanto para os níveis de pico plasmático (Cmáx) como para a área sob a curva de absorção (AUC) (veja Tabela 1). Dada a curta meia-vida de eliminação da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas entre 24 a 36 horas após o início da dosagem com OXYCONTIN® comprimidos. Em estudo comparativo de OXYCONTIN® comprimidos 10 mg a cada 12 horas versus oxicodona 5 mg de liberação imediata a cada 6 horas, ambos mostraram-se equivalentes quanto AUC e Cmáx, e semelhantes para as concentrações Cmin. Houve menos oscilações nas concentrações plasmáticas de OXYCONTIN® comprimidos, comparativamente ao encontrado com o uso de oxicodona de liberação imediata.

TABELA 1: Média (variação % do coeficiente).

Regime: OXYCONTIN® comprimidos.

FORMA DE DOSAGEM	AUC (ng x h/mL)*	Cmáx (ng/mL)	Tmáx (horas)	Vale da conc. (ng/mL)
Dose única				
OXYCONTIN®	100,7	10,6	2,7	não
10mg comprimidos	(26,6)	(20,1)	(44,1)	disponível
OXYCONTIN®	207,5	21,4	3,2	não
20mg comprimidos	(35,9)	(36,6)	(57,9)	disponível
OXYCONTIN®	423,1	39,3	3,1	não
40mg comprimidos	(33,3)	(34,0)	(77,4)	disponível
Dose múltipla				
OXYCONTIN®	103,6	15,1	3,2	7,2
10mg comprimidos a cada 12h	(38,6)	(31,0)	(69,5)	(48,1)
5mg liberação imediata a cada 6h	99,0	15,5	1,6	7,4
	(36,2)	(28,8)	(49,7)	(50,9)

*= AUC para a dose única= AUC_{0-∞}; para a dose múltipla, AUC=AUC_{0-T}

Efeitos dos alimentos: em contraste às fórmulas de liberação imediata, os alimentos não têm efeito significativo sobre a absorção da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos. A liberação de oxicodona de OXYCONTIN® comprimidos é independente do pH.

Distribuição: após a administração endovenosa, o volume de distribuição (Vss) de oxicodona foi de 2,6 L/kg. A ligação de oxicodona às proteínas plasmáticas, a 37°C e pH 7,4, foi de cerca de 45%.

Uma vez absorvida, a oxicodona é distribuída aos músculos esqueléticos, fígado, trato intestinal, pulmões, baço e cérebro. A oxicodona foi encontrada no leite materno (veja seção Advertências e Precauções).

Metabolismo: o cloridrato de oxicodona é amplamente metabolizado em noroxicodona, oximorfona, noroximorfona e seus glucuronídeos. O principal metabólito circulante é a noroxicodona, com uma proporção AUC de 0,6, relativa de oxicodona. Relata-se que a noroxicodona seja um analgésico muito mais fraco que a oxicodona. A oximorfona, embora possua atividade analgésica, está presente no plasma em baixas concentrações. A correlação entre as concentrações de oximorfona e os efeitos opioides foi bem menor que a observada com as mesmas concentrações de oxicodona no plasma. O perfil de atividade analgésica de outros metabólitos não são atualmente conhecidos.

A formação de oximorfona e noroxicodona é mediada pelo CYP2D6 e CYP3A4, respectivamente. Adicionalmente, a formação de noroximorfona é mediada tanto pelo CYP2D6 como pelo CYP3A4. Teoricamente a formação desses metabólitos pode ser afetada por outras drogas (veja seção Interações Medicamentosas).

Eliminação: a oxicodona e seus metabólitos são eliminados basicamente pelos rins. Foram relatadas as seguintes quantidades identificadas na urina: oxicodona livre, até 19%; oxicodona conjugada, até 50%; oximorfona livre, 0%; oximorfona conjugada, ≤ 14%; tanto a noroxicodona livre como a conjugada foram identificadas na urina, mas não foram quantificadas. Em adultos, o clearance plasmático total foi de 0,8 L/min.

Populações especiais

Idosos: as concentrações de oxicodona no plasma são afetadas apenas parcialmente pela idade, sendo 15% superiores em idosos, comparativamente aos indivíduos jovens. Não houve diferenças entre indivíduos jovens e idosos, quanto aos efeitos adversos relatados.

Sexo: em média, as mulheres apresentaram concentrações plasmáticas médias de oxicodona até 25% mais altas que os homens, mesmo após o ajuste por peso corpóreo. A razão dessa diferença não é conhecida.

Insuficiência renal: as informações preliminares, relativas a estudo que envolveu pacientes com disfunção renal leve a severa (clearance de creatinina < 60 mL/min), descrevem picos de concentrações plasmáticas de oxicodona e noroxicodona de 50% e 20% mais altos, respectivamente. Já os valores AUC de oxicodona, noroxicodona e oximorfona foram respectivamente, 60%, 50% e 40% mais altos que em indivíduos normais. Nestas situações acompanha-se um aumento da sedação, mas não por alterações na frequência respiratória, na constrição pupilar, ou nas diversas outras variáveis de efeito da droga. Houve um incremento na meia-vida de eliminação da oxicodona, de somente 1 hora (veja seção Advertências e Precauções).

Insuficiência hepática: as informações preliminares de um estudo que envolveu pacientes com disfunção hepática leve a moderada, descrevem picos de concentrações plasmáticas de oxicodona e noroxicodona de, respectivamente, 50% e 20% mais altas que em indivíduos normais. Os valores AUC são, respectivamente, 95% e 65% mais altos. Os picos de concentrações plasmáticas de oximorfona e os valores AUC são menores em 30% e 40%. Estas diferenças são acompanhadas de incrementos em alguns efeitos da droga, mas não em outros. A meia-vida de eliminação da oxicodona aumentou em 2,3 horas (veja seção Precauções).

Interações medicamentosas: a oxicodona é parcialmente metabolizada pelo CYP2D6 e CYP3A4 e, teoricamente, pode ser afetado por outras drogas. A oxicodona é parcialmente metabolizada em oximorfona pelo CYP2D6, que representa menos que 15% da dose total administrada. Essa via de eliminação pode ser bloqueada por uma variedade de drogas (como certas drogas cardiovasculares e antidepressivas). Os pacientes que recebem tais drogas concomitantemente com OXYCONTIN® comprimidos não parecem apresentar perfis terapêuticos diferentes de outros pacientes. Em um estudo envolvendo 10 voluntários utilizando quinidina, um conhecido inibidor do CYP2D6, os efeitos farmacodinâmicos da oxicodona não sofreram alterações.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OXYCONTIN® comprimidos é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à oxicodona, ou em situações nas quais os opioides são contraindicados. Incluem-se os pacientes com significativa depressão respiratória (em quadros sem controle, ou na ausência de equipamentos de reanimação), bem como pacientes com asma brônquica ou na hipercapnia aguda ou severa. OXYCONTIN® comprimidos é contraindicado em pacientes acometidos ou que apresentem suspeita de ileo paralítico.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Efeitos não teratogênicos: recém-nascidos cujas mães estejam recebendo oxicodona de forma crônica podem apresentar depressão respiratória e/ou outros sintomas de abstinência medicamentosa, ao nascimento ou mesmo durante a lactação.

Trabalho de parto e parto: OXYCONTIN® comprimidos não é recomendado para uso em mulheres, imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, já que opioides orais podem causar depressão respiratória em recém-nascidos.

Mulheres amamentando: baixas concentrações de oxicodona são detectadas no leite materno. Os sintomas de abstinência medicamentosa podem ocorrer em crianças em amamentação, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opioide à mãe. Via de regra, não convém praticar a amamentação enquanto estiver recebendo OXYCONTIN® comprimidos, já que a oxicodona pode ser eliminada no leite materno.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia desta apresentação de oxicodona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Contudo, a oxicodona têm sido largamente utilizada na população pediátrica, em outras apresentações assim como os excipientes utilizados nesta formulação. Desde que a dose seja ajustada ao peso dos pacientes (veja seção Posologia), não se prevê nenhum aumento específico no risco de seu uso, caso esta forma de oxicodona seja utilizada em pacientes pediátricos com idade suficiente para deglutiir os comprimidos inteiros. Deve-se ressaltar que os comprimidos de oxicodona não devem ser moidos ou divididos antes de sua administração.

Depressão respiratória: a depressão respiratória representa o principal risco de toda preparação agonista opióide. A depressão respiratória ocorre com maior frequência em pacientes idosos ou debilitados; habitualmente ocorre também após altas doses iniciais em pacientes que não tenham desenvolvido tolerância farmacológica, ou quando os opióides são administrados em conjunto com outros agentes que deprimem a respiração. A oxicodona deve ser utilizada com extrema cautela em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica significante, *cor pulmonale*, ou com reserva respiratória substancialmente reduzida; em casos de hipóxia; hipercapnia; ou depressão respiratória pré-existente.

Em tais pacientes, mesmo administrando a oxicodona em doses terapêuticas usuais, pode-se reduzir o impulso respiratório até o ponto de apneia. Em tais casos deve-se considerar o uso como alternativa terapêutica, de analgésicos não-opióides, e os opióides sendo usados somente sob cuidadosa supervisão médica na dose eficaz mínima.

Afecções cerebrais: os efeitos depressores respiratórios dos opióides incluem a retenção do dióxido de carbono e a elevação secundária da pressão do líquido cefalorraquidiano; tais efeitos podem ser muito aumentados na presença de lesão craniana, de lesões intracranianas, ou de outras causas pré-existentes de pressão intracraniana aumentada.

A oxicodona afeta as respostas das pupilas e da consciência, de modo capaz de mascarar os sinais neurológicos de aumentos subsequentes da pressão intracraniana, em pacientes com lesões craniocéfálicas.

Efeito hipotensor: OXYCONTIN® comprimidos, como todos os analgésicos opióides, pode causar hipotensão severa, em indivíduos cuja capacidade de manter a pressão sanguínea apresente-se comprometida pela depleção do volume sanguíneo, ou após a administração concomitante de drogas tais como fenotiazinas ou outros agentes que comprometam o tônus vasomotor. OXYCONTIN® comprimidos pode produzir hipotensão ortostática em pacientes ambulatoriais. Como todos os analgésicos opióides, OXYCONTIN® comprimidos deve ser administrado com cautela a pacientes com choque circulatório, já que a vasodilatação produzida pela droga pode reduzir ainda mais o rendimento cardíaco e a pressão arterial.

Precauções

Gerais: OXYCONTIN® comprimidos destina-se à utilização em pacientes que requerem terapia oral com um analgésico opióide. Como ocorre com qualquer analgésico opióide, é necessário ajuste de doses de forma individual em cada paciente.

A seleção de pacientes para o tratamento com OXYCONTIN® comprimidos deve reger-se pelos mesmos princípios de uso de analgésicos opióides similares, de liberação controlada. Os analgésicos opióides, administrados de acordo com um programa de dose fixa, têm índice terapêutico estreito em certas populações de pacientes — especialmente quando combinado a outras drogas; devem ser reservados aos casos nos quais os benefícios da analgesia opióide excedam os riscos conhecidos de depressão respiratória, estado mental alterado, e hipotensão postural. Os médicos devem individualizar o tratamento em cada caso, usando analgésicos não opióides, opióides tipo “se necessário” e/ou produtos combinados, além de terapia opióide crônica com drogas tais como o cloridrato de oxicodona, em um plano progressivo de manejo da dor, conforme delineado por entidades como a OMS, a Agência de Diretrizes para os Cuidados à Saúde e Pesquisa, e a Sociedade Americana da Dor.

O uso de OXYCONTIN® comprimidos está vinculado a aumento de riscos potenciais, devendo ser usado somente com cautela nas seguintes condições: alcoolismo, insuficiência adrenocortical (por exemplo, na doença de Addison), depressão do SNC ou coma, *delirium tremens*, pacientes debilitados, cifoscoliose associada com depressão respiratória, mixedema ou hipotireoidismo, hiperplasia prostática ou obstrução uretral, insuficiência hepática grave, pulmonar ou renal, e psicose tóxica.

Em pacientes com quadros de abdômen agudo, a administração de oxicodona - como a de todo analgésico opióide - pode mascarar o diagnóstico ou o curso clínico. A oxicodona pode agravar as convulsões em pacientes com transtornos convulsivos, sendo que todos os opióides podem induzir ou agravar as convulsões em alguns quadros clínicos.

Cirurgia ambulatorial e utilização no pós-operatório: não se recomenda o uso de OXYCONTIN® comprimidos em pré-cirurgia (analgesia prévia), como também não é aconselhável a utilização no manejo da dor no período pós-cirúrgico imediato (nas primeiras 12 a 24 horas após a cirurgia), no caso de pacientes que não tenham recebido previamente esse medicamento; essa precaução se explica pelo fato de que em tal situação a segurança de sua utilização ainda não foi estabelecida.

Quanto aos pacientes que já estavam recebendo comprimidos de OXYCONTIN® como parte de uma terapia analgésica estabelecida, pode-se manter com segurança a administração do fármaco, contanto que tenham sido feitos os ajustes de dose necessários, levando em consideração fatores tais como o procedimento, as outras drogas administradas, e as alterações fisiológicas temporárias provocadas pela própria intervenção cirúrgica (veja as seções PRECAUÇÕES, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E POSOLOGIA).

Utilização em doenças do trato pancreático/biliar: a oxicodona pode causar espasmo do esfínter de Oddi, devendo ser usada com cautela em pacientes com doenças do trato biliar, inclusive pancreatite aguda. Os opióides, inclusive a oxicodona, podem elevar o nível de amilase sérica.

Tolerância e dependência física: a tolerância causa a necessidade de aumento das doses de opióides, a fim de se manter constante um determinado efeito, tal como a analgesia (embora não tenha havido progressão da enfermidade ou de outros fatores externos). A dependência física reflete-se na ocorrência de sintomas de abstinência, depois da retirada abrupta da droga ou da administração de um antagonista. Não são raras as ocorrências de dependência física e de tolerância, durante terapias crônicas com opióides.

Na maioria dos pacientes tratados com doses mais baixas de OXYCONTIN® comprimidos não deve ocorrer tolerância significativa. Porém deve-se prever que uma proporção dos pacientes oncológicos desenvolverá certo grau de tolerância, sendo necessárias doses de OXYCONTIN® comprimidos progressivamente mais altas para manter o controle da dor durante o tratamento crônico. Independente de o fenômeno ser o resultado de aumentos na

dor secundária à progressão da doença, ou resultar de tolerância farmacológica, habitualmente as doses poderão ser aumentadas com segurança, ajustando-se a dose do paciente de modo a manter um equilíbrio aceitável entre o alívio da dor e os efeitos colaterais. Deve-se escolher a dosagem de acordo com a resposta analgésica individual do paciente, e com sua capacidade de tolerar os efeitos colaterais.

Normalmente, a tolerância aos efeitos analgésicos dos opióides é concomitante à tolerância aos efeitos colaterais, com a exceção da constipação intestinal.

A dependência física resulta em sintomas de abstinência, em pacientes submetidos à interrupção abrupta da droga, mas os sintomas também podem ser precipitados pela administração de drogas com atividade antagonista opióide (veja seção Superdose).

Se o uso de OXYCONTIN® comprimidos for descontinuado abruptamente, em um paciente fisicamente dependente, poderá ocorrer uma síndrome de abstinência. A síndrome de abstinência caracteriza-se pelos seguintes sintomas: inquietação, lacrimejamento, rinorréia, bocejamento, transpiração, calafrios, mialgia e midriase. Outros sintomas também podem surgir, tais como: irritabilidade, ansiedade, dor nas costas, dor articular, fraqueza, cólicas abdominais, insônia, náuseas, anorexia, vômitos, diarreia ou elevações na pressão sanguínea, frequência respiratória ou cardíaca.

Ao ocorrerem sinais e sintomas de abstinência opióide, o paciente deverá ser tratado com o restabelecimento da terapia opióide, seguido da redução gradual da dose de OXYCONTIN® comprimidos de forma combinada com o suporte sintomático (veja seção POSOLOGIA: Suspensão da terapia).

Informações para pacientes e cuidadores: caso seja clinicamente aconselhável, os pacientes em uso de OXYCONTIN® comprimidos ou seus familiares deverão receber as seguintes informações, fornecidas por médicos, enfermeiros/as, farmacêuticos ou cuidadores:

1. Os pacientes deverão ser informados de que os comprimidos de OXYCONTIN® foram formulados para atuarem adequadamente, somente se forem deglutidos inteiros. Se forem partidos, mastigados ou triturados, poderão liberar imediatamente seu conteúdo inteiro, acarretando o risco de superdose.
2. Os pacientes deverão ser instruídos a informar sobre episódios de dor incidental (*breakthrough pain*) ou experiências adversas que ocorram durante a terapia. É essencial que a dosagem seja individualizada, a fim de otimizar a ação do medicamento.
3. Os pacientes deverão ser avisados de que não deverão ajustar a dose de OXYCONTIN® comprimidos, exceto com a expressa anuência do médico responsável.
4. Os pacientes deverão ser informados de que OXYCONTIN® comprimidos pode afetar a capacidade mental e/ou física, necessária para desempenhar tarefas potencialmente arriscadas, tais como dirigir veículos ou acionar maquinaria pesada.
5. Os pacientes não deverão combinar a ingestão de OXYCONTIN® comprimidos com álcool ou outros depressores do SNC (tranquilizantes), exceto com a expressa anuência do médico responsável, já que pode resultar efeitos somáticos.
6. As mulheres em idade reprodutiva que estão grávidas ou pretendam engravidar deverão ser avisadas para consultarem seu médico sobre os efeitos da administração, durante a gravidez, de analgésicos e de outras drogas capazes de afetarem a própria mulher e o bebê.
7. Os pacientes deverão ser informados de que OXYCONTIN® comprimidos é um medicamento com potencial de abuso. Os pacientes devem zelar ao máximo por sua medicação, este somente deverá ser entregue ou administrado à pessoa à qual o medicamento foi receitado.
8. Os pacientes deverão ser informados de que é possível que evacuem as “matrizes” vazias dos comprimidos, seja por colostomia, seja nas fezes, o que não representa um fenômeno preocupante, já que o medicamento ativo já foi absorvido.
9. Os pacientes devem ser informados de que, no caso de uso de OXYCONTIN® comprimidos por um período maior que algumas poucas semanas, ao indicar-se o fim da terapia, talvez seja aconselhável reduzir gradualmente a dose de OXYCONTIN® comprimidos, evitando-se a suspensão abrupta; minimizando o risco de sintomas de abstinência. Seu médico poderá indicar um programa de dosagem, a fim de implementar a retirada gradual do medicamento.

Monitoração laboratorial: devido à ampla faixa de concentrações plasmáticas encontrada na população, aliado a complexidade dos fenômenos dor e tolerância medicamentosa, a dosagem de oxicodona plasmática não é de muita valia nos cuidados clínicos. É possível, porém, que sua determinação no plasma seja útil em alguns casos.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Estudos realizados em animais de laboratório não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

Carcinogênese, mutagênese e transtornos da fertilidade

Não foram realizados estudos destinados a avaliar o potencial carcinogênico ou de transtorno da fertilidade, relacionados à oxicodona. A oxicodona não se revelou mutagênica nos seguintes testes: teste de Ames em *Salmonella* e *E. coli*, com e sem ativação metabólica, com doses de até 5.000 µg; teste de aberração cromossômica em linfócitos humanos na ausência de ativação metabólica, com doses de até 1.500 µg/mL, e com ativação 48 horas após a exposição, com doses de até 5.000 µg/mL; e no teste de micronúcleo de medula óssea *in vivo*, em camundongos (com níveis plasmáticos de até 48 µg/mL). A oxicodona se revelou clastogênica no teste cromossômico de linfócitos humanos na presença da ativação metabólica do teste de aberração cromossômica em humanos (a nível maior que ou igual a 1.250 µg/mL), às 24 horas, mas não às 48 horas após a exposição; e no teste de linfoma de camundongo com dose de 50 µg/mL ou mais com ativação metabólica e com dose de 400 µg/mL sem tal ativação.

Gravidez

Efeitos teratogênicos: estudos de reprodução foram realizados em ratas e coelhos, com administração oral de doses de, respectivamente, até 8 mg/kg (48 mg/m²) e 125 mg/kg (1375 mg/m²). Essas doses são, respectivamente, 4 vezes e 60 vezes uma dose humana de 120 mg/dia (74 mg/m²), baseadas na relação mg/kg de um adulto pesando 60 kg (ou respectivamente 0,7 vezes e 19 vezes dita dose humana, em termos de mg/m²). Os resultados não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona

em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

Efeitos não teratogênicos: recém-nascidos cujas mães estejam recebendo oxicodona de forma crônica podem apresentar depressão respiratória e/ou outros sintomas de abstinência medicamentosa, ao nascimento ou mesmo durante a lactação.

Trabalho de parto e parto: OXYCONTIN® comprimidos não é recomendado para uso em mulheres, imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, já que opióides orais podem causar depressão respiratória em recém-nascidos.

Nutrizes: baixas concentrações de oxicodona são detectadas no leite materno. Os sintomas de abstinência medicamentosa podem ocorrer em crianças em amamentação, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opióide à mãe. Via de regra, não convém praticar a amamentação enquanto a paciente estiver recebendo OXYCONTIN® comprimidos, já que a oxicodona pode ser eliminada no leite materno.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia desta apresentação de oxicodona não foram estabelecidas em pacientes pediátricos menores de 18 anos de idade. Contudo, a oxicodona têm sido largamente utilizada na população pediátrica, em outras apresentações assim como os excipientes utilizados nesta formulação. Desde que a dose seja ajustada ao peso dos pacientes (veja seção Posologia), não se prevê nenhum aumento específico no risco de seu uso, caso esta forma de oxicodona seja utilizada em pacientes pediátricos com idade suficiente para deglutar os comprimidos inteiros. Deve-se ressaltar que os comprimidos de OXYCONTIN® não devem ser moídos ou divididos antes de sua administração.

Uso geriátrico: em estudos farmacocinéticos controlados realizados em idosos (maiores de 65 anos de idade), a excreção de oxicodona mostrou-se levemente reduzida. Em comparação aos adultos jovens, as concentrações plasmáticas de oxicodona estavam aumentadas em aproximadamente 15%. Em ensaios clínicos com iniciação correta da terapia e a titulação da dose, não foram observados efeitos colaterais graves ou inesperados, atribuíveis à idade. Nas doses usuais, o intervalo entre as doses mostrou-se apropriado aos pacientes geriátricos. Como ocorre com qualquer opióide, a dose inicial deve ser reduzida em um terço ou metade da dose habitual em pacientes debilitados não tolerantes.

Insuficiência hepática: um estudo com OXYCONTIN® comprimidos em pacientes com insuficiência hepática mostrou concentrações plasmáticas mais elevadas do que as observadas em pacientes com função hepática normal. Nestes casos, deve-se assegurar o uso de dose inicial entre um terço a metade da dose habitual, seguido por ajustes criteriosos de dosagem.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, conforme depuração da creatinina (< 60 mL/min), as concentrações plasmáticas da oxicodona serão aproximadamente 50% mais elevadas do que as encontradas em indivíduos com função renal normal. O início da dose deve ocorrer de forma conservadora. As doses posteriores deverão ser ajustadas de acordo com a situação clínica de cada paciente.

Diferenças por sexo: em estudos farmacocinéticos, as mulheres não tratadas com opióides demonstraram concentrações plasmáticas médias até 25% maiores do que as apresentadas pelos homens, além de maior frequência de efeitos adversos típicos dos opióides – mesmo após o ajuste por peso corpóreo. A importância clínica de uma diferença desta ordem de grandeza é baixa, considerando-se medicações indicadas para uso crônico, em doses individualizadas. Não foram detectadas diferenças entre os sexos, relativas à eficácia ou efeitos adversos, nos ensaios clínicos.

Carcinogênese, mutagênese e transtornos da fertilidade: Não foram realizados estudos destinados a avaliar o potencial carcinogênico ou de transtorno da fertilidade, relacionados à oxicodona. A oxicodona não se revelou mutagênica ou clastogênica (genotóxica).

Gravidez Efeitos teratogênicos: Oxycontin® está classificado como Categoria B de risco na gravidez. Estudos realizados em animais de laboratório não revelaram danos causados ao feto pela oxicodona. Porém não existem estudos adequados e devidamente controlados, sobre os efeitos da oxicodona em mulheres grávidas. Os estudos reprodutivos em animais nem sempre predizem exatamente a resposta em humanos, a oxicodona somente deverá ser utilizada em mulheres grávidas se tal uso for estritamente necessário.

“Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas”.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É previsível que a oxicodona produza efeitos aditivos, ao ser utilizada conjuntamente com o álcool, outros opióides ou drogas ilícitas que resultem em depressão do SNC.

OXYCONTIN® comprimidos é um opióide que não tem uso aprovado para cuidados aos transtornos do vício. Seu uso em indivíduos com dependência a drogas ou álcool – dependência ativa ou em remissão - é no tratamento de dores que requeiram analgesia com opióides.

Os analgésicos opióides, inclusive OXYCONTIN® comprimidos, podem potencializar a ação de bloqueio neuromuscular dos relaxantes músculo esqueléticos, aumentando o grau de depressão respiratória.

A oxicodona é parcialmente metabolizada via CYP2D6 e CYP3A4. Embora essa via possa ser bloqueada por uma variedade de drogas (certas drogas cardiovasculares e antidepressivas), ainda não está estabelecido se tal bloqueio tem significado clínico no agente em questão. Os médicos devem estar cientes dessa possível interação.

Os analgésicos opióides mistos agonistas/antagonistas (como a pentazocina, a nalbufina, o butorfanol e a buprenorfina) devem ser administrados com cuidado a pacientes que receberam ou estejam recebendo um curso de terapia com um analgésico opióide puro, tal como a oxicodona. Nesse caso, os analgésicos mistos agonista/antagonista poderão reduzir o efeito analgésico da oxicodona e/ou mesmo precipitar os sintomas de abstinência nos pacientes.

Como ocorre com todos os analgésicos opióides a administração de OXYCONTIN® comprimidos a pacientes tratados concomitantemente com outros depressores do SNC, inclusive sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, fenotiazinas, outros tranquilizantes ou álcool deve ser iniciada com uma dose reduzida (metade ou terça parte da dose usual), devido ao risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma. Não foi observada nenhuma interação específica entre a oxicodona e os inibidores da monoaminoxidase (MAO), mas recomenda-se cautela na sua utilização com qualquer opióide.

Efeitos dos alimentos: em contraste às fórmulas de liberação imediata, os alimentos não têm efeito significativo sobre a absorção da oxicodona em OXYCONTIN® comprimidos. A liberação de oxicodona de OXYCONTIN® comprimidos é independente do pH.

Interações com outros depressores do SNC: como todos os analgésicos opioides, OXYCONTIN® comprimidos deve ser usado com cautela, iniciando o tratamento com uma dose reduzida (a metade ou a terça parte da dose usual) em pacientes que concomitantemente estejam recebendo outros depressores do SNC, inclusive sedativos ou hipnóticos; anestésicos gerais; fenotiazidas; outros tranquilizantes; ou álcool. Se essas drogas forem utilizadas em combinação com as doses habituais de OXYCONTIN®, poderão surgir efeitos interativos, resultantes em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma.

Interações com analgésicos opioides mistos agonistas/ antagonistas: os analgésicos agonistas/antagonistas (como a pentazocina, a nalbufina, o butorfanol e a buprenorfina) devem ser administrados com cuidado a pacientes que receberam ou estejam recebendo um curso de terapia com um analgésico opioide puro, tal como a oxicodona e/ou mesmo precipitar os sintomas de abstinência nos pacientes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OXYCONTIN deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

OXYCONTIN® 10mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos brancos, revestidos por película.

OXYCONTIN® 20mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos rosas, revestidos por película.

OXYCONTIN® 40mg apresenta-se como comprimidos redondos, biconvexos amarelos, revestidos por película.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

· Princípios gerais:

OS COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE OXYCONTIN® DEVEM SER DEGLUTIDOS INTEIROS, NÃO DEVENDO SER FRACIONADOS, MASTIGADOS NEM TRITURADOS. A INGESTÃO DE COMPRIMIDOS FRACIONADOS, MASTIGADOS OU TRITURADOS PODERÁ PROVOCAR UMA LIBERAÇÃO RÁPIDA DA OXICODONA, COM A ABSORÇÃO DE DOSE POTENCIALMENTE FATAL.

No tratamento da dor é fundamental a avaliação sistemática do paciente. Ademais, a terapia deverá ser revisada regularmente, sendo ajustada baseando-se nas informações do próprio paciente referentes à dor e eventos adversos, bem como do juízo clínico do profissional. OXYCONTIN® comprimidos é utilizado no tratamento da dor moderada a severa, em pacientes que requerem terapia com um analgésico opioide oral.

A natureza da liberação controlada da formulação permite que OXYCONTIN® comprimidos seja administrado a cada 12 horas (veja seção Farmacocinética). Embora a dosagem simétrica (doses matinal e vespertina iguais) a cada 12 horas seja adequada para a maioria dos pacientes, alguns deles poderão beneficiar-se de uma dosagem assimétrica (com a dose da manhã diferindo da dose da tarde), ajustada ao caso. Normalmente é adequado o tratamento com um único opioide, usando-se terapia de 24 horas.

· **Início da terapia:** é imprevisível que o regime de dosagem seja iniciado individualmente para cada paciente, considerando-se o tratamento prévio do paciente, com analgésicos opioides ou não opioides. Entre os fatores a serem considerados, estão os seguintes:

1. A condição geral e o estado médico do paciente.
2. A dose diária, a potência e o(s) tipo(s) do(s) analgésico(s) de uso anterior.
3. A confiabilidade da estimativa de conversão, utilizada para calcular a dose de oxicodona.
4. A exposição do paciente a opioides, e sua tolerância aos mesmos.
5. O equilíbrio entre o controle da dor e as reações adversas.

Deve-se tomar precauções no sentido de administrarem-se inicialmente doses baixas de OXYCONTIN® comprimidos, em pacientes que ainda não tenham desenvolvido tolerância aos opioides, especialmente no caso de pacientes que concomitantemente estejam recebendo um tratamento com relaxantes musculares, sedativos ou outros medicamentos que atuem sobre o SNC (veja seção INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Pacientes que ainda não estejam utilizando opioides: os ensaios clínicos demonstraram que em tais pacientes a terapia analgésica poderá ser iniciada com OXYCONTIN® comprimidos. Para a maioria dos pacientes nessa categoria, uma dose inicial razoável consistiria em 10 mg cada 12 horas. Caso administrado um analgésico não opioide (aspirina, acetaminofeno ou uma droga antiinflamatória não esteróide), este não opioide poderá ser continuado. Se for descontinuado, é possível que a dose de OXYCONTIN® comprimidos tenha que ser aumentada.

Pacientes tratados com terapia opioide: se o paciente já estiver recebendo medicamentos contendo opioides, antes da terapia com OXYCONTIN® comprimidos, a dose diária total (24 horas) dos outros opioides deverá ser determinada da seguinte forma:

1. Utilizando os fatores de conversão da Tabela 3, multiplicar as doses (em mg/dia) dos opioides prévios pelo respectivo fator, obtendo-se assim a dose diária total equivalente em termos de oxicodona.

2. Dividir pela metade a dose para 24 horas assim obtida, para determinar a dose de OXYCONTIN® comprimidos a ser administrada 2 vezes ao dia (cada 12 horas).

3. Ajustando para baixo, calcular a dosagem correta em termos das potências existentes de comprimidos de OXYCONTIN® (10 mg, 20 mg ou 40 mg).

4. Ao iniciar a terapia com OXYCONTIN® comprimidos descontinuar dentro de 24 horas a administração de todos os outros medicamentos opioides. É provável que nenhuma conversão fixa se revele satisfatória para a totalidade dos pacientes, especialmente com os que já estejam recebendo altas doses de opioides. As dosagens recomendadas na Tabela 3 representam somente um ponto de partida, sendo necessárias cuidadosas observações e frequentes titulações, a fim de garantir que os pacientes cheguem a uma nova terapia estável.

Tabela 3: Fatores de multiplicação para converter as doses diárias de opioides prévios para a dose diária de oxicodona oral* (mg/dia de opioide prévio x fator = mg/dia de oxicodona oral)

OPIÓIDE PRÉVIO	FATOR PARA OPIÓIDE PRÉVIO ORAL	FATOR PARA OPIÓIDE PRÉVIO PARENTERAL
Oxicodona	1	-
Codeína	0,15	-
Fentanil transdérmico	veja abaixo	veja abaixo
Hidrocodona	0,9	-
Hidromorfina	4	20
Levorfanol	7,5	15
Meperidina	0,1	0,4
Metadona	1,5	3
Morfina	0,5	1,5

* Esse cálculo somente deve ser usado para converter à oxicodona oral. No caso de pacientes que estejam recebendo altas doses de opioides parenterais, aconselha-se uma conversão mais conservadora. Assim, no caso de altas doses Esse cálculo somente deve ser usado para converter à oxicodona oral. No caso de pacientes que estejam recebendo altas doses de opioides parenterais, aconselha-se uma conversão mais conservadora. Assim, no caso de altas doses de morfina parenteral, deve-se usar um fator de conversão igual a 1,5.

Em todos os casos deve-se dispor de uma analgesia suplementar (veja mais abaixo), sob forma de um analgésico apropriado do tipo curta ação.

OXYCONTIN® comprimidos poderá ser usado com segurança, concomitantemente com as doses habituais de analgésicos não opioides e adjuvantes analgésicos, cuidando-se sempre de selecionar uma dose inicial apropriada (veja seção Precauções).

Conversão de fentanil transdérmico para OXYCONTIN® comprimidos:

18 horas após a eliminação do adesivo transdérmico de fentanil, pode-se iniciar o tratamento com OXYCONTIN® comprimidos. Cada 25 mcg de fentanil transdérmico corresponde a 10 mg de OXYCONTIN® comprimidos. Deve-se manter vigilância estrita sobre o paciente, com referência a titulação precoce, já que a experiência clínica com esta conversão é muito limitada.

Manejo de prováveis reações adversas com opioides: a maioria dos pacientes tratados com opioides - especialmente os que nunca o foram antes - sofrerá reações adversas.

As reações adversas causadas pelo OXYCONTIN® comprimidos são frequentemente transitórias, mas poderão necessitar de avaliação e manejo. As reações adversas tais como a constipação intestinal deverão ser previstas e tratadas agressiva e profilaticamente, com um laxante. Habitualmente, os pacientes não se tornam tolerantes aos efeitos constipantes dos opioides.

As outras reações adversas dos opioides, tais como a sedação e as náuseas, são geralmente auto limitadas, e frequentemente não persistem além dos primeiros dias. Caso as náuseas persistam de forma inaceitável ao paciente, deve-se considerar o tratamento com antieméticos ou outras medidas capazes de aliviar esses sintomas.

Às vezes os pacientes tratados com OXYCONTIN® comprimidos notam a passagem de uma matriz de comprimido, intacta, nas fezes ou via colostomia. Essas matrizes contêm pouca ou nenhuma oxicodona residual e, portanto não têm importância clínica.

Individualização da dose: uma vez iniciada a terapia, devem-se avaliar frequentemente o alívio da dor e os outros efeitos dos opioides. As doses dos pacientes devem ser fixadas de forma a produzirem efeito adequado (geralmente, dor leve ou ausente, com a administração regular de, no máximo, 2 doses de analgesia suplementar durante 24 horas). Deve estar à disposição uma medicação "resgate" (veja seção sobre Analgesia suplementar). Já que as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas em aproximadamente 24 a 36 horas, a dose poderá ser ajustada a cada 1 ou 2 dias. O mais adequado é aumentar a dose a cada 12 horas, e não a frequência da dosagem. Não existem informações clínicas sobre intervalos entre administrações menores que 12 horas. Com cada aumento, a dose diária total de oxicodona em uso poderá ser elevada em 25% a 50%.

Em caso de sinais de reações adversas excessivas, relacionadas ao opióide, a próxima dose poderá ser reduzida. Se, por sua vez, esse ajuste levar a uma analgesia inadequada, poderá se administrar uma dose suplementar de oxicodona de liberação imediata. Alternativamente, pode-se utilizar adjuvantes analgésicos não opióides. Devem ser efetuados os ajustes de dose, necessários para obter o equilíbrio adequado entre o alívio da dor e as reações adversas relacionadas ao opióide.

Em caso de reações adversas significativas, antes de se chegar à meta terapêutica (dor leve ou nenhuma dor), tais eventos deverão ser tratados de forma agressiva. Uma vez controladas as reações adversas, deve-se continuar com a titulação ascendente, até a obtenção de um nível aceitável de controle da dor.

Durante as fases de mudanças nas necessidades analgésicas - inclusive a titulação inicial - recomenda-se manter frequentes contatos entre o médico, os outros membros da equipe médica, o paciente, e sua família.

Analgesia suplementar: é possível que a maioria dos pacientes que recebam terapia 24 horas por dia com opióides de liberação controlada precise ter à sua disposição medicamentos de liberação imediata tipo “resgate”, disponíveis para lidar com exacerbações da dor ou para prevenir a dor que ocorre previsivelmente durante certas atividades do paciente (dor incidental).

Manutenção da terapia: o objetivo da fase de titulação é determinar a dose necessária para analgesia durante as 12 horas, específica para o paciente, dose essa que manterá uma adequada com efeitos colaterais aceitáveis, durante todo o tempo necessário para o alívio da dor. Se a dor surgir novamente, a dose poderá ser aumentada, a fim de restabelecer o controle da dor. O método de ajuste da terapia, conforme mencionado acima, deverá ser usado para se restabelecer o controle da dor. Durante a terapia crônica especialmente em casos de síndromes de dor não oncológicas a necessidade contínua de terapia opióide durante 24 horas deverá ser reconfirmada periodicamente (isto é, cada 6 a 12 meses), conforme apropriado a cada caso.

Suspensão da terapia: quando o paciente não mais necessitar de terapia com OXYCONTIN® comprimidos, as doses deverão ser diminuídas gradualmente, evitando-se sinais e sintomas de abstinência, comuns ao paciente fisicamente dependente.

Conversão do OXYCONTIN® comprimidos para opióides parenterais a fim de evitar superdose, devem-se usar índices de conversão de dose conservadores.

Este medicamento não deve ser partido, ou mastigado.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas graves que podem estar associadas ao uso clínico de OXYCONTIN® comprimidos são as mesmas observadas com outros analgésicos opióides, incluindo depressão respiratória, apneia e, em menor grau, depressão circulatória, parada respiratória, hipotensão ou choque (veja seção Superdose).

Entre as reações adversas sem gravidade, encontradas no início da terapia com OXYCONTIN® comprimidos, figuram as típicas dos opióides. Tais eventos são dose-dependentes, e sua frequência em função da dose, do caso clínico, do nível da tolerância farmacológica aos opióides, e fatores específicos do paciente. Trata-se de acontecimentos previsíveis, a serem manejados como parte integral da analgesia com opióides. Os de maior frequência (acima de 5%) incluem constipação intestinal, náuseas, sonolência, vertigem, vômitos, prurido, cefaleia, secura na boca, sudorese e astenia. A frequência de tais eventos durante o início da terapia poderá ser minimizada mediante cuidadosa individualização da dose inicial, inclusive evitando a ocorrência de oscilações nas concentrações plasmáticas do opióide. Muitas dessas reações adversas desaparecerão ou diminuirão em intensidade, à medida que for continuada a terapia com OXYCONTIN® comprimidos, desenvolvendo-se certo grau de tolerância.

Em ensaios clínicos comparativos entre o OXYCONTIN® comprimidos, a oxicodona de liberação imediata e um placebo, os efeitos adversos mais comuns (frequência superior a 5%), relatados pelos pacientes pelo menos uma vez durante a terapia, foram os demonstrados na Tabela 2, abaixo:

Tabela 2

	OXYCONTIN® EM COMPRIMIDOS n = 227 Nº. de pacientes (%)	OXICODONA DE LIBERAÇÃO IMEDIATA n = 225 Nº. de pacientes (%)	PLACEBO n = 45 Nº. de. pacientes (%)
Constipação intestinal	52 (23)	58 (26)	3 (7)
Náuseas	52 (23)	60 (27)	5 (11)

Sonolência	52 (23)	55 (24)	2 (4)
Vertigem	29 (13)	35 (16)	4 (9)
Prurido	29 (13)	28 (12)	1 (2)
Vômitos	27 (12)	31 (14)	3 (7)
Cefaléia	17 (7)	19 (8)	3 (7)
Boca seca	13 (6)	15 (7)	1 (2)
Astenia	13 (6)	16 (7)	-
Sudoreste	12 (5)	13 (6)	1 (2)

As seguintes reações adversas foram relatadas pelos pacientes tratados com OXYCONTIN® comprimidos, com uma incidência situada entre 1% e 5% (listadas em ordem decrescente da frequência): anorexia, nervosismo, insônia, febre, confusão, diarreia, dor abdominal, dispesia, erupção cutânea, ansiedade, euforia, dispneia, hipotensão postural, calafrios, contorções, gastrite, distúrbios do sono, anormalidades do pensamento e soluços.

As seguintes reações adversas apareceram em menos de 1% dos participantes nos ensaios clínicos:

Gerais: lesão accidental, dor torácica, edema facial, mal-estar, dor cervical, dor, reação alérgica, dependência de drogas, miose e tolerância.

Cardiovasculares: enxaqueca, sincope, vasodilatação, depressão do segmento ST, hipotensão, palpitações, taquicardia supraventricular e hipotensão ortostática.

Digestivos: disfagia, eructação, flatulência, transtorno gastrintestinal, aumento de apetite, náuseas e vômitos, estomatite, dor biliar e íleo.

Hematológicos e linfáticos: linfadenopatia.

Metabolismo e nutrição: desidratação, edema, hiponatremia, edema periférico, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, sede.

Neurológicos: marcha anormal, agitação, amnésia, despersonalização, depressão, instabilidade emocional, alucinação, hipercinesia, hippestesia, hipotonía, mal-estar, parestesia, convulsões, transtornos da fala, estupor, tímido, tremor, vertigem, síndrome de abstinência com ou sem convulsões e cefaleia.

Respiratórios: aumento da tosse, faringite, alteração da voz, broncoespasmo, diminuição na tosse e depressão respiratória.

Dermatológicos: pele seca, dermatite esfoliativa, urticária.

Sentidos especiais: visão anormal, alteração do paladar.

Urogenitais: amenorreia, diminuição da libido, disúria, hematúria, impotência, poliúria, retenção urinária e micção insuficiente.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

SUPERDOSE

Superdoses agudas de oxicodona podem manifestar-se por depressão respiratória, sonolência progressiva até o estupor ou o coma, flacidez dos músculos esqueléticos, pele fria e peggiosa, pupilas contraídas, bradicardia, hipotensão e morte.

No tratamento da superdose de oxicodona deve-se atentar inicialmente ao restabelecimento das vias respiratórias e à aplicação de ventilação assistida ou controlada. Caso indicadas, devem ser instituídas medidas de apoio (inclusive com a administração de oxigênio e vasopressores) específicas para choque circulatório e/ou edema pulmonar. Eventuais paradas cardíacas ou arritmias podem necessitar de massagem cardíaca ou desfibrilação.

Os antagonistas opióides puros, tais como a naxopérdona ou o nalmofene, são antídotos específicos contra a depressão respiratória provocada por superdose de opióide. Os antagonistas opióides não devem ser administrados na ausência de depressão respiratória ou circulatória, clinicamente significativas, secundárias a superdose de oxicodona. Além disso, devem ser administrados com cautela a pessoas das quais se sabe ou se suspeita que sejam fisicamente dependentes de algum agonista opióide, inclusive OXYCONTIN® comprimidos. Em tais casos, uma reversão abrupta ou completa dos efeitos opióides poderá precipitar uma síndrome de abstinência aguda. A severidade da síndrome de abstinência dependerá do grau de dependência física e da dose do antagonista administrado.

Favor consultar as informações relativas à prescrição de antagonistas opióides específicos, bem como os detalhes relativos ao seu uso correto.

ABUSO E DROGADIÇÃO

OXYCONTIN® é um opióide agonista que exibe potencial de abuso similar ao da morfina, e é uma substância controlada. A oxicodona, da mesma forma como a morfina e outros opióides usados para obter a analgesia, está sujeita ao abuso e ao desvio criminoso.

A drogadicação é caracterizada pelo uso compulsivo, para fins não-médicos, de forma continuada, apesar do dano e risco de dano que causa. A drogadicação é uma doença tratável, através de um enfoque multidisciplinar, embora as recaídas sejam frequentes.

A “busca de droga” é muito comum entre os dependentes e os viciados. As táticas de busca incluem chamadas de emergência; visitas próximas à hora de fechamento do consultório, a recusa de se submeter a exames, testes ou consultas com os especialistas apropriados, a “perda” repetida de receitas, alteração das receitas, e relutância em fornecer os antecedentes clínicos ou os contatos com outros médicos de atendimento.

É comum que os viciados e os dependentes sem tratamento mudarem constantemente de médico, a fim de obterem receitas adicionais.

O abuso e o vício diferem da dependência física e da tolerância, constituindo fenômenos distintos e separados destas últimas. Os médicos devem estar cientes de que, em certos adictos, o vício pode não estar acompanhado de tolerância simultânea e de sintomas de dependência física. Além disso, pode haver abuso de opióides na ausência de verdadeira adição, caracterizando-se pelo uso indevido desses fármacos com finalidades não médicas, muitas vezes em combinação com outras substâncias psicoativas. OXYCONTIN® comprimidos, como outros opióides, tem sido desviado para usos não médicos. Recomendamos enfaticamente que mantenham cuidadosos registros sobre as receitas emitidas, inclusive quantidades, frequências e pedidos de renovação.

As medidas necessárias para ajudar a limitar o abuso dos fármacos opióides incluem a avaliação adequada do paciente, as práticas apropriadas de emissão de receitas, as reavaliações periódicas da terapia e o armazenamento e a entrega apropriados dos medicamentos.

OXYCONTIN® comprimidos consiste de uma matriz com dois polímeros, destinando-se exclusivamente ao uso oral. O abuso de comprimidos triturados traz o perigo de superdose e morte. Esse risco aumenta com o uso concomitante de álcool e outras substâncias. No caso de abuso por via parenteral, os excipientes do comprimido podem acarretar a necrose do tecido local, infecções, granulomas pulmonares, bem como maior risco de endocardite e lesões cardíacas valvulares. O abuso parenteral do fármaco é comumente associado à transmissão de doenças infecciosas tais como a hepatite e o HIV.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

MS 1.2214.0027

Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira

CRF-SP nº 32.700

Importado por:

Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

C.N.P.J. 55.980.684/0001-27

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Purdue Pharmaceuticals L.P.

4701 Purdue Drive, Wilson, NC 27893

North Carolina / Estados Unidos.

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PS – código interno:xxxxxx-x

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (31/10/2014).

Histórico de Alteração da Bulá²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bulá					Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulá ²¹	Versões (NP/PS) ²²	Apresentações relacionadas ²³	
18/12/2013	1062778/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bulá - RDC 60/12	NA	NA	NA	18/12/2013	SUBMISSÃO INICIAL	VP: 349012.11 VPS: 349012.11	10 MG COM REV LIB CONT FR PLAS OPC X 12	
31/10/2014		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12	NA	NA	NA	31/10/2014	DIZERES LEGAIS	VP: 349012.12 VPS: 349012.12	10 MG COM REV LIB CONT FR PLAS OPC X 12	

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bulá que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bulá ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bulá, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bulá. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bulá.

²¹ Informar quais Itens de Bulá foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIOS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRA-INDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.