



**OXYPYNAL (cloridrato de
oxicodona)**

Adium S.A.

**Comprimido Revestido de Liberação
Prolongada**

10 mg e 20 mg

OXYPYNAL[®]
cloridrato de oxicodona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada.

OXYPYNAL[®] 10 mg é apresentado em embalagens com 10 ou 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

OXYPYNAL[®] 20 mg é apresentado em embalagens com 10 ou 30 comprimidos revestidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

OXYPYNAL[®] 10 mg:

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 10 mg contém:

cloridrato de oxicodona10,00 mg*

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, estearato de magnésio, opadry[®] branco.

*equivalente a 8,96 mg de oxicodona

OXYPYNAL[®] 20 mg:

Cada comprimido revestido de liberação prolongada de 20 mg contém:

cloridrato de oxicodona20,00 mg*

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, estearato de magnésio, opadry[®] branco e óxido de ferro vermelho.

*equivalente a 17,9 mg de oxicodona

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OXYPYNAL[®] é um agonista opioide indicado para o tratamento de dores moderadas a severas, quando é necessária a administração contínua de um analgésico, 24 horas por dia, por período prolongado.

O tratamento de cada paciente deve ser individualizado, para fazer parte de um plano adequado de manejo da dor, iniciando a terapia com oxicodona depois da utilização de analgésicos não-opioides, tais como anti-inflamatórios não esteroides e paracetamol.

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 cloridrato de oxicodona de liberação prolongada administrado a cada 12 horas com cloridrato de oxicodona de liberação imediata administrado 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, segurança e aceitabilidade do cloridrato de oxicodona de liberação prolongada (n = 57) *versus* 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 de 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 alta intensidade, com 81 pacientes randomizados para cloridrato de oxicodona de liberação prolongada e 83 para oxicodona de liberação imediata. Os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento para valores de intensidade média diária da dor e aceitabilidade, não havendo diferença entre os grupos quanto à 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 cloridrato de oxicodona de liberação prolongada comparado com oxicodona de liberação imediata, com 95% de confiança de 89% a 118%.

O terceiro estudo³ foi a comparação dose-repetida, duplo-cego, randomizada, cruzada em dois períodos, multicêntrica entre cloridrato de oxicodona de liberação prolongada e oxicodona de liberação imediata, consistindo em: 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. Mais de 91% dos pacientes tratados com cloridrato de oxicodona de liberação prolongada 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 cloridrato de oxicodona de liberação prolongada 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 do cloridrato de oxicodona de liberação prolongada 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 cloridrato de oxicodona de liberação prolongada e 63% dos pacientes com oxicodona de liberação imediata. A fase duplo-cego desse estudo apoia os estudos prévios que mostravam eficácia analgésica equivalente de cloridrato de oxicodona de liberação prolongada 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 cloridrato de oxycodona de liberação prolongada de 10 mg a cada 12 horas ou cloridrato de oxycodona de liberação prolongada 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 oxycodona 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 do cloridrato de oxycodona de liberação prolongada e de comprimidos de oxycodona de liberação imediata, envolvendo 57 adultos com dor lombar crônica estável, randomizados a uma fase de titulação aberta e tomando cloridrato de oxycodona de liberação prolongada a cada 12 horas ou oxycodona 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-cega do estudo. Daqueles que se submeteram a titulação, 87% dos pacientes tratados com cloridrato de oxycodona de liberação prolongada atingiram controle estável da dor em média de 2,5 dias e mais de 96% dos tratados com oxycodona 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 cloridrato de oxycodona de liberação prolongada e oxycodona 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 oxycodona e os efeitos de droga MSDEQ. Observou-se também uma significativa relação inversa entre concentração plasmática de oxycodona e intensidade da dor.

A neuralgia pós-herpética foi utilizada como modelo para estudo⁷ da eficácia e segurança de cloridrato de oxycodona de liberação prolongada na dor neuropática. Estudo randomizado, duplo-cego, cruzado, avaliando doentes com neuralgia pós-herpética com dor de intensidade no mínimo moderada, comparou cloridrato de oxycodona de liberação prolongada 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 foram diárias. Dos 50 pacientes envolvidos, 38 (idades 70 ± 11 anos) completaram ambos os períodos duplos-cegos. Comparado ao placebo, cloridrato de oxycodona de liberação prolongada mostrou valores superiores para alívio da dor, eficácia clínica e incapacidade (eficácia clínica placebo = $0,7 \pm 1,0$; cloridrato de oxycodona de liberação prolongada $1,7 \pm 1,1$; valor- P 0,0001).

Referências bibliográficas

- 1 Parris WCV, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. Therapeutic evaluation of controlled-release oxycodone 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

O cloridrato de oxycodona é um agonista opioide sem ação antagonista. Seus efeitos são similares aos da morfina.

O efeito terapêutico é principalmente analgésico, ansiolítico, antitussígeno e sedativo. O mecanismo de ação envolve os receptores opioides do sistema nervoso central para compostos endógenos com atividade similar a opioides.

- Sistema endócrino

Veja item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

- Sistema gastrointestinal

Opioides podem induzir espasmos do esfíncter de Oddi.

- Outros efeitos farmacológicos

Estudos *in vitro* e em animais indicam vários efeitos dos opioides naturais, como morfina, em componentes do sistema imunológico. A significância clínica desses achados é desconhecida. Não se sabe se a oxycodona, um opioide semissintético, possui efeitos imunológicos similares aos da morfina.

Farmacocinética

Absorção: Após a administração de comprimidos de liberação prolongada, os picos de concentração plasmática geralmente são obtidos em torno de 3 a 5 horas. A liberação *in vitro* de oxycodona é independente do pH.

Efeitos dos alimentos: Após a ingestão de uma refeição muito gordurosa, as concentrações do pico plasmático podem ser aumentadas, quando comparado com a administração em jejum. É recomendado que os pacientes utilizem o medicamento de maneira consistente com relação ao horário das refeições.

Distribuição: Após absorção, a oxycodona é distribuída para os músculos esqueléticos, fígado, trato intestinal, pulmões, baço e cérebro. Aproximadamente 45% ligam-se às proteínas plasmáticas a 37°C e um pH de 7,4.

Metabolismo: A oxycodona é metabolizada no fígado pela CYP3A4 e CYP2D6 à noroxycodona, oximorfona e noroximorfona, as quais são subsequentemente glucuronidadas.

A noroxicodona e noroximorфона são os principais metabólitos circulantes. A noroxicodona é um agonista fraco do receptor opioide μ . A noroximorфона é um potente agonista do receptor opioide μ , no entanto, não atravessa a barreira hematoencefálica de forma significativa. A oximorфона é um potente agonista do receptor opioide μ , porém está presente em concentrações muito baixas após a administração de oxicodona. Dessa forma, nenhum desses metabólitos são conhecidos por contribuir de modo significativo com o efeito analgésico da oxicodona.

Eliminação: A meia vida de eliminação plasmática é aproximadamente 4,5 horas. A oxicodona e seus metabólitos são eliminados tanto na urina quanto nas fezes.

Populações especiais

Idosos: As concentrações de oxicodona no plasma são afetadas apenas parcialmente pela idade, sendo 15% superiores em idosos, quando comparadas aos indivíduos jovens.

Sexo: Em média, as mulheres apresentam concentrações plasmáticas médias de oxicodona até 25% mais altas em relação aos homens, após o ajuste por peso corpóreo.

Insuficiência renal: Quando comparados a indivíduos normais, pacientes com disfunção renal moderada a severa podem apresentar concentrações plasmáticas mais elevadas de oxicodona e seus metabólitos. Pode haver um aumento da meia-vida de eliminação da oxicodona, e isto pode ser acompanhado por um aumento nos efeitos do medicamento.

Insuficiência hepática: Quando comparados a indivíduos normais, pacientes com disfunção hepática moderada a severa podem apresentar concentrações plasmáticas maiores de oxicodona e noroxicodona, e concentrações plasmáticas mais baixas de oximorфона. Pode haver um aumento na meia-vida de eliminação da oxicodona, e isto pode ser acompanhado por um aumento nos efeitos do medicamento.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicologia Reprodutiva e Desenvolvimento

A oxicodona não apresentou efeito na fertilidade e no desenvolvimento embrionário inicial em ratos machos e fêmeas quando administrada em doses de até 8 mg/kg/dia. Também, a oxicodona não induziu nenhuma malformação em ratos em doses de até 8 mg/kg/dia ou em coelhos em doses de até 125 mg/kg/dia. Aumentos em variações no desenvolvimento relacionadas à dose (aumento da incidência de vértebra extra pré-sacral (27) e par extra de costelas) foram observados em coelhos quando foram analisados os dados de fetos individuais. No entanto, quando os mesmos dados foram analisados utilizando ninhadas ao invés de fetos individuais, não houve aumento relacionado à dose nas variações do desenvolvimento, embora a incidência de vértebra pré-sacral extra tenha permanecido significativamente maior no grupo que recebeu 125 mg/kg/dia quando comparado ao grupo de controle. Uma vez que esta dose foi associada a efeitos farmacotóxicos severos nas fêmeas prenhas, os achados nos fetos podem ter sido uma consequência secundária da toxicidade materna severa.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal realizado em ratos, os parâmetros de peso corpóreo materno e ingestão alimentar foram reduzidos em animais tratados com doses ≥ 2 mg/kg/dia quando comparados ao grupo de controle. Os pesos corporais foram menores na geração F1 de ratas incluídas no grupo de dose de 6 mg/kg/dia. Não houve efeitos nos parâmetros físicos, reflexológicos e de desenvolvimento sensorial ou no comportamento e índices reprodutivos dos filhotes da F1 (a NOEL para filhotes da F1 foi 2 mg/kg/dia baseado nos efeitos sobre o peso corpóreo observados com doses de 6 mg/kg/dia). Não houve efeitos na geração F2 em qualquer dose do estudo.

Genotoxicidade

Resultados de estudos in vitro e in vivo indicam que o risco genotóxico da oxicodona aos humanos é mínimo ou ausente nas concentrações sistêmicas obtidas terapêuticamente. A oxicodona não foi genotóxica em testes de mutagenicidade bacteriana ou em testes in vivo de micronúcleo em camundongos. A oxicodona produziu resposta positiva no teste in vitro de linfoma de camundongos na presença de ativação metabólica de fígado de rato S9 em doses maiores que 25 mcg/mL. Dois testes in vitro de aberração cromossômica foram realizados com linfócitos humanos. No primeiro teste, a oxicodona foi negativa quando não houve ativação metabólica, porém foi positiva quando houve ativação metabólica S9 no tempo 24 horas, mas não em 48 horas após a exposição. No segundo teste, a oxicodona não demonstrou qualquer clastogenicidade tanto com ativação metabólica quanto sem ativação metabólica em qualquer concentração ou tempo.

Carcinogenicidade

A carcinogenicidade foi avaliada em um estudo de gavagem oral de 2 anos conduzido em ratos Sprague-Dawley. A oxicodona não aumentou a incidência de tumores em ratos machos e fêmeas em doses de até 6 mg/kg/dia (aproximadamente 0,1 e 0,5 vezes para homens e mulheres, respectivamente, tendo como base a exposição humana a 60 mg/dia de oxicodona na comparação a AUC). As doses foram limitadas por efeitos farmacológicos relacionados a opioides da oxicodona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OXYPPYNAL[®] é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes com conhecida hipersensibilidade à oxicodona, ou a qualquer um dos excipientes da formulação.
- Em situações nas quais os opioides são contraindicados.
- Pacientes com asma brônquica severa.
- Pacientes com significativa depressão respiratória, com hipóxia e/ou hipercapnia.
- Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica severa.
- Pacientes com *cor pulmonale*.
- Pacientes acometidos ou que apresentem suspeita de íleo paralítico.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estão amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

OXYPYNAL[®] destina-se à utilização em pacientes que requerem terapia oral com um analgésico opioide. Como ocorre com qualquer analgésico opioide, é necessário ajuste de doses de forma individual em cada paciente.

A seleção de pacientes para o tratamento com OXYPYNAL[®] deve reger-se pelos mesmos princípios de uso de analgésicos opioides similares, de liberação prolongada. Os analgésicos opioides, 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 opioide 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 opioides, opioides tipo “se necessário” e/ou produtos combinados, além de terapia opioide 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.

A segurança e eficácia da oxicodona em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Depressão respiratória: a depressão respiratória representa o principal risco de todos os medicamentos com ação agonista opioide.

Outras condições:

A seleção da dose sempre deve ser sempre individual, levando-se em consideração a condição do paciente e coadministração de outros medicamentos. Deve-se ter cautela ao se prescrever oxicodona a pacientes idosos debilitados ou pacientes com as seguintes condições:

- Função pulmonar severamente comprometida;
- Apneia do sono;
- Pacientes que estejam utilizando medicamentos benzodiazepínicos, outros depressores do sistema nervoso central (incluindo álcool) ou inibidores da MAO (monoaminooxidase);
- Tolerância, dependência, síndrome de abstinência;
- Dependência psicológica (vício), perfil de abuso e histórico de abuso de substâncias e/ou álcool;
- Lesão craniana, lesão intracraniana ou com aumento da pressão intracraniana, nível reduzido de consciência de origem desconhecida;
- Hipotensão;
- Pancreatite;
- Função renal ou hepática comprometidas;
- Mixedema;
- Hipotireoidismo;
- Doença de Addison;
- Hipertrofia prostática;
- Alcoolismo;
- Psicose tóxica;
- *Delirium tremens*;
- Qualquer condição que reduza a motilidade intestinal, incluindo constipação

Distúrbios da Respiração Relacionados ao Sono

Opioides podem causar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, incluindo apneia central do sono (ACS) e hipoxemia relacionada ao sono. O uso de opioides aumenta o risco de ACS de forma dose dependente. Em pacientes com ACS, deve ser considerada a redução da dose total de opioides. Opioides também podem causar piora da Apneia do Sono pré-existente. (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Uso concomitante com depressores do SNC (Sistema Nervoso Central)

O uso concomitante de oxicodona e depressores do SNC pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Depressores do SNC incluem, mas não se limitam a: álcool, outros opioides, gabapentinoides como pregabalina, ansiolíticos, sedativos (incluindo benzodiazepínicos), hipnóticos, antipsicóticos, antidepressivos e fenotiazinas. Devido a esses riscos, a prescrição concomitante com tais depressores do SNC deve ser restrita a pacientes para os quais um tratamento alternativo aos opioides não é possível. Caso se decida pela prescrição de oxicodona concomitantemente a medicamentos sedativos, deve-se utilizar a menor dose eficaz, e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível.

Os pacientes devem ser acompanhados de perto para sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. É fortemente recomendável informar aos pacientes e seus cuidadores para estarem cientes desses sintomas (veja item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Inibidores de MAO

A oxicodona deve ser administrada com cautela em pacientes que estejam utilizando inibidores de MAO ou que tenham recebido medicamentos inibidores de MAO nas duas últimas semanas.

Tolerância, Dependência e Transtorno do Uso de Opioides* (abuso e dependência)

Os pacientes podem desenvolver tolerância e dependência física e/ou psicológica após repetidas administrações de opioides como a oxicodona.

O abuso e o vício são separados e distintos da dependência física e da tolerância. Os profissionais de saúde devem estar cientes de que o vício pode não ser acompanhado por tolerância e sintomas de dependência física em todos os adictos. Além disso, o abuso de opioides pode ocorrer na ausência de vício verdadeiro.

A tolerância pode ocorrer tanto para os efeitos desejados quanto para os indesejados dos medicamentos e pode se desenvolver em taxas diferentes para efeitos diferentes. No caso dos opioides, tais como a oxicodona, a tolerância geralmente se desenvolve mais lentamente à analgesia do que à depressão respiratória, e a tolerância aos efeitos da constipação pode não ocorrer. A tolerância aos efeitos analgésicos de opioides é variável na ocorrência (por exemplo, em diferentes indivíduos, se são utilizadas doses diferentes, se são utilizados opioides diferentes), mas não absoluta, isto é, embora a tolerância possa reduzir o efeito analgésico, ela não deve eliminar completamente esse efeito.

O paciente pode desenvolver tolerância analgésica ao medicamento com o uso crônico e pode necessitar de doses progressivamente maiores para manter o controle da dor (na ausência de progressão da doença ou outros fatores externos). O uso prolongado de OXYPYNAL[®] pode levar à dependência física e uma síndrome de abstinência pode ocorrer após a interrupção abrupta da terapia. Quando

um paciente não mais requer tratamento com oxicodona, pode ser aconselhável reduzir gradualmente a dose para prevenir sintomas de abstinência. Dado o aumento do risco de danos graves associados ao aumento das doses, o uso de opioides deve ser limitado ao mínimo necessário para controlar a dor, o que pode ajudar a limitar o desenvolvimento de tolerância e, portanto, de abstinência quando o medicamento é descontinuado.

Embora o risco de dependência em qualquer indivíduo seja desconhecido, pode ocorrer em pacientes adequadamente prescritos com oxicodona. A dependência pode ocorrer nas dosagens recomendadas e se o medicamento é mal utilizado ou abusado (veja item 9. REAÇÕES ADVERSAS para o risco de dependência).

O uso repetido de OXYPYNAL® pode levar ao Transtorno do Uso de Opioides (TUO). Uma dose mais alta e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolver TUO. O abuso ou mau uso intencional de OXYPYNAL® pode resultar em overdose e/ou morte. O risco de desenvolver TUO é aumentado em pacientes com histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de transtornos por uso de substâncias (incluindo transtorno por uso de álcool), em fumantes atuais ou em pacientes com histórico pessoal de outros transtornos de saúde mental (ex.: depressão maior, ansiedade e transtornos de personalidade).

Antes de iniciar o tratamento com OXYPYNAL® e durante o tratamento, devem ser acordados com o paciente os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação (veja item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Antes e durante o tratamento, o paciente também deve ser informado sobre os riscos e sinais de TUO. Se esses sinais ocorrerem, os pacientes devem ser aconselhados a entrar em contato com seu médico.

Os pacientes devem ser monitorizados quanto a sinais de alterações de comportamento, como a busca de medicamentos (por exemplo, solicitações muito precoces de novas prescrições). O prescritor deve conduzir uma revisão de opioides concomitantes e drogas psicoativas (como benzodiazepínicos). Para pacientes com sinais e sintomas de TUO, a consulta com um especialista em dependência deve ser considerada.

*O Transtorno do Uso de Opioides é um padrão problemático de uso de opioides que leva a um prejuízo clinicamente significativo ou angústia. TUO também foi classificado como Abuso de Opioides ou Dependência de Opioides e tem sido referido como “vício em opioides”. Os critérios diagnósticos para TUO incluem tolerância e abstinência, mas estes critérios não são esperados para indivíduos que tomam opioides apenas sob supervisão médica apropriada.

É esperado que o abuso de formas orais por administração parenteral resulte em eventos adversos sérios, os quais podem ser fatais.

Opioides não são terapia de primeira linha para dor crônica de origem não maligna, nem são recomendados como único tratamento. Opioides devem ser utilizados como parte de um programa de tratamento extenso envolvendo outros medicamentos e modalidades de tratamento. Pacientes com dor crônica de origem não maligna devem ser avaliados e monitorados com relação ao vício e abuso da substância.

Consulte o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR para informações adicionais sobre os objetivos do tratamento e descontinuação.

O comprimido deve ser ingerido inteiro, e não quebrado, mastigado ou esmagado. A administração de comprimido quebrado, mastigado ou esmagado leva a uma rápida liberação e absorção de uma dose potencialmente fatal de oxicodona (veja item 10. SUPERDOSE).

Em altas doses, pode ocorrer hiperalgesia, sem resposta a aumento adicional na dose de oxicodona. Uma redução na dose de oxicodona ou troca do opioide pode ser necessária.

Convulsões: A oxicodona, assim como todos os opioides, pode agravar as convulsões em pacientes com transtornos convulsivos.

Pessoas com dificuldade de deglutição: OXYPYNAL® não deve ser diluído ou umedecido antes de ser colocado na boca, e deve-se tomar um comprimido por vez, com água suficiente para garantir a imediata deglutição deste.

Deve-se ter especial cautela ao se prescrever OXYPYNAL® a pacientes que apresentem dificuldade de deglutição ou que apresentem distúrbios gastrointestinais que possam predispor à obstrução.

Utilização em doenças do trato gastrointestinal: pacientes com distúrbios de trato gastrointestinal, tais como câncer de esôfago ou câncer de cólon, com lúmen gastrointestinal reduzido apresentam maior risco de desenvolverem complicações (obstrução intestinal, ou exacerbação de diverticulite, situações que podem requerer intervenção médica para remoção do comprimido).

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

Abdômen agudo: em pacientes com quadros de abdômen agudo, a administração de qualquer analgésico opioide, dentre eles a oxicodona, pode mascarar o diagnóstico ou o curso clínico.

Utilização no pré e pós-operatório: não é aconselhável a utilização para uso pré-operatório nem no manejo da dor no período pós-cirúrgico imediato (nas primeiras 12 a 24 horas após a cirurgia).

Efeitos no sistema endócrino

Os opioides, assim como a oxicodona, podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal ou gonadal. Algumas alterações que podem ser observadas incluem um aumento da prolactina sérica e redução no cortisol e testosterona plasmáticos. Devido a essas alterações hormonais, sintomas clínicos podem se manifestar.

Gravidez e lactação

A oxicodona atravessa a barreira placentária e pode ser encontrada no leite materno.

O uso prolongado de oxicodona durante a gravidez pode resultar em síndrome de retirada neonatal.

Recém-nascidos cujas mães estejam recebendo oxicodona de forma crônica podem apresentar depressão respiratória e/ou outros sintomas de abstinência, após o nascimento ou durante a lactação. Podem ocorrer sintomas de abstinência em lactentes, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opioide à mãe.

OXYPYNAL[®] não é recomendado para uso em mulheres imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, já que o uso de opioides orais pelas mães pode causar depressão respiratória nos recém-nascidos.

Deve-se evitar o máximo possível o uso deste medicamento em pacientes que estejam grávidas ou amamentando.

Fertilidade

Não há dados em humanos disponíveis a respeito do efeito de oxicodona sobre a fertilidade. Em ratos, não houve efeito sobre acasalamento ou fertilidade com tratamento com oxicodona (veja a item “**Dados de Segurança Pré-clínicos**”).

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estão amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

Este medicamento pode causar *doping*.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Atenção: pode causar dependência física ou psíquica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de opioides com medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou drogas relacionadas, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte, devido ao efeito aditivo de depressão no SNC. A dose e a duração do uso concomitante devem ser limitadas (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Drogas que deprimem o SNC incluem, não se limitando a: álcool, outros opioides, gabapentinóides, como a pregabalina, ansiolíticos, sedativos (incluindo os benzodiazepínicos), hipnóticos, antipsicóticos, antidepressivos e fenotiazinas.

A administração concomitante com inibidores da monoaminoxidase ou nas duas semanas seguintes à descontinuação do uso é inadequada.

Os analgésicos opioides, inclusive OXYPYNAL[®], podem potencializar a ação de bloqueio neuromuscular dos relaxantes musculoesqueléticos, aumentando o grau de depressão respiratória.

A administração concomitante de oxicodona com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, relaxantes musculares, medicamentos anti-Parkinson) podem resultar em aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

A oxicodona é metabolizada principalmente pela CYP3A4 com contribuição da CYP2D6. A atividade dessas vias metabólicas pode ser bloqueada ou induzida por uma variedade de drogas ou elementos da dieta. Pode ser necessário ajuste da dose da oxicodona.

Inibidores da CYP3A4, como antibióticos macrolídeos (por exemplo, claritromicina), agentes antifúngicos azólicos (por exemplo, cetoconazol), inibidores de protease (por exemplo, ritonavir), e suco de toranja podem causar redução da depuração de oxicodona, o que pode levar a um aumento das concentrações de oxicodona plasmática.

Indutores de CYP3A4, como rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João podem induzir o metabolismo da oxicodona e causar um aumento da depuração da droga, resultando em uma redução das concentrações plasmáticas de oxicodona.

Drogas que inibem a atividade da CYP2D6 como paroxetina e quinidina, podem causar redução da depuração de oxicodona, o que pode levar a um aumento nas concentrações plasmáticas da substância.

A administração concomitante de oxicodona com drogas serotoninérgicas, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) (exemplos: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e vilazodona) ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRIs) (exemplos: desvenlafaxina, levomilnaciprano, venlafaxina, vortioxetina), podem causar toxicidade serotoninérgica. Os sintomas de toxicidade serotoninérgica podem incluir alterações no status mental (exemplo: agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (exemplo: taquicardia, pressão sanguínea lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (exemplo: hiper-reflexia, descoordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrointestinais (exemplo: náusea, vômito, diarreia). A oxicodona deve ser utilizada com cautela e pode ser necessária redução da dose em pacientes utilizando esses medicamentos. Descontinue o uso de OXYPYNAL[®] em caso de suspeita de toxicidade serotoninérgica.

Efeitos dos alimentos: Após a ingestão de uma refeição muito gordurosa, as concentrações do pico plasmático podem ser aumentadas, quando comparado com a administração em jejum.

Suco de toranja e erva de São João podem apresentar efeitos no metabolismo da oxicodona.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OXYPYNAL[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Quando mantido nessas condições, possui prazo de validade de 36 meses a partir de sua 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

OXYPYNAL[®] 10 mg: comprimidos revestidos na cor branca, circulares, biconvexos e lisos.

OXYPYNAL[®] 20 mg: comprimidos revestidos na cor rosa claro, oblongos, biconvexos e lisos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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 referente à dor e eventos adversos, bem como na avaliação clínica do profissional.

A natureza da liberação prolongada da formulação permite que o OXYPNAL[®] comprimidos seja administrado a cada 12 horas (veja item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). 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. É recomendável que o medicamento seja administrado de maneira consistente em relação ao horário das refeições (veja item 3. **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**. Item Farmacocinética).

Início da terapia

É impreterível 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:

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

Deve-se tomar precauções no sentido de administrarem-se inicialmente doses baixas de OXYPNAL[®] 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 item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Pacientes que ainda não estejam utilizando opioides: os ensaios clínicos demonstraram que em tais pacientes a terapia analgésica poderá ser iniciada com OXYPNAL[®]. Para a maioria dos pacientes nessa categoria, uma dose inicial razoável consistiria em 10 mg a cada 12 horas. Caso esteja sendo administrado um analgésico não-opioide (aspirina, paracetamol ou uma droga anti-inflamatória não esteroide), este não-opioide poderá ser continuado concomitantemente ao tratamento com oxycodona. Se for descontinuado, é possível que a dose de OXYPNAL[®] tenha que ser aumentada.

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

1. Utilizando os fatores de conversão da Tabela 2, multiplicar as doses (em mg/dia) dos opioides prévios pelo respectivo fator, obtendo-se assim a dose diária total equivalente em termos de oxycodona.
2. Dividir pela metade a dose para 24 horas assim obtida, para determinar a dose de OXYPNAL[®] 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 OXYPNAL[®] (10 mg, 20 mg).
4. Ao iniciar a terapia com OXYPNAL[®] 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 2 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 2: Fatores de multiplicação para converter as doses diárias de opioides prévios para a dose diária de oxycodona oral* (mg/dia de opioide prévio x fator = mg/dia de oxycodona oral)

Opioide prévio	Fator para opioide prévio oral	Fator para opioide prévio parenteral
Oxycodona	1	-
Codeína	0,15	-
Fentanil transdérmico	veja abaixo	veja abaixo
Hidrocodona	0,9	-
Hidromorfona	4	20
Levofarnol	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 oxycodona 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.

Conversão de fentanil transdérmico para comprimidos de cloridrato de oxicodona de liberação prolongada: 18 horas após a eliminação do adesivo transdérmico de fentanil, pode-se iniciar o tratamento com OXYPYNAL[®]. Cada 25 mcg de fentanil transdérmico corresponde a 10 mg de OXYPYNAL[®]. Deve-se manter vigilância estrita sobre o paciente, com referência à 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 pacientes que nunca utilizaram opioides anteriormente - sofrerá reações adversas.

As reações adversas causadas pelo OXYPYNAL[®] comprimidos são frequentemente transitórias, mas poderão necessitar de avaliação e manejo. A constipação, reação adversa muito comum, deve ser tratada profilaticamente, com um laxante estimulante e/ou um amaciante de fezes. Habitualmente, os pacientes não se tornam tolerantes aos efeitos constipantes dos opioides.

Outras reações adversas dos opioides, tais como a sedação e as náuseas, são geralmente autolimitadas, 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 OXYPYNAL[®] 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" (maiores detalhes em "Analgesia suplementar"). Uma vez 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 administrada a cada 12 horas, e não a frequência da dosagem, pois não existem informações clínicas sobre intervalos entre administrações menores que 12 horas. A dose diária total de oxicodona em uso poderá ser elevada em 25% a 50% em cada aumento de dose.

Em caso de sinais de reações adversas excessivas relacionadas ao opioide, 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, podem-se utilizar adjuvantes analgésicos não-opioides. Devem ser efetuados os ajustes de dose necessários para obter o equilíbrio adequado entre o alívio da dor e as reações adversas relacionadas ao opioide.

Caso ocorram 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 recebem terapia 24 horas por dia com opioides de liberação controlada precise ter à sua disposição medicamentos de liberação imediata tipo "resgate". Estes medicamentos devem estar disponíveis para lidar com exacerbações da dor ou para prevenir a dor que ocorre previsivelmente durante certas atividades do paciente (dor incidental).

Objetivos do tratamento e descontinuação

Antes de iniciar o tratamento com OXYPYNAL[®], deve ser acordada com o paciente uma estratégia de tratamento, incluindo a duração e objetivos do tratamento e um plano para o fim do tratamento, de acordo com as diretrizes de manejo da dor. Durante o tratamento, deve haver contato frequente entre o médico e o paciente para avaliar a necessidade de continuação do tratamento, considerar a descontinuação e ajustar as doses, se necessário. Quando um paciente não necessita mais de tratamento com oxicodona, pode ser aconselhável reduzir gradualmente a dose para evitar sintomas de abstinência. Na ausência de controle adequado da dor, deve-se considerar a possibilidade de hiperalgesia, tolerância e progressão da doença subjacente (veja seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Manutenção da terapia: o objetivo da fase de titulação é determinar a dose necessária para analgesia durante as 12 horas, a qual é específica para o paciente, e que manterá uma analgesia 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. Durante a terapia crônica - especialmente em casos de síndromes de dor não-oncológicas - a necessidade contínua de terapia opioide 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 OXYPYNAL[®], as doses deverão ser diminuídas gradualmente, evitando-se sinais e sintomas de abstinência.

Conversão de comprimidos de cloridrato de oxicodona para opioides parenterais: a fim de evitar superdose, devem-se usar índices de conversão de dose conservadores.

Pacientes com comprometimento renal ou hepático:

A dose inicial deve seguir uma estratégia conservadora nesses pacientes. A dose inicial recomendada para adultos deve ser reduzida a 50% (por exemplo, uma dose total diária oral de 10 mg em pacientes que ainda não utilizaram opioides), e a titulação de dose para adequado controle da dor deve ser realizada de acordo com a situação clínica do paciente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas apresentadas na tabela abaixo estão classificadas por sistema corpóreo e sua incidência.

As reações adversas medicamentosas são típicas dos agonistas opioides totais. Podem ocorrer tolerância e dependência (veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

As frequências são dadas conforme definido abaixo:

Muito comum: $\geq 1/10$.

Comum: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$.

Rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$.

Muito rara: $< 1/10.000$.

Não conhecida: Não pode ser estimada pelos dados disponíveis.

Sistema corpóreo	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara	Não conhecida
Sistema imunológico			Hipersensibilidade			Reação anafilática ou anafilactoide
Metabolismo e nutricional		Diminuição do apetite	Desidratação			
Psiquiátrico		Ansiedade, confusão, insônia, nervosismo, pensamento anormal, depressão	Labilidade emocional, agitação, humor eufórico, alucinação, diminuição da libido			Agressão, dependência*
Sistema nervoso	Tontura, cefaleia, sonolência	Tremor, letargia	Amnésia, convulsão, hipertonia, hipoestesia, contrações musculares involuntárias, parestesia, distúrbio da fala, síncope, disgeusia			Hiperalgisia
Olhos			Miose, comprometimento visual			
Ouvido e labirinto			Vertigem			
Cardíaco			Palpitações (no contexto da síndrome de retirada)			
Vascular			Vasodilatação	Hipotensão, hipotensão ortostática		
Respiratório, torácico e mediastinal		Dispneia	Depressão respiratória, asfixia			
Gastrointestinal	Constipação, náusea, vômito	Dor abdominal, diarreia, boca seca, dispepsia	Disfagia (dificuldade para engolir o comprimido), regurgitação, ânsia de vômito, eructação, flatulência, íleo paralítico			Cáries dentais
Hepatobiliar			Aumento das enzimas hepáticas			Coletase
Pele e tecido subcutâneo	Prurido	Hiperidrose, <i>rash</i>	Pele seca	Urticária		
Renal e urinário			Retenção urinária			
Reprodutivo e mama			Disfunção erétil, Hipogonadismo			Amenorreia
Gerais e local de administração		Astenia, fadiga	Calafrios, edema, edema periférico, mal-estar, sede			Síndrome de retirada neonatal, síndrome de retirada, tolerância à droga*
Lesões, intoxicações e complicações			Medicamento preso na garganta			

*A frequência da dependência, da tolerância à droga e da síndrome de retirada não pode ser estimada a partir de evidências disponíveis (por exemplo, estudos clínicos, relatos espontâneos e literatura médica) e, portanto, é classificado como "não conhecido". 'Não conhecido' não deve ser interpretado como uma indicação da raridade da ocorrência de dependência, da tolerância à droga e da síndrome de retirada, mas como reflexo das limitações das evidências disponíveis que não suportam uma estimativa precisa de frequência. (veja item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES").

Dependência

A frequência na tabela acima em relação à dependência reflete a evidência atual, incluindo dados cumulativos de ensaios clínicos e fontes adicionais de pós-comercialização, e indica que o risco de dependência com opioides é altamente variável dependendo de: definição de dependência; duração do tratamento; dose; fatores de risco individuais do paciente; e configurações clínicas.

O uso crônico de cloridrato de oxicodona pode levar à dependência, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência pode variar dependendo dos fatores de risco individuais de um paciente, dosagem e duração do tratamento com opioides.

Como opioide, a oxicodona expõe os usuários a riscos de dependência (tanto física quanto psicológica), vício, abuso e uso indevido, bem como transtorno do uso de opioides e uso problemático de opioides. Embora o risco de dependência em qualquer indivíduo seja desconhecido, pode ocorrer em pacientes adequadamente prescritos com oxicodona. A dependência pode ocorrer nas doses recomendadas e se o medicamento for mal utilizado ou abusado. Os riscos são aumentados em pacientes com histórico pessoal ou familiar de uso abusivo de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão maior). A frequência da dependência também aumenta com o uso prolongado ou com doses mais altas de oxicodona.

Tolerância à droga e síndrome de abstinência

A frequência na tabela acima em relação à tolerância à droga e síndrome de abstinência reflete a alta variabilidade do risco dependendo de: definição de tolerância e síndrome de abstinência; dose e duração do tratamento; e métodos de avaliação e monitoramento (específicos para síndrome de abstinência). 'Não conhecido' não deve ser interpretado como uma indicação da raridade da ocorrência de tolerância a opioides e síndrome de abstinência de opioides, mas um reflexo das limitações das evidências disponíveis que não suportam uma estimativa precisa da frequência. Como um opioide, a oxicodona expõe usuários aos riscos de dependência (física e psicológica), tolerância e síndrome de abstinência.

Veja item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES para monitoramento e intervenções de redução de risco.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdose aguda de oxicodona pode manifestar-se por depressão respiratória, sonolência progressiva até o estupor ou o coma, hipotonia, miose, bradicardia, hipotensão, edema pulmonar e morte.

Leucoencefalopatia tóxica foi observada com overdose de oxicodona*

No tratamento da superdose de oxicodona, deve-se atentar inicialmente ao restabelecimento das vias respiratórias.

Os antagonistas opioides puros, tais como a naloxona, são antídotos específicos contra os sintomas provocados por superdose de opioide. Outras medidas de suporte devem ser utilizadas, se necessário.

*Baseado na revisão da literatura. Não houve casos sentinela relatados no banco de dados de segurança global da empresa confirmando este evento.

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

DIZERES LEGAIS

Registronº 1.2214.0111

Registrado e produzido por:

Adium S.A.

Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400

Pindamonhangaba – SP

CNPJ 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575

www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.



Código interno: VPS 0015/07

Histórico de Alteração da Bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
14/06/2019	528361/19-2	10459- GENERICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	SUBMISSÃO INICIAL	VP/VPS	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
01/02/2021	0419726/21-7	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS Item 9	VPS	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
15/03/2021	1007035/21-4	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
18/02/2022	0598525/22-0	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/02/2021	2924253213	10502 – SIMILAR- Modificação Pós registro CLONE	20/09/2021	Apresentações	VP/VPS	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
08/12/2022	5026736/22-0	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP Itens 4, 6 e 8 VPS Itens 1, 3, 5, 6, 8 e 9	VP 015/01 VPS 015/01	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
18/01/2023	0055598/23-4	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>Dizeres Legais</u>	VP 015/02 VPS 015/02	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL

18/01/2023	0056000/23-5	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP 015/03 VPS 015/03	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
23/01/2023	0069614/23-7	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP Itens 4, 6, 8 e dizeres legais VPS Itens 1, 3, 5, 6, 8, 9 Dizeres Legais	VP 015/04 VPS 015/04	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
07/06/2023	0583932/23-1	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP Itens 4, 6, 8 e 9 VPS Itens 5, 8, 9 e 10	VP 015/05 VPS 015/05	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
15/02/2024	0181563/24-0	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP Item 4 Dizeres Legais VPS Item 5 Dizeres Legais	VP 015/06 VPS 015/06	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL
02/07/2025	Pendente	10450 – SIMILAR — Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	28/04/2025	0566349251	10507 – SIMILAR- Modificação Pós registro CLONE	16/06/2025	VPS Item 7 Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VP 015/07 VPS 015/07	10 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL 20 MG COM REV LIB PROL CT BL AL AL

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula 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 bula, 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 Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais Itens de Bula 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?
- ☐ QUAIS 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.