

FOLLETO DE INFORMACIÓN MEDICA

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL
SECCIÓN REGISTRO FARMACÉUTICO Y SIMILARES, COSMÉTICOS Y ALIMENTOS

OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL
REGISTRO FARMACÉUTICO Y SIMILARES, COSMÉTICOS Y ALIMENTOS
F-0512/98

Cada comprimido recubierto *de liberación prolongada* contiene:

Oxicodona Clorhidrato
Excipientes c.s.p.

40,00 mg

INDICACIONES Y USO CLÍNICO:

Indicado para el tratamiento del dolor moderado a ~~severo~~, donde el uso de un analgésico opiáceo es adecuado.

FOLLETO PARA EL PACIENTE
EXCLUSIVAMENTE PARA USO EN
ELENA DE CUBA, S.A.

ACCIONES (FARMACOLOGÍA, CON ESPECIAL ATENCIÓN A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE)

Sistema Nervioso Central:

Oxicodona es un opiáceo agonista puro, cuya principal acción terapéutica es la analgesia. Otros efectos terapéuticos de la oxicodona incluyen ansiolisis, euforia y sentimientos de relajación. Al igual que todos los agonistas opiáceos puros, no hay un efecto tope para la analgesia, tal como es visto con agonistas parciales o analgésicos no opiáceos.

Se desconoce el mecanismo preciso de la acción analgésica. Sin embargo, se han identificado en el cerebro y en la médula espinal los receptores del SNC de compuestos endógenos con actividad tipo opiáceo que desempeñan un papel en los efectos analgésicos de esta droga.

Oxicodona produce depresión respiratoria mediante acción directa sobre los centros respiratorios del tronco cerebral. La depresión respiratoria abarca tanto a una reducción en la respuesta de los centros respiratorios del tronco cerebral como a un aumento de la tensión de dióxido de carbono y al estímulo eléctrico.

Oxicodona deprime el reflejo de la tos mediante efecto directo sobre el centro de la tos en la médula. Estos efectos antitusivos pueden ocurrir con dosis más bajas que las habitualmente requeridas para analgesia.

Oxicodona produce miosis, aún en oscuridad completa. Pupilas del tamaño de una cabeza de alfiler son un signo de sobredosis opiácea, pero no son patognómicas. Marcada midriasis antes que miosis ha sido observada debido a hipoxia en situaciones de sobredosis.

OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

Tracto Gastrointestinal y otros músculos Lisos:

La oxicodona produce una reducción de la motilidad asociada con un incremento del tono muscular liso en el antro del estómago o del duodeno. La digestión de alimentos en el intestino delgado está demorada y las contracciones propulsoras están disminuídas. Las ondas peristálticas propulsoras en el colon están disminuídas, mientras que el tono puede estar aumentado al punto de espasmo, resultando en constipación. Otros efectos inducidos por opiáceo pueden incluir una reducción de las secreciones gástrica, biliar y pancreática, espasmo del esfínter de Oddi y elevaciones transitorias de la amilasa sérica.

Sistema Cardiovascular:

La oxicodona puede producir liberación de histamina con vasodilatación periférica o sin ella. Las manifestaciones de liberación de histamina y/o vasodilatación periférica pueden incluir prurito, rubor, ojos enrojecidos, sudoración y/o hipotensión ortostática.

Farmacodinamia:

Los estudios en pacientes voluntarios normales revelaron relaciones predecibles entre la dosis de oxicodona y sus concentraciones en el plasma así como entre la concentración y ciertos efectos opiáceos esperados. En voluntarios normales, estos incluyen constricción de la pupila, sedación y 'efecto droga', analgesia y sensación de 'relajación'. En pacientes que no la toleran, la analgesia no es vista habitualmente con una concentración de oxicodona en plasma de menos de 5-10 ng/ml.

Como con todos los opiáceos, la concentración plasmática efectiva mínima para analgesia variará ampliamente entre los pacientes, especialmente entre aquellos que han sido tratados previamente con potentes opiáceos agonistas. Como resultado, los pacientes necesitan ser tratados con títulos individualizados de la dosis para lograr el efecto deseado. La mínima concentración analgésica efectiva de oxicodona para cualquier individuo ó paciente puede incrementarse con el dosaje repetido debido a un incremento del dolor y/o del desarrollo de tolerancia.

Relaciones concentración/experiencia adversa:

OxyContin (R) comprimidos está asociado con típicas experiencias adversas relacionadas con los opiáceos, similar a las vistas con oxicodona de liberación inmediata y a las de todos los opiáceos. Existe una relación general entre la concentración plasmática incrementada de oxicodona y el aumento de frecuencia de experiencias adversas opiáceas relacionadas con la dosis, tal como náuseas, vómitos, efectos sobre el SNC y depresión respiratoria. En pacientes con tolerancia a los opiáceos, la situación es alterada por el desarrollo de tolerancia a los efectos colaterales relacionados con los mismos.

Como con todos los opiáceos, la dosis debe ser individualizada debido a que la dosis analgésica efectiva puede ser demasiado alta para algunos pacientes para ser tolerada por otros pacientes.

OXYCONTIN 40 mg
Oxicodona clorhidrato comp. recub.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)

La actividad de OxyContin (R) (oxicodona clorhidrato de liberación prolongada) en comprimidos es primariamente debida a la droga original oxicodona. Comprimidos de OxyContin (R) son diseñados para proporcionar una entrega controlada de oxicodona durante 24 horas. Oxicodona es bien absorbida a partir de los comprimidos OxyContin (R) con una biodisponibilidad oral entre el 60-87%. La biodisponibilidad oral relativa de OxyContin (R) a las formas de dosificación oral para liberación inmediata es del 100%. Con las dosis repetida en voluntarios normales se logran niveles de estado constante en el término de 24-36 horas. La proporcionalidad de dosis ha sido establecida para las potencias en comprimidos de 10 mg, 20 mg y 40 mg, tanto para los niveles plasmáticos pico ($C_{m\acute{a}x}$) y el grado de absorción (AUC). La oxicodona es ampliamente metabolizada y eliminada primariamente en orina tanto como metabolito conjugado y no conjugado.

La vida media aparente de eliminación de oxicodona después de la administración de OxyContin (R) fue de 4,5 horas comparado con 3,2 horas para la oxicodona de liberación inmediata.

Absorción:

Alrededor de 60-87% de una dosis oral de oxicodona llega al compartimento central en comparación con una dosis parenteral. Esta alta biodisponibilidad oral es debida a metabolismo presistémico bajo y/o metabolismo de primer paso. En voluntarios normales, el tiempo medio de absorción es de 0,4 horas para la oxicodona de liberación inmediata. OxyContin (R) comprimidos exhibe un modelo de absorción bifásico con dos tiempos medios de absorción aparente de 0,6 y 6,9 horas, lo que describe la liberación inicial de oxicodona del comprimido seguido de una liberación prolongada.

La proporcionalidad de dosis ha sido establecida para los comprimidos de 10 mg, 20 mg y 40 mg tanto para las concentraciones plasmáticas pico ($C_{m\acute{a}x}$) y el grado de absorción (AUC). Dada la corta vida media de eliminación de oxicodona a partir de OxyContin (R) las concentraciones plasmáticas en estado constante son alcanzadas en el plazo de 24-36 horas desde la iniciación del dosaje con OxyContin (R) comprimidos. En un estudio que compara OxyContin (R) 10 mg cada 12 horas con oxicodona 5 mg de liberación inmediata cada 6 horas en dos tratamientos, se observó que eran equivalentes para AUC y $C_{m\acute{a}x}$ y similares a las concentraciones C_{min} (valle). Hubo menos fluctuación en las concentraciones plasmáticas para OxyContin (R) comprimidos que para la fórmula de liberación inmediata.



OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

Tabla 1: Media (variación % del coeficiente)

Régimen OxyContin®

Forma de dosaje	AUC (ng x h/ml) *	Cmáx (ng/ml)	Tmáx (horas)	ValleConc. (ng/ml)
dosis única				
10 mg	100,7 (26,6)	10,6 (20,1)	2,7 (44,1)	n.a.
20 mg	207,5 (35,9)	21,4 (36,6)	3,2 (57,9)	n.a.
40 mg	423,1 (33,3)	39,3 (34,0)	3,1 (77,4)	n.a.
dosis múltiple				
10 mg comp OxyContin(R) c/12 horas	103,6 (38,6)	15,1 (31,0)	3,2 (69,5)	7,2 (48,1)
5mg comp. lib. inmediata c/6 horas	99,0 (36,2)	15,5 (28,8)	1,6 (49,7)	7,4 (50,9)

* = AUC para dosis única = AUC 0-inf para dosis múltiple AUC = AUC 0,7

Efectos de los alimentos:

A diferencia de lo que ocurre con las fórmulas de liberación inmediata, los alimentos no tienen un efecto significativo sobre la absorción de oxycodona de OxyContin (R). La liberación de oxycodona de OxyContin (R) comprimidos es independiente del pH.

Distribución:

Después de la administración IV el volumen de distribución (Vss) para oxycodona fue de 2,6 l/kg. La combinación de oxycodona con proteína plasmática a 37 grados C y pH 7,4 fue de alrededor del 45%. Una vez absorbido, oxycodona es distribuido al músculo esquelético, hígado, tracto intestinal, pulmones, bazo y cerebro. Se ha observado oxycodona en leche materna.

Metabolismo:

Oxycodona clorhidrato es ampliamente metabolizado a noroxycodona, oximorfona y sus glucurónidos. El principal metabolito circulante es noroxycodona con una proporción AUC de 0,6 relativo al de oxycodona. Se ha informado que la noroxycodona es un analgésico considerablemente más débil que la oxycodona. La oximorfona, si bien posee actividad analgésica, está presente en el plasma sólo en bajas concentraciones. La correlación entre las concentraciones de oximorfona y los efectos opiáceos fue mucho menor que la observada con las concentraciones de oxycodona en plasma. El perfil de actividad analgésica de otros metabolitos no es conocida en la actualidad.

La formación de oximorfona, pero no de oxycodona, es mediada por CY2D6 y como tal, su formación puede verse afectada, teóricamente, por otras drogas.

OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

Excreción:

La oxycodona y sus metabolitos son excretados básicamente por riñón. Las cantidades medidas en orina han sido informadas de la siguiente manera: oxycodona libre hasta el 19%; oxycodona conjugada hasta el 50%; oximorfona libre 0%; oximorfona conjugada $\leq 14\%$, tanto la noroxycodona libre como conjugada han sido vistas en orina pero no han sido cuantificadas.

La excreción plasmática total fue de 0,8 lts/min en adultos.

Poblaciones especiales:

- Ancianos:

Las concentraciones de oxicodona en plasma sólo se ven afectadas nominalmente por la edad siendo un 15% mayor en ancianos en comparación con sujetos jóvenes. No hubo diferencias de efectos adversos informados entre sujetos jóvenes y ancianos.

- Sexo:

Las mujeres, en promedio, presentaron concentraciones de oxicodona en plasma promedio hasta un 25% más altas que los hombres sobre una base ajustada a peso. Se desconoce la razón de esta diferencia.

- **Insuficiencia renal:**

La información preliminar en base a un estudio que abarcó pacientes con disfunción renal leve a severa (excreción de creatinina < 60 ml/min) presenta un pico de oxycodona en plasma y concentraciones de noroxycodona del 50% y 20% más altas, respectivamente, y valores AUC de oxycodona, noroxycodona y oximorfona en un 605, 50% y 40% más altos que en sujetos normales, respectivamente. Esto está acompañado por un aumento de la sedación, pero no por diferencias en la velocidad respiratoria, constricción pupilar o varias otras medidas de efecto de la droga. Hubo un incremento en el tiempo medio de eliminación para oxycodona de solamente 1 hora.

- Insuficiencia hepática:

La información preliminar de un estudio que abarcó a pacientes con disfunción hepática leve a moderada presenta concentraciones pico en plasma de oxicodona y noroxicodona 50% y 20% más altas, respectivamente, que en sujetos normales. Los valores AUC son 95% y 65% más altos, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas pico de oximorfona y los valores AUC son más bajas en un 30 y 40%. Estas diferencias están acompañados por incrementos en algunos efectos de la droga, pero no en otros. El tiempo medio de eliminación para oxicodona aumentó en 2,3 horas.

OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

- Interacciones droga/droga:

Oxicodona es metabolizada en parte a través de CYP2D6 a oximorfona, que representa menos del 15% de la dosis total administrada. Esta vía de eliminación puede ser bloqueada por una variedad de drogas (a saber, ciertas drogas cardiovasculares y antidepresivas). Los pacientes que reciben tales drogas en forma concomitante con OxyContin (R) no parecen presentar diferentes perfiles terapéuticos que otros pacientes.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

OxyContin (R) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a oxicodona, o en cualquier situación en que los opiáceos están contraindicados. Esto incluye a pacientes con significativa depresión respiratoria (en cuadros sin control o en ausencia de equipo de resucitación) y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o severa. OxyContin (R) está contraindicado en cualquier paciente que tiene o presenta la sospecha de tener íleo paralítico. Embarazo y lactancia.

- Advertencias:

Oxicodona clorhidrato comprimidos de liberación prolongada deben ser tragados enteros y no deben ser partidos, masticados o deshechos. Tomados de esta manera pueden llevar a una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente tóxica de oxicodona.

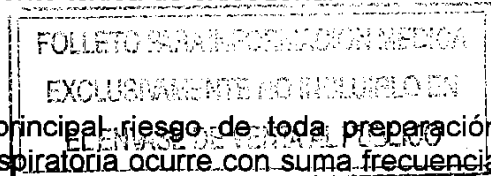
- Depresión respiratoria:

La depresión respiratoria es el principal riesgo de toda preparación agonista opiácea. La depresión respiratoria ocurre con suma frecuencia en pacientes ancianos o debilitados habitualmente después de grandes dosis iniciales en pacientes que la toleran, o cuando los opiáceos son administrados en conjunción con otros agentes que deprimen la respiración.

Oxicodona debe ser usada con extrema precaución en pacientes con una importante enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cor pulmonale o con una reserva respiratoria sustancialmente reducida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente. En tales pacientes aún con dosis terapéuticas usuales de oxicodona se puede reducir el impulso respiratoria al punto de apnea. En estos casos se deben considerar analgésicos no opiáceos como alternativa y los opiáceos deben ser empleados solamente bajo cuidadosa supervisión médica con la mínima dosis efectiva.

- Afecciones cerebrales:

Los efectos depresivos respiratorios de los opiáceos incluyen retención de dióxido de carbono y elevación secundaria de la presión del líquido cefalorraquídeo y estos pueden ser muy aumentados en presencia de lesión craneana, lesiones intracraneanas u otras fuentes de presión intracraneana aumentada preexistente.



La oxycodona produce efectos sobre la respuesta de las pupilas y conciencia que pueden oscurecer los signos neurológicos de ulteriores incrementos de la presión intracraneana en pacientes con lesiones craneanas.

- Efecto hipotensor:

OxyContin (R), al igual que todos los analgésicos opiáceos, puede causar severa hipotensión en un individuo cuya capacidad para mantener la presión sanguínea está comprometida por una depleción del volumen sanguíneo o después de la administración concurrente con drogas tales como fenotiazinas u otros agentes que comprometen el tono vasomotor. OxyContin (R) puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios. OxyContin (R), al igual que todos los analgésicos opiáceos, debe ser administrado con precaución a pacientes con shock circulatorio, dado que la vasodilatación producida por la droga puede reducir aún más el rendimiento cardíaco y la presión sanguínea.

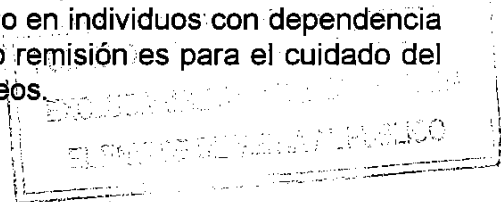
INTERACCIONES:

- Interacciones con alcohol y drogas de abuso:

Se puede esperar que la oxycodona tenga efectos de adicción cuando es usada conjuntamente con alcohol, otros opiáceos o drogas prohibidas que producen depresión del SNC.

- Uso en la adicción a drogas y alcohol:

OxyContin (R) es un opiáceo sin uso aprobado en el cuidado de trastornos de adicción. Su uso adecuado en individuos con dependencia de drogas o de alcohol, ya sea activo o remisión es para el cuidado del dolor que requiere analgesia con opiáceos.



- Interacciones droga/droga:

Los analgésicos opiáceos, incluyendo OxyContin (R), pueden incrementar la acción bloqueadora neuro-muscular de los relajantes de músculo esquelético y producir un aumento del grado de respiración deprimida.

Oxycodona es metabolizada en parte a oximorfona vía CYP2D6. Mientras que esta vía puede ser bloqueada por una variedad de drogas(a saber, ciertas drogas antivasculares y antidepresivos), no se ha establecido aún si tal bloqueo es de significado clínico con este agente. Sin embargo, los clínicos deben estar informados de esta posible interacción.

OXYCONTIN 40 mg
OXYCODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

- Uso con depresivos del SNC:

OxyContin (R), como todos los analgésicos opiáceos, debe ser comenzado a un tercio o a la mitad de su dosis usual en pacientes que están recibiendo concurrentemente otros depresores del SNC incluyendo sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, antieméticos de acción central, tranquilizantes y alcohol debido a depresión respiratoria, hipotensión y profunda sedación que puede resultar. No se ha observado ninguna interacción específica entre oxycodona y los inhibidores de monoaminoxidasa, pero es adecuado tener precaución en el uso de cualquier opiáceo en pacientes que reciben este tipo de droga.

PRECAUCIONES EN EL USO:

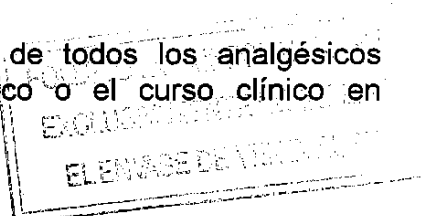
- Generales:

Los comprimidos de liberación prolongada de oxycodona clorhidrato son destinados al uso en pacientes que requieren terapia oral del dolor con un agonista opiáceo con una duración superior a unos pocos días. Como con cualquier analgésico opiáceo es crítico ajustar en forma individual el régimen de dosaje para cada paciente.

La selección de los pacientes para el tratamiento con OxyContin (R) debe ser regido por los mismos principios que se aplican al uso de analgésicos opiáceos similares de liberación prolongada. Los analgésicos opiáceos dados conforme a un programa de dosaje fijo tienen un estrecho índice terapéutico en ciertas poblaciones de pacientes, especialmente cuando se combinan con otras drogas y debe ser reservado a casos en los que los beneficios de la analgesia opiácea sobrepasan los riesgos conocidos de depresión respiratoria, estado mental alterado e hipotensión postural. Los médicos deben individualizar el tratamiento en cada caso usando analgésicos no opiáceos, opiáceos pm y/o productos combinados y la terapia opiácea crónica con drogas tales como oxycodona clorhidrato en un plan progresivo de manejo del dolor, tal como ha sido delineado por la OMS, la Agencia de Política de Cuidado de la Salud e Investigación y la Sociedad Americana del Dolor.

El uso de OxyContin (R) está asociado con aumento de riesgos potenciales y debe ser usado solamente con precaución en las siguientes condiciones: alcoholismo agudo, insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), depresión del SNC o coma; delirium tremens, pacientes debilitados, cifoscoliosis asociada con depresión respiratoria, mixedema o hipotiroidismo, hipertrofia prostática u obstrucción uretral, severa insuficiencia de la función hepática pulmonar o renal y psicosis tóxica.

La administración de oxycodona como la de todos los analgésicos opiáceos, puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con cuadros de abdomen agudo.



OXYCONTIN 40 mg
OXYCODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

La oxicodona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y todos los opiáceos pueden inducir o agravar las convulsiones en algunos cuadros clínicos.

- Interacciones con otros depresores del SNC:

OxyContin (R), como todos los analgésicos opiáceos, debe ser usado con cautela e iniciado con una dosis reducida (una tercera parte o mitad de la dosis usual) en pacientes que están recibiendo concurrentemente otros depresores del SNC, incluyendo sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes y alcohol. Los efectos interactivos resultantes en depresión respiratoria, hipotensión, profunda sedación o coma pueden ser el resultado, si estas drogas son tomadas en combinación con las dosis habituales de OxyContin (R).

- Interacciones con analgésicos opiáceos mixtos agonistas/antagonistas:

Los analgésicos agonistas/antagonistas, a saber, pentazocina, nalbufina, butorfanol y buprenorfina, deben ser administrados con precaución a un paciente que ha recibido o esté recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista opiáceo puro, tal como oxicodona. En esta situación, los analgésicos mixtos agonista/antagonista pueden reducir el efecto analgésico de la oxicodona y/o pueden precipitar los síntomas de discontinuación en estos pacientes.

- Cirugía ambulatoria:

OxyContin (R) no es recomendado en pre-cirugía (analgesia previa) o para el manejo del dolor en el período post quirúrgico inmediato (las primeras 12 a 24 horas después de cirugía) para los pacientes que no han tomado previamente la droga, por cuanto su seguridad en estos cuadros no ha sido establecida.

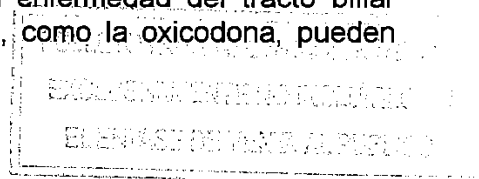
Los pacientes que ya están recibiendo OxyContin (R) comprimidos como parte de la terapia analgésica en proceso, puede ser continuada con seguridad con la droga si se han hecho adecuados ajustes de dosis considerando el procedimiento, otras drogas administradas y los cambios fisiológicos temporarios causados por la intervención quirúrgica (ver Precauciones, Interacciones droga/droga y Dosaje y administración).

- Uso en la enfermedad del tracto pancreático/biliar:

Oxicodona puede causar espasmo del esfínter de Oddi y debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar incluso pancreatitis aguda. Los opiáceos, como la oxicodona, pueden aumentar el nivel de amilasa en suero.

- Tolerancia y dependencia física:

La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opiáceos para mantener un efecto definido, tal como analgesia (en ausencia de progresión de la enfermedad u otros factores externos). La dependencia física es la ocurrencia de síntomas de discontinuación después de



OXYCONTIN 40 mg
Oxicodona clorhidrato comp. recub.

discontinuación abrupta de una droga o por administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante la terapia crónica con opiáceos.

No ha de presentarse una tolerancia significativa en la mayoría de los pacientes tratados con las dosis más bajas de oxicodona. Sin embargo, ha de esperarse que una fracción de los pacientes cancerosos desarrollen cierto grado de tolerancia y requieran dosis progresivamente más altas de OxyContin (R) para mantener el control del dolor durante el tratamiento crónico. Sin considerar si esto ocurre como un resultado de aumento del dolor secundario a la progresión de la enfermedad o a tolerancia farmacológica, las dosis pueden ser habitualmente incrementadas con seguridad mediante el ajuste de la dosis del paciente para mantener un aceptable equilibrio entre el alivio del dolor y los efectos secundarios. La dosis debe ser seleccionada de acuerdo a la respuesta analgésica individual del paciente y a la capacidad para tolerar los efectos colaterales. La tolerancia del efecto analgésico de los opiáceos habitualmente es paralela a la tolerancia a los demás efectos colaterales, salvo la constipación.

La dependencia física resulta en síntomas de supresión en pacientes que discontinúan abruptamente la droga o puede ser precipitada a través de la administración de drogas con actividad antagonista opiácea (ver Sobredosis). Si OxyContin (R) es abruptamente discontinuado en un paciente físicamente dependiente, puede presentarse un síndrome de abstinencia. Este está caracterizado por los siguientes hechos: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Otros síntomas también pueden desarrollarse, incluyendo irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea o aumento de la presión sanguínea, velocidad respiratoria o velocidad cardíaca.

Si ocurren signos y síntomas de discontinuación, los pacientes deben ser tratados mediante la reinstitución de terapia opiácea seguida de una reducción gradual de la dosis de OxyContin (R) combinada con soporte sintomático (ver Dosaje y administración: sensación de la terapia).

REACCIONES ADVERSAS:

Serías reacciones adversas que pueden estar asociadas con OxyContin (R) (oxicodona clorhidrato, liberación prolongada) en uso clínico son las observadas con otros analgésicos opiáceos, incluyendo depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y (en menor grado) depresión circulatoria, hipotensión o shock (ver Sobredosis).

En efectos adversos no serios vistos al inicio de la terapia con OxyContin (R) figuran típicos efectos colaterales de opiáceos. Estos hechos son dosis-dependientes y su frecuencia dependen de la dosis, del caso clínico, el nivel de tolerancia de opiáceos del paciente y factores de huésped específicos del individuo. Deben ser esperados y cuidados como parte de la analgesia con opiáceos.

EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN:
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO

OXYCONTIN 40 mg
Oxicodona clorhidrato comp. recub.

Los más frecuentes (superior al 5%) incluyen constipación, náuseas, somnolencia, vértigo, vómitos, prurito, cefalea, sequedad bucal, sudoración y astenia.

En muchos casos, la frecuencia de estos hechos durante la iniciación de la terapia puede ser reducida al mínimo mediante una cuidadosa individualización de la dosis inicial, baja titulación y el evitar grandes oscilaciones en las contracciones plasmáticas del opiáceo. Muchos de estos efectos adversos cesarán o decrecerán en intensidad a medida que la terapia con OxyContin (R) sea continuada y se desarrolle cierto grado de tolerancia.

En ensayos clínicos comparando OxyContin (R) con oxiconona de liberación inmediata y placebo, los efectos adversos más comunes (superiores al 5%) informados por los pacientes durante por lo menos, una vez durante la terapia, fueron:

	OxyContin (R) n = 227 Nº pacientes (%)	Liberación inmediata n = 225 Nº pacientes (%)	Placebo n = 45 Nº pacientes (%)
Constipación	52 (23%)	58 (26)	3 (7)
Náuseas	52 (23)	60 (27)	5 (11)
Somnolencia	52 (23)	55 (24)	2 (4)
Vértigo	29 (13)	35 (16)	4 (9)
Prurito	29 (13)	28 (12)	1 (2)
Vómitos	27 (12)	31 (14)	3 (7)
Cefalea	17 (7)	19 (8)	3 (7)
Sequedad bucal	13 (6)	15 (7)	1 (2)
Astenia	13 (6)	16 (7)	--
Sudoración	12 (5)	13 (6)	1 (2)

En las siguientes experiencias adversas se informó por los pacientes tratados con OxyContin (R) una incidencia entre el 1 y 5% . En orden de frecuencia descendente fueron: anorexia, nerviosismo, insomnio, fiebre, confusión, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, rash, ansiedad, euforia, disnea, hipotensión postural, escalofríos, contorsiones, gastritis, sueños anormales, anormalidades del pensamiento e hipo.

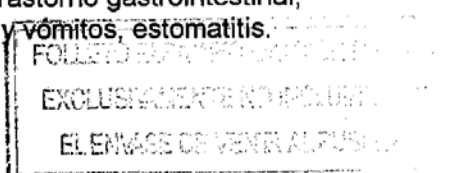
Las siguientes reacciones adversas se produjeron en menos de 1% de los pacientes participantes en ensayos clínicos:

General: lesión accidental, dolor torácico, edema facial, malestar, dolor.

Cardiovascular: migraña, síncope, vasodilatación, depresión del segmento ST.

Digestivo: disfagia, eructos, flatulencia, trastorno gastrointestinal, aumento del apetito, náuseas y vómitos, estomatitis.

Hemático y linfático: linfadenopatía.



OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

Metabolismo y nutrición: deshidratación, edema, edema periférico, sed.

Nervioso: marcha anormal, agitación, amnesia, despersonalización, depresión, inestabilidad emocional, alucinación, hipercinesia, hipestesia, hipotonía, malestar, parestesia, trastornos del habla, estupor, tinitos, temblor, vértigo, síndrome de abstinencia.

Respiratorio: aumento de tos, faringitis, alteración de la voz.

Piel: piel seca, dermatitis exfoliativa.

Sentidos especiales: visión anormal, perversión del gusto.

Urogenital: disuria, hematuria, impotencia, poliuria, retención urinaria, micción insuficiente.

SÍNTOMAS Y DOSIS EXCESIVA:

La sobredosis aguda con oxicodona puede manifestarse con depresión respiratoria, somnolencia progresando a estupor o coma, flaccidez muscular esquelética, piel fría y pegajosa, pupilas contraídas, bradicardia, hipotensión y muerte.

En el tratamiento de la sobredosis con oxicodona se debe prestar atención inicial al restablecimiento de una buena vía respiratoria y la institución de ventilación asistida o controlada. Medidas de apoyo (incluyendo oxígeno y vasopresores) deben emplearse en el cuidado del shock circulatorio y edema pulmonar acompañando a la sobredosis, si está indicado. El paro cardíaco o las arritmias pueden requerir masaje cardíaco o desfibrilación.

Los antagonistas opiáceos puros, tales como naloxone o nalmeffene son antídotos específicos contra la depresión respiratoria debido a sobredosis opiácea. Los antagonistas opiáceos no deben ser administrados en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa, secundaria a sobredosis con oxicodona. Deben ser administrados con precaución a personas que se sabe o se sospecha que son físicamente dependientes de cualquier agonista opiáceo, incluso OxyContin (R). En tales casos, una reversión abrupta o completa de los efectos opiáceos puede precipitar un síndrome agudo de abstinencia.

La severidad del síndrome de discontinuación producido dependerá del grado de dependencia física y la dosis del antagonista administrado. Recurrir a información de receta para antagonistas opiáceos específicos y los detalles de su uso adecuado.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGÍA)

Principios generales:

Los comprimidos de liberación prolongada de oxycontin (r) deben tragarse enteros, no deben ser rotos, masticados ni molidos. si los

OXYCONTIN 40 mg
Oxicodona clorhidrato comp. recub.

comprimidos son tomados rotos, masticados o molidos puede conducir a una liberación rápida y absorción de una dosis potencialmente tóxica de oxicodona.

En el tratamiento del dolor es vital determinar regular y sistemáticamente al paciente. La terapia también debe ser revisada regularmente y ajustada en base a los propios informes sobre dolor del paciente y los efectos secundarios y el juicio clínico del profesional.

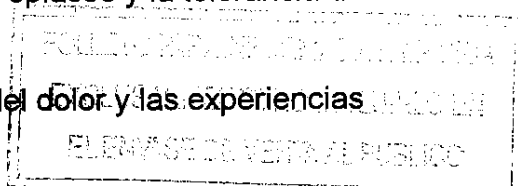
OxyContin (R) se usa para el cuidado del dolor moderado a severo en pacientes que requieren tratamiento con un analgésico opiáceo oral durante más de unos pocos días.

La naturaleza de liberación prolongada de la formulación le permite que sea administrado efectivamente cada 12 horas (farmacología clínica, farmacocinética y metabolismo). Mientras que el dosaje simétrico (igual dosis matinal como vespertina) cada 12 horas es adecuado para la mayoría de los pacientes, algunos pueden beneficiarse del dosaje asimétrico (diferente dosis administrada a la mañana que a la tarde) ajustado a su modelo de dolor. Por lo habitual es adecuado para el tratamiento del paciente con sólo un opiáceo con la terapia de 24 horas.

Comienzo de la terapia:

Es necesario que el régimen de dosaje sea iniciado individualmente para cada paciente, considerando el tratamiento previo del paciente con opiáceos o no opiáceos. Se debe prestar atención a:

1. La condición general y el estado médico del paciente.
2. La dosis diaria, potencia y tipo de analgésico/s que el paciente ha estado recibiendo.
3. La confiabilidad del estimado de conversión usado para calcular al dosis de oxicodona.
4. La exposición del paciente al opiáceo y la tolerancia del mismo.
5. El equilibrio entre el control del dolor y las experiencias adversas.



Se debe tener cuidado en el empleo de dosis iniciales bajas de OxyContin (R) en pacientes que no toleran aún los opiáceos, especialmente aquellos que están recibiendo un tratamiento concurrente con relajantes musculares, sedantes u otras medicaciones activas para el SNC (ver Interacciones droga/droga).

Pacientes que no están todavía tomando opiáceos:

Los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes pueden iniciar la terapia analgésica con OxyContin (R). Una dosis inicial razonable para la mayoría de los pacientes que no han recibido opiáceos es de 10 mg cada 12 horas. Si se ha provisto un analgésico no opiáceo (aspirina,

OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

acetaminofen o una droga antiinflamatoria no esteroide) esta puede ser continuada. Si el no-opiáceo corriente es discontinuado, puede ser necesaria una titulación hacia arriba de la dosis.

Conversión:

La conversión de una proporción fija de opiáceo/acetaminofen, aspirina o antiinflamatorios no esteroides combinados.

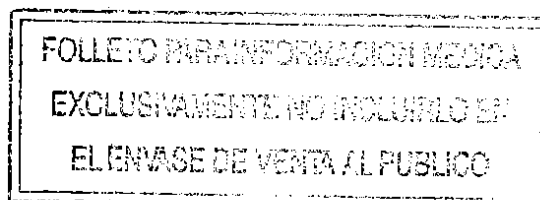
Los pacientes que están tomando 1 a 5 comprimidos/cápsulas, se sugiere una dosis inicial de 20 a 30 mg cada 12 horas. Para aquellos que toman 10 a 12 comprimidos o cápsulas/día se deben considerar 30 a 40 mg cada 12 horas. Se puede continuar con el no-opiáceo como droga separada. Alternativamente, puede seleccionarse un analgésico no-opiáceo diferente. Si se toma la decisión de discontinuar el analgésico no-opiáceo, se debe considerar una precoz titulación hacia arriba.

Pacientes tratados con terapia opiácea:

Si el paciente ha estado recibiendo medicaciones con contenido de opiáceo previo a la terapia con OxyContin (R), la dosis diaria total (24 horas) del otro opiáceo debe ser determinada.

1. Empleando los estimados standard de proporción de conversión (ver Tabla 3) mutiplicar el mg/día del opiáceo previo x los factores de multiplicación adecuados para obtener la dosis diaria total equivalente de oxicodona oral.
2. Dividir esta dosis de oxicodona 24 horas en la mitad para obtener la dosis de 2 veces por día (cada 12 horas) de OxyContin (R).
3. Redondear hacia abajo a una dosis que es apropiada para las potencias disponibles del comprimido (comprimidos de 10 mg, 20 mg y 40 mg).
4. Discontinuar todas las demás drogas opiáceas de 24 horas cuando se inicia la terapia con OxyContin (R).

Ninguna proporción de conversión fija es probable sea satisfactoria en todos los pacientes, especialmente en aquellos que reciben grandes dosis de opiáceos. Las dosis recomendadas presentadas en el Tabla 3 sólo son un punto inicial y una cuidadosa observación y frecuente titulación están indicadas hasta que los pacientes sean estables con la nueva terapia.



OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

Tabla 3: Factores de multiplicación para la conversión de la dosis diaria de opiáceos previos a la dosis diaria de oxicodona oral *

mg/día opiáceo previo x factor = mg/día oxicodona oral

	Opiáceo oral previo	Opiáceo parenteral previo
Oxicodona	1	----
Codeína	0,15	----
Fentanil TTS	ver abajo	ver abajo
Hidrocodona	0,9	----
Hidromorfona	4	20
Levorfanol	7,5	15
Meperidina	0,1	0,4
Metadona	1,5	3
Morfina	0,5	3

*: a ser usado para conversión a oxicodona oral. Para los pacientes que reciben opiáceos parenterales en alta dosis, se garantiza una conversión más conservadora. Por ej., una morfina parenteral en alta dosis, úsese 1,5 en lugar de 3 como factor de multiplicación.

En todos los casos, la analgesia suplementaria (ver abajo) debe estar a disposición en forma de oxicodona oral de liberación inmediata u otro analgésico adecuado de acción breve.

OxyContin (R) puede ser usado con seguridad en forma concomitante con dosis habituales de analgésicos no-opiáceos y adyuvantes analgésicos, siempre debe tenerse cuidado de seleccionar una dosis inicial adecuada (ver Precauciones).

- **Conversión de fentanil transdérmico a OxyContin (R):**

Dieciocho horas después de la eliminación del parche transdermal de fentanil se puede iniciar el tratamiento con OxyContin (R). Si bien no hubo determinaciones sistemáticas de tal conversión, una dosis conservadora de oxicodona, aproximadamente 10 mg cada 12 horas de OxyContin (R) debe ser sustituida inicialmente por cada 25 mcg/h del parche transdermal de fentanil. El paciente debe ser estrechamente vigilado referido a titulación precoz por cuanto hay una experiencia clínica muy limitada con esta conversión.

- **Manejo de experiencias adversas esperadas con opiáceos:**

La mayoría de los pacientes que reciben opiáceos, especialmente aquellos que jamás lo han hecho, experimentarán efectos colaterales.

Frecuentemente, los efectos colaterales por OxyContin (R) son transitorios pero pueden requerir evaluación y manejo.

OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

Efectos adversos tales como constipación deben ser anticipados y tratados en forma agresiva y profiláctica con un laxante estimulante y/o ablandador de materia fecal. Los pacientes no se hacen tolerantes habitualmente a los efectos constipantes de los opiáceos.

Los otros efectos colaterales relacionados con el opiáceo, tal como sedación y náuseas son habitualmente autolimitados y a menudo no persisten más allá de los primeros días. Si persisten las náuseas y esto es inaceptable para el paciente, se debe considerar el tratamiento con antieméticos u otras modalidades que puedan aliviar estos síntomas.

Los pacientes que reciben OxyContin (R) pueden ver pasar una matriz intacta en las heces o vía colostomía. Estas matrices contienen poca o ninguna oxycodona residual y no son de consecuencia clínica.

- Individualización de la dosis:

Una vez iniciada la terapia, se deben determinar con frecuencia, el alivio del dolor y otros efectos de los opiáceos. Los pacientes deben ser titulados para un efecto adecuado (generalmente, dolor suave o ningún dolor con el uso regular de no más de 2 dosis de analgesia suplementaria durante 24 horas). Debe estar a disposición una medicación 'rescate' (ver analgesia suplementaria). Dado que las concentraciones plasmáticas de estado constante son de aproximadamente 24 a 36 horas, el ajuste de dosis puede realizarse cada 1 a 2 días. Lo más adecuado es aumentar la dosis cada 12 horas, no la frecuencia del dosaje. No hay información clínica sobre los intervalos de dosificación más cortos que 12 horas.

Como directiva, puede indicarse un incremento de 10 mg a 20 mg cada 12 horas, la dosis diaria total de oxycodona usualmente puede ser aumentada en un 25% a 50% de la dosis corriente en cada incremento.

Si se observan signos de excesivas experiencias adversas relacionadas con el opiáceo, la próxima dosis puede ser reducida. Si este ajuste conduce a analgesia inadecuada puede darse una dosis suplementaria de oxycodona de liberación inmediata. En forma alternada pueden emplearse adyuvantes analgésicos no opiáceos. Se deben hacer los ajustes de dosis para obtener un adecuado equilibrio entre el alivio del dolor y las experiencias adversas relacionadas con el opiáceo.

Si ocurren hechos adversos significativos antes de alcanzarse la meta terapéutica de dolor leve o ningún dolor, estos hechos deben ser tratados en forma agresiva. Una vez que los hechos adversos estén controlados, se debe continuar con la titulación hacia arriba hasta un nivel aceptable de control del dolor.

Durante los períodos de cambio de los requerimientos analgésicos, incluyendo la titulación inicial, se recomienda el frecuente contacto entre el médico, otros participantes del equipo médico, el paciente y la familia.

OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

- Analgesia suplementaria:

La mayoría de los pacientes que están sometidos a terapia de 24 horas con opiáceos de liberación prolongada podrán necesitar una medicación de liberación inmediata disponible para 'rescate' para el dolor intermedio o para prevenir el dolor que ocurre, predeciblemente, durante ciertas actividades del paciente (dolor incidental).

La medicación rescate puede ser oxycodona de liberación inmediata, ya sea sola o en combinación con acetaminofen, aspirina u otras drogas antiinflamatorias no esteroides como analgésico suplementario. El analgésico suplementario debe ser recetado a un cuarto/un medio de la dosis de OxyContin (R) cada 12 horas, como figura en el Tabla 4. La medicación rescate debe ser dosificada como lo necesario para el dolor intermedio y administrada una hora antes del dolor incidental anticipado. Si más de 2 dosis de medicación rescate son necesarias en el término de 24 horas, la dosis de OxyContin (R) debe ser titulada hacia arriba. Los familiares del paciente y los pacientes que usan analgesia de rescate en combinación con opiáceos de 24 horas deben informar de los incidentes de dolor intermedios al médico que maneja la analgesia del paciente.

Tabla 4: Cuadro de analgesia suplementaria adecuada:

OxyContin (R) cada 12 horas (mg)	Dosis rescate oxycodona liberación inmediata (mg)
10 (1 x 10 mg)	5
20 (2 x 10 mg)	5
30 (3 x 10 mg)	10
40 (2 x 20 mg)	10
60 (3 x 20 mg)	15
80 (2 x 40 mg)	20
120 (3 x 40 mg)	30

FOLLETO PARA INFORMACIÓN MÉDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIDO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO

- Mantenimiento de la terapia:

La intención del período de titulación es el establecimiento de una dosis cad 12 horas específica para el paciente que mantendrá una analgesia adecuada con efectos colaterales aceptables durante todo el tiempo que sea necesario para el alivio del dolor. Si recurre el dolor, entonces la dosis puede ser aumentada para restablecer el control del dolor. El método de ajuste de terapia arriba delineado debe ser empleado para restablecer el control del dolor.

Durante la terapia crónica, especialmente para síndromes de dolor no cancerosos, la necesidad continua de terapia opiácea de 24 horas debe ser re-determinada periódicamente (es decir, cada 6 a 12 meses) como sea adecuado.

- Cese de la terapia:

Cuando el paciente ya no requiera terapia con OxyContin (R) comprimidos, los pacientes que reciben dosis de 20-60 mg/día, por lo común no presentan incidente alguno cuando la terapia es discontinuada abruptamente. Sin embargo, dosis más altas deben ser escalonadas durante varios días para prevenir los signos y síntomas de discontinuación en el paciente físicamente dependiente. La dosis diaria debe ser reducida en aproximadamente el 50% durante los primeros 2 días, y después, reducida el 25% cada 2 días posteriores hasta que la dosis total alcance la dosis recomendada para los pacientes que no han recibido opiáceos (10 o 20 mg cada 12 horas). La terapia puede, entonces, ser discontinuada.

Si aparecen signos por discontinuación se debe detener el escalonamiento. Las dosis deben ser levemente aumentadas hasta que desaparezcan los signos y síntomas de discontinuación del opiáceo. Después, debe iniciarse nuevamente el escalonamiento, pero con períodos más prolongados entre cada reducción de dosis.

- Conversión de OxyContin (R) a opiáceos parenterales:

Para evitar la sobredosis se deben seguir proporciones de conversión conservadoras de dosis. Iniciar el tratamiento con alrededor del 50% de la dosis diaria equi-analgésica estimada de opiáceo parenteral dividida en dosis individuales adecuadas basadas en el apropiado intervalo de dosificación y titular en base a la respuesta del paciente.

PRESENTACIÓN:

Blister:

Envases conteniendo ~~6~~ comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 10 mg, 20 mg y 40 mg, respectivamente.

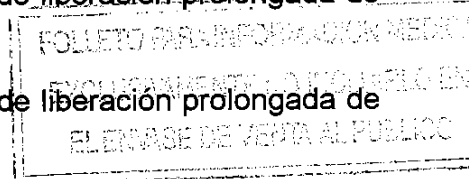
Envases conteniendo ~~10~~ comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 10 mg, 20 mg y 40 mg, respectivamente.

Envases conteniendo ~~12~~ comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 10 mg, 20 mg y 40 mg, respectivamente, ~~para uso hospitalario.~~

Frasco plástico:

Envases conteniendo 10, 12, ~~16~~ ⁶ y 50 comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 10 mg, 20 mg y 40 mg, respectivamente.

Envases conteniendo ~~100, 500 y 1000~~ comprimidos recubiertos de liberación prolongada de ~~10 mg, 20 mg y 40 mg, respectivamente, para uso hospitalario.~~



OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

BIBLIOGRAFÍA SELECTA:

- A. Sunshine and N. Z. Olson
Analgesic Efficacy of Controlled-Release Oxycodone in Postoperative Pain
J. Clin. Pharmacol. 1996, página 595 - 603.
- Parris W.C. et al
Therapeutic evaluation of controlled-release Oxycodone tablets in the treatment of chronic cancer pain: A double-blind study
Sunday, Aug. 18, 1996, página 178.
- P.G. Lacouture, PH. D., T. Iwan et al
Pharmacokinetic/Pharmacodynamic relationships in patients receiving controlled-release (CR) Oxycodone
- Eija Kalso, Anneli Vainio et al
Morphine and Oxycodone in the Management of Cancer Pain: Plasma Levels Determined by Chemical and Radioreceptor Assays
Pharmacology & Toxicology, 1990, 67; página 322 - 328.
- Rober F. Reder et al.
Steady-State Bioavailability of Controlled-Release Oxycodone in Normal Subjects
Clinical Therapeutic, Vol. 18, N°1, 1996; página 95 - 105.
- Jaap W. Mandema et al
Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone
Br. J. Clin. Pharmacol. 1996, 42; página 747 - 756
- R. F. Kaiko et al
Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships of Controlled-Release Oxycodone
Clinical Pharmacology & Therapeutics, January 1996, página 52 - 61.
- S. H. Weinstein and J. C. Gaylord
Determination of Oxycodone in Plasma and Identification of a Major Metabolite
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 68, N°4, April 1979; página 527 - 528.
- U. Saarialbo-Kere et al
Psychomotor, Respiratory and Neuroendocrinological Effects of a μ -Opioid Receptor Agonist (Oxycodone) in Healthy Volunteers
Pharmacology & Toxicology 1989, 65, página 252 - 257.
- R. Pöyhä and T. Seppälä
Liposolubility and Protein Binding of Oxycodone in Vitro
Pharmacology & Toxicology, 1994, 74; página 23 - 27.
- B.V. Cheney et al
An Analysis of Binding at the Opioid Receptor Based upon an Agonist/Antagonist two-State Model
Molecular Pharmacology, 22; página 349 - 359.

FOLLETO PARA INFORMACIÓN MÉDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO

OXYCONTIN 40 mg
OXICODONA CLORHIDRATO COMP. RECUB.

