

Oxycontin®

Mundipharma Brasil Produtos Médicos e Farmacêuticos Ltda.

Comprimido Revestido de Liberação Prolongada
10mg, 20mg e 40mg

OXYCONTIN®

cloridrato de oxicodona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada disponíveis nas concentrações:

- 10 mg em embalagens com 14 ou 28 comprimidos.
- 20 mg em embalagens com 28 comprimidos.
- 40 mg em embalagens com 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

OXYCONTIN® 10 mg:

- Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxicodona10,00 mg

(equivalente a 8,96 mg de oxicodona)

Excipientes: óxido de polietileno, estearato de magnésio, opadry® branco (hipromelose, hiprolose, dióxido de titânio, macrogol).

OXYCONTIN® 20mg:

- Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxicodona20,00mg

(equivalente a 17,9 mg de oxicodona)

Excipientes: óxido de polietileno, estearato de magnésio, opadry® rosa (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80, óxido de ferro vermelho).

OXYCONTIN® 40mg:

- Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

cloridrato de oxicodona40,00mg

(equivalente a 35,8 mg de oxicodona)

Excipientes: óxido de polietileno, estearato de magnésio, opadry® amarelo (hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbato 80, óxido de ferro amarelo).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

O primeiro estudo¹ envolveu 111 pacientes e avaliou a eficácia, segurança e aceitabilidade de OXYCONTIN® (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 da eficácia da intensidade média da dor e da aceitabilidade da terapia não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para qualquer dia do estudo. A análise farmacocinética/farmacodinâmica mostrou que concentrações elevadas de oxicodona estavam geralmente associadas a taxas médias de intensidade de dor mais baixas, apoiando a sensibilidade do ensaio e a relação entre magnitude da concentração de oxicodona no plasma e os efeitos analgésicos. O segundo estudo grupo paralelo² avaliou a eficácia de oxicodona em 164 pacientes com dor oncológica de moderada a alta intensidade, com 81 pacientes randomizados para OXYCONTIN® 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 intensidade da dor em função da hora do dia. A média de intensidade da dor em 5 dias foi leve em ambos os grupos, correspondendo a 102% da eficácia relativa para OXYCONTIN® comparado com oxicodona de liberação imediata, com 95% de confiança de 89% a 118%.

O terceiro estudo³ foi a comparação dose-repetida, duplo-cega, randomizada, cruzada em dois períodos, multicêntrica, entre OXYCONTIN® e oxicodona de liberação imediata, consistindo de 1) estimativa da eficácia do controle da dor sobre a duração dos intervalos de dose, 2) desenvolvimento de um perfil farmacocinético/farmacodinâmico, e 3) exame da relação entre concentração plasmática de oxicodona em estado de equilíbrio e efeitos da droga. Mais de 91% dos pacientes tratados com OXYCONTIN® obtiveram controle da dor dentro de 1,6 dias. Durante a fase duplo-cega, os pacientes continuaram estabilizados em níveis leves de intensidade da dor, sem diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos. Concluindo, tanto OXYCONTIN® quanto oxicodona de liberação imediata foram eficazes nos intervalos de dose e mostraram diferentes perfis farmacocinéticos e efeitos de droga comparáveis.

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

Estudo dose-resposta multicêntrico⁵, duplo cego, randomizado, placebo controlado, grupo paralelo, dose repetida, em pacientes entre 32 e 90 anos (média de 62 anos de idade) com osteoartrite crônica, envolveu 133 pacientes, dos quais 44 foram randomizados para tratamento com OXYCONTIN® de 10mg a cada 12 horas ou OXYCONTIN® de 20 mg (2 x 10 mg) a cada 12 horas por 14 dias. Os 45 pacientes remanescentes receberam placebo a cada 12 horas pelo mesmo

período. Não foram permitidos titulação de dose ou analgésico suplementar. Os resultados demonstraram clara relação dose-resposta para a redução da intensidade da dor. A análise de regressão mostrou correlações inversas significativas ($P < 0,05$) entre a concentração plasmática de oxicodona e intensidade de dor (medidas através de escala CAT e VAS) e efeitos de droga.

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

A neuralgia pós-herpética foi utilizada como modelo para estudo⁷ da eficácia e segurança de OXYCONTIN[®] na dor neuropática. Estudo randomizado, duplo cego, cruzado, avaliando doentes com neuralgia pós-herpética com dor de intensidade no mínimo moderada, comparou OXYCONTIN[®] 10mg a cada 12 horas ou placebo, cada um administrado durante 4 semanas. Houve aumento da dose semanalmente até o máximo de 30mg 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, OXYCONTIN[®] mostrou valores superiores para alívio da dor, eficácia clínica e incapacidade (eficácia clínica placebo = $0,7 \pm 1,0$; OXYCONTIN[®] $1,7 \pm 1,1$; valor-P 0,0001).

Referências bibliográficas

- 1 Parris WCV, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. Therapeutic evaluation of controlled-release oxycodone (OXYCONTIN) tablets in the treatment of chronic cancer pain: a double-blind study. Int Assoc for the Study of pain, 8th World Congress on Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 20, #59 [abstract]; and Data on File (1), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.
- 2 Kaplan R, Parris WCV, Citron ML, et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain, a double-blind study. Int Assoc for the Study of pain, 8th World Congress on Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 20, #58 [abstract]; and Data on File (m), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.
- 3 Data on File (e), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.
- 4 Data on File (q), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.
- 5 Roth S, Burch F, Fleischmann R, et al. The effect of controlled-release (CR) oxycodone on pain intensity and activities in patients with pain secondary to osteoarthritis. Am Pain Soc Program Book 1995; A-147, #95884 [abstract]; and Data on File (a), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.
- 6 Fleischmann R, Iwan T, Kaiko R, et al. Chronic low back pain (LBP) treatment with controlled-release (CR) and immediate-release (IR) oxycodone. Int Assoc for the Study of Pain, 8th World Congress of Pain, Vancouver, BC, Canada:1996; 493, #184 [abstract]; and Data on File (f), Purdue Pharma L.P., Norwalk, CT.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O cloridrato de oxicodona 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 oxicodona, um opioide semi-sintético, 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 oxicodona de OXYCONTIN® 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 oxicodona 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 oxicodona é metabolizada no fígado pela CYP3A4 e CYP2D6 à noroxicodona, oximorfona e noroximorfona, as quais são subsequentemente glucuronidadas.

A noroxicodona e noroximorfona são os principais metabólitos circulantes. A noroxicodona é um agonista fraco do receptor opioide mu. A noroximorfona é um potente agonista do receptor opioide mu, no entanto, não atravessa a barreira hematoencefálica de forma significativa. A oximorfona é um potente agonista do receptor opioide mu, 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 oxicodeona e seus metabólitos são eliminados tanto na urina quanto nas fezes.

Populações especiais

Idosos: as concentrações de oxicodeona no plasma são afetadas apenas parcialmente pela idade, sendo 15% superiores em idosos, quando comparado a indivíduos jovens.

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicologia Reprodutiva e Desenvolvimento

A oxicodeona 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 oxicodeona 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 a 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 ingesta 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 oxycodona aos humanos é mínimo ou ausente nas concentrações sistêmicas obtidas terapeuticamente. A oxycodona não foi genotóxica em testes de mutagenicidade bacteriana ou em testes *in vivo* de micronúcleo em camundongos. A oxycodona 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 oxycodona 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 oxycodona 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 oxycodona 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 oxycodona na comparação a AUC). As doses foram limitadas por efeitos farmacológicos relacionados a opioides da oxycodona.

4. CONTRAINDICAÇÕES

OXYCONTIN® é contraindicado nos seguintes casos:

- Pacientes com conhecida hipersensibilidade à oxycodona, 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

OXYCONTIN® 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 OXYCONTIN® 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 oxycodona, 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 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 (monoaminoxidase);
- 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

Opioides podem causar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, incluindo apneia central do sono (CSA) e hipoxemia relacionada ao sono. Opioides podem aumentar o risco de CSA de forma dose dependente em alguns pacientes. Também podem causar piora da apneia do sono pré-existente. Em pacientes com CSA, deve ser considerada a redução da dose total de opioides.

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, gabapentínicos 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 e dependência: Com o uso crônico, os pacientes podem desenvolver tolerância à oxicodona, podendo ser necessário aumento progressivo de dose para manutenção do controle da dor. O uso prolongado deste medicamento pode levar à dependência física e pode ocorrer síndrome de retirada caso o tratamento seja interrompido abruptamente. Quando o paciente não necessitar mais do tratamento com oxicodona, é recomendável que a dose seja reduzida gradativamente, de modo a prevenir a ocorrência de sintomas da síndrome de retirada (abstinência).

A síndrome de abstinência caracteriza-se pelos seguintes sintomas: inquietude; lacrimejamento; rinorreia; bocejamento; transpiração; calafrios; mialgia; e midríase. Outros sintomas também podem surgir, tais como: irritabilidade; ansiedade; dor nas costas; dor articular; fraqueza; cólicas abdominais; insônia; náuseas; anorexia; vômitos; diarreia; ou elevações na pressão sanguínea, frequência respiratória ou cardíaca.

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 compreensivo 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. Deve haver contato frequente entre o médico e o paciente de modo que ajustes de dose possam ser realizados. É altamente recomendável que o médico defina os objetivos do tratamento de acordo com os guias de manejo de dor. O médico e paciente podem chegar a um acordo de descontinuar o tratamento se tais objetivos não forem atingidos.

Dependência psicológica (vício), perfil de abuso e histórico de abuso de substâncias e/ou álcool

Existe potencial de desenvolvimento de dependência psicológica (vício) a opioides analgésicos, incluindo a oxicodona. A oxicodona possui um perfil de abuso similar ao de outros agonistas opioides fortes. A oxicodona pode ser utilizada de forma indevida por pacientes com tendência a vícios. Existe potencial de desenvolvimento de dependência psicológica a analgésicos opioides, incluindo oxicodona. OXYCONTIN® deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool e drogas.

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

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 oxycodona (veja seção 10.SUPERDOSE).

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

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

Pessoas com dificuldade de deglutição: OXYCONTIN® 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 OXYCONTIN® 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 oxycodona 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 oxycodona, 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 oxycodona, 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 oxycodona, 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 oxycodona atravessa a barreira placentária e pode ser encontrado no leite materno.

O uso prolongado de oxycodona 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 nascimento ou durante a lactação. Podem ocorrer sintomas de abstinência em lactentes, após a suspensão abrupta de qualquer analgésico opioide à mãe.

OXYCONTIN® 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 da oxicodona sobre a fertilidade. Em ratos, não houve efeito sobre acasalamento ou fertilidade com tratamento com oxicodona (veja a seção “**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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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 seção 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 OXYCONTIN®, podem potencializar a ação de bloqueio neuromuscular dos relaxantes músculo-esqueléticos, aumentando o grau de depressão respiratória.

A administração concomitante de oxicodona com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, anti-psicóticos, 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 gastrintestinais (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 Oxycontin® 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

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

Quando mantido nessas condições, possui o seguinte prazo de validade, contado a partir de sua data de fabricação:

10 mg: 24 meses

20 mg e 40 mg: 36 meses.

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

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

Os comprimidos revestidos de OXYCONTIN® 10 mg são redondos, brancos, gravados com “OP” de um lado e “10” no outro lado, fornecidos em blister de alumínio plástico transparente com 14 ou 28 comprimidos.

Os comprimidos revestidos de OXYCONTIN® 20 mg são redondos, rosas, gravados com “OP” de um lado e “20” no outro lado, fornecidos em blister de alumínio plástico transparente com 28 comprimidos.

Os comprimidos revestidos de OXYCONTIN® 40 mg são redondos, amarelos, gravados com “OP” de um lado e “40” no outro lado, fornecidos em blister de alumínio plástico transparente com 28 comprimidos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OXYCONTIN® comprimidos possui tecnologia anti-abuso, que dificulta a trituração/maceração do comprimido.

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 OXYCONTIN® comprimidos seja administrado cada 12 horas (veja seção 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 seção 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 oxicodona.
- 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 OXYCONTIN® em pacientes que ainda não tenham desenvolvido tolerância aos opioides, especialmente no caso de pacientes que concomitantemente estejam recebendo um tratamento com relaxantes musculares, sedativos ou outros medicamentos que atuem sobre o SNC (veja seção 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 OXYCONTIN®. 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-esteróide), este não-opioide poderá ser continuado concomitantemente ao tratamento com oxicodona. Se for descontinuado, é possível que a dose de OXYCONTIN® tenha que ser aumentada.

Pacientes tratados com terapia opioide: se o paciente já estiver recebendo medicamentos contendo opioides antes da terapia com OXYCONTIN®, 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 oxicodona.
2. Dividir pela metade a dose para 24 horas assim obtida, para determinar a dose de OXYCONTIN® a ser administrada 2 vezes ao dia (cada 12 horas).
3. Ajustando para baixo, calcular a dosagem correta em termos das potências existentes de comprimidos de OXYCONTIN® (10 mg, 20 mg ou 40 mg).
4. Ao iniciar a terapia com OXYCONTIN® comprimidos descontinuar dentro de 24 horas a administração de todos os outros medicamentos opioides.

É provável que nenhuma conversão fixa se revele satisfatória para a totalidade dos pacientes, especialmente com os que já estejam recebendo altas doses de opioides. As dosagens recomendadas na Tabela 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 oxicodona oral* (mg/dia de opioide prévio x fator = mg/dia de oxicodona oral)

Opioide prévio	Fator para opioide prévio oral	Fator para opioide prévio parenteral
Oxicodona	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 oxicodona oral. No caso de pacientes que estejam recebendo altas doses de opioides parenterais, aconselha-se uma conversão mais conservadora. Assim, no caso de altas doses de morfina parenteral, deve-se usar um fator de conversão igual a 1,5.

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

Conversão de fentanil transdérmico para comprimidos de OXYCONTIN®: 18 horas após a eliminação do adesivo transdérmico de fentanil, pode-se iniciar o tratamento com OXYCONTIN®. Cada 25 mcg de fentanil transdérmico corresponde a 10 mg de OXYCONTIN®. 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 OXYCONTIN® 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 OXYCONTIN® 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).

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 OXYCONTIN®, as doses deverão ser diminuídas gradualmente, evitando-se sinais e sintomas de abstinência.

Conversão de comprimidos de OXYCONTIN® 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 realizado 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 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, dependência			Agressão
Sistema nervoso	Tontura, cefaleia, sonolência	Tremor, letargia	Amnésia, convulsão, hipertonia, hipoestesia, contrações musculares involuntárias,			Hiperalgisia, síndrome de apneia do sono

			parestesia, distúrbio da fala, síncope, disgeusia			
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			Colestase
Pele e tecido subcutâneo	Prurido	Hiperidrose, rash	Pele seca	Urticária		
Renal e urinário			Retenção urinária			
Reprodutivo e mama			Disfunção erétil, hipogonadismo			Amenorreia
Gerais e local de administração		Astenia, fadiga	Calafrios, síndrome de retirada, edema, edema periférico, mal-estar, sede, tolerância à droga			Síndrome de retirada neonatal
Lesões, intoxicações e complicações			Medicamento preso na garganta			

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.

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.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.9198.0001

Farm. Resp: Juliana Prado

CRF/SP nº 31.206

Importado por: Mundipharma Brasil Produtos Médicos e Farmacêuticos Ltda.

Avenida Guido Caloi, 1935, Bloco B, Parte A - Jardim São Luís

São Paulo – SP

CNPJ: 15.127.898/0001-30

SAC: 0800 038 6040

sac@mundipharma.com.br

Fabricado por: Purdue Pharmaceuticals L.P.

Wilson - Estados Unidos da América

Embalado por: Sharp Corporation

Allentown - Estados Unidos da América

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

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/08/2022.



VE0122-CCDS17

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/08/2016	2159294/16-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula	15/03/2013	0202022/13-0	Registro de Medicamento Novo	18/07/2016	N/A	N/A	N/A
15/08/2016	2182309/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2016	2182309/16-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/08/2016	<ul style="list-style-type: none"> - Composição (descrição equivalência sal-base) - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? (adequação de texto sem alteração de posologia) - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 	VP	Todas
							<ul style="list-style-type: none"> - Composição (descrição equivalência sal-base) - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar (adequação de texto sem alteração de posologia) - Superdose 	VPS	
14/07/2017	1454651/17-5	Notificação de Alteração	14/07/2017	1454651/17-5	Notificação de Alteração	14/07/2017	- O que devo fazer antes de usar este medicamento? (correções textuais;	VP	Todas

		de Texto de Bula – RDC 60/12			de Texto de Bula - RDC 60/12		<p>advertência sobre uso com benzodiazepínicos e sobre efeitos no sistema endócrino).</p> <p>- Quais os males que este medicamento pode me causar? (Adequação da frase de alerta)</p> <p>- Características farmacológicas (Subitem “Farmacodinâmica”: correções textuais; referência a seção “Advertências e Precauções” no item Sistema Endócrino)</p> <p>- Advertências e Precauções (Correções textuais; advertência sobre uso com benzodiazepínicos e sobre efeitos no sistema endócrino).</p> <p>- Interações Medicamentosas (Advertência sobre uso com benzodiazepínicos)</p> <p>- Reações Adversas (Adequação da frase de alerta)</p>	VPS	
10/08/2017	1678330/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2017	1678330/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2017	Correção da descrição do excipiente “óxido de polietileno”	VP e VPS	Todas
18/01/2019	0052534/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2018	0571324/18-2	Ampliação do prazo de validade do medicamento	24/12/2018	Ampliação do prazo de validade de 24 para 36 meses, conforme aprovado em petição pós-registro específica (Resolução RE 3455, publicada em 24/12/2018)	VPS	Todas
28/05/2019	0473286/19-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	28/05/2019	0473286/19-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	28/05/2019	Dizeres Legais – Atualização do Responsável Técnico da Empresa Retirada do termo “Registrado”	VP e VPS	Todas

		60/12			60/12		Adequação do link do sistema Vigimed para notificação de eventos adversos	VPS	
06/11/2020	3897955/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2020	3897955/20-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2020	Dizeres Legais – Atualização do Responsável Técnico da Empresa Retirada do termo “Registrado” Adequação da frase para notificação de eventos adversos, conforme definido na RDC 406/20	VP e VPS VPS	Todas
01/12/2020	4241485/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/12/2020	4225226/20-1	Redução do prazo de validade do medicamento	-	Redução do prazo de validade da concentração 10 mg de 36 para 24 meses.	VPS	10 mg
08/01/2021	0090271/21-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2021	0090271/21-3	- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Dizeres Legais – Atualização do Endereço da Empresa	VP/VPS	Todas
Atual	Não disponível	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2020	2025694/20-9	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	11/08/2022	Itens 4, 6, 8 Itens 1, 3, 5, 6, 8, 9	VP VPS	Todas