


001/CNFV/DFV/DNFD
07 de enero de 2015

Para los Profesionales de la Salud


De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA INFORMATIVA OXICODONA: RECOMENDACIONES DE USO.

LA SECCIÓN DE SUSTANCIAS CONTROLADAS DEL DEPARTAMENTO DE AUDITORÍAS DE CALIDAD A ESTABLECIMIENTOS FARMACÉUTICOS Y NO FARMACÉUTICOS HA INFORMADO AL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA SOBRE PRESCRIPCIONES DEL PRINCIPIO ACTIVO OXICODONA EN PAUTAS POSOLÓGICAS INUSUALES A LAS RECOMENDADAS POR LA LITERATURA MÉDICA POR LO QUE EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA, DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, CONSIDERA IMPORTANTE SEÑALAR LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Oxycodona pertenece al Grupo farmacoterapéutico denominado analgésicos opioides, su código ATC es: N02AA05 y es un agonista opioide puro sin propiedades antagonistas, con afinidad por los receptores opiáceos kappa, mu y delta del cerebro y de la médula espinal. Otros miembros de esta clase conocida como agonistas opioides incluyen: a la morfina, hidromorfona, fentanil, codeína, hidrocodona y oximorfona, los cuales pertenecen al esquema II del acta de sustancias controladas de la regulación de la FDA (Título 21, Capítulo 13, Parte B & 812).

Los efectos farmacológicos de los agonistas opioides incluyen ansiólisis, euforia, sensación de relajación, depresión respiratoria, constipación, miosis y supresión de la tos así como la analgesia. Los efectos terapéuticos de la Oxycodona son principalmente como analgésico, ansiolítico, antitussivo y sedante. El mecanismo de acción incluye a los receptores opioides del SNC para compuestos endógenos con actividad como la de los opioides.

Las indicaciones aprobadas para este principio activo son el tratamiento del dolor moderado a severo, cuando la administración continua durante las 24 horas de un analgésico es necesaria por un extenso periodo de tiempo.

Los médicos deberán individualizar el tratamiento para cada paciente, debido a que las dosis analgésica efectiva para algunos pacientes puede ser demasiado alta para ser tolerada por otros pacientes, por lo que se debe hacer en el marco de un adecuado plan de manejo del dolor, iniciando la terapia con este principio activo después del uso de analgésicos no opioides. La dosificación también debe tomar en cuenta la intensidad del dolor, el historial previo del paciente sobre necesidades analgésicas, peso corporal y el sexo del paciente (la mujer alcanza mayores concentraciones plasmáticas, hasta un 25% más alta que los hombres sobre una base ajustada). Los analgésicos opioides dados conforme a un programa de dosis fija tienen un estrecho índice terapéutico en ciertas poblaciones de pacientes, especialmente cuando se combinan con otros medicamentos y deben ser reservados para casos en los que los beneficios de la analgesia opioide sobrepasan los riesgos conocidos de depresión respiratoria, estado mental alterado e hipotensión postural.

La Oxycodona debe tomarse a intervalos de 12 horas, la dosificación correcta para cualquier paciente individual es aquella que controla el dolor y es bien tolerada durante las 12 horas completas.

Con respecto a la farmacodinamia de este principio activo, En pacientes que no han desarrollado la tolerancia farmacológica, la analgesia no es vista habitualmente con una concentración de Oxycodona en plasma de menos de 5 a 10ng/ml. Como con todos los opioides, la concentración plasmática efectiva mínima para analgesia variará ampliamente entre los pacientes, en especial entre aquellos que han sido tratados previamente con potentes opioides agonistas. Como resultado los pacientes necesitan ser tratados con titulación individualizada a la dosis para lograr el efecto deseado. Considerando el tiempo necesario para alcanzar el estado de equilibrio, la dosis de los pacientes deben titularse sólo tras un periodo de 24 horas y aumentarse, de ser necesario, en incrementos del 25% a 50%. La necesidad de una medicación de rescate de más de dos veces al día indica que debe aumentarse la dosis.

Para dolor no oncológico el tratamiento deberá ser breve e intermitente para minimizar el riesgo de dependencia. La necesidad de un tratamiento continuado deberá evaluarse a intervalos regulares. Los

pacientes habitualmente no deberán tomar más de 160mg diarios. En niños no es recomendado el uso de este principio activo, la experiencia es limitada.

Los comprimidos deben tragarse enteros, no se deben partir, ni masticar, ni triturar, la toma de comprimidos de Oxycodona partidos, masticados o triturados puede llevar a una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal de Oxycodona. Si el paciente olvida tomar una dosis, pero la recuerda dentro de las 4 horas en que debía haber sido tomada, los comprimidos se pueden ingerir inmediatamente y la siguiente dosis deberá tomarse en su horario habitual. Si pasan más de 4 horas, el médico puede considerar como alternativa medicación de rescate hasta la siguiente dosis, pero esto debe ser la excepción y no la regla.

La Oxycodona no debe utilizarse más del tiempo requerido. Cuando el paciente ya no requiere el tratamiento con este principio activo, es aconsejable reducir la dosis gradualmente para evitar síntomas de abstinencia.

Limitaciones del uso de Oxycodona: no es para uso:

- Como analgésico cuando sea necesario (PRN)
- Para el dolor que es leve o no se espera que persista durante un período prolongado de tiempo
- Debido a los riesgos de la adicción, el abuso y el mal uso de los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con las formulaciones de liberación prolongada, Oxycodona se reserva para uso en pacientes en los que las opciones de tratamiento alternativo (por ejemplo, no opioide analgésicos u opioides de liberación inmediata) son ineficaces, no se toleran o de lo contrario serían insuficientes para proporcionar el manejo del dolor.

Oxycodona de 60 mg y 80 mg comprimidos, una sola dosis mayor de 40 mg, o una dosis diaria total mayor que 80 mg son sólo para pacientes en los que se establece tolerancia a un opioide de potencia comparable. Los pacientes considerados tolerantes de opioides son los que toman como mínimo 60 mg de morfina por vía oral/día, 25 mcg de Fentanilo transdérmico/hora, 30 mg por vía oral de Oxycodona/día, 8 mg por vía oral Hidromorfona/día, 25 mg por vía oral Oximorfona/día, o una dosis equi-analgésica de otro opioide durante una semana o más.

Este principio activo está contraindicado en:

1. Hipersensibilidad conocida a la Oxycodona,
2. Depresión respiratoria significativa (en cuadros sin control o en ausencia de equipo de resucitación),
3. Pacientes con asma bronquial severo o agudo en un entorno no controlado o en ausencia de equipo de resucitación,
4. Conocimiento o sospecha de íleo paralítico y obstrucción gastrointestinal,
5. En cualquier situación en la que esté contraindicado el uso de los opioides: Niveles elevados de dióxido de carbono en sangre (hipercarbia aguda o severa), lesiones en la cabeza, abdomen agudo, retraso del vaciado gástrico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sensibilidad conocida a morfina u otros opioides.

En cuanto a las advertencias y precauciones tenemos:

- a. El riesgo principal de toda preparación con agonistas opioides es la depresión respiratoria. La Depresión respiratoria ocurre con suma frecuencia en pacientes ancianos o debilitados habitualmente después de grandes dosis iniciales, en pacientes que no han desarrollado tolerancia farmacológica o cuando los opioides son administrados en conjunto con otros agentes que deprimen la respiración.
- b. Hay que tener precaución cuando se administra Oxycodona a pacientes de edad avanzada debilitados, pacientes que presentan una importante enfermedad pulmonar obstructiva crónica, grave deterioro de la función pulmonar, con una reserva respiratoria sustancialmente reducida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente, deterioro de la función hepática o renal, pacientes con mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, psicosis tóxica, insuficiencia adrenocortical, hipertrofia de próstata, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal) u otras fuentes de de presión intracraneana aumentada preexistente, trastornos convulsivos, delirium tremens, trastornos de la consciencia, hipotensión e hipotensión ortostática, hipovolemia.
- c. Usar con precaución en pacientes dependientes a opioides, enfermedades del tracto biliar, cólico uretérico o biliar, pancreatitis, trastornos obstructivos e inflamatorios del intestino, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, reserva respiratoria reducida o alcoholismo, o pacientes que toman IMAO. En pacientes que requieran especial precaución, puede ser aconsejable una reducción de la dosis.

- d. Dosis mayores de 60 mg de Oxycodona comprimidos pueden causar depresión respiratoria fatal cuando se administran a pacientes no tratados previamente con opioides y sólo se deberían usar en pacientes tolerantes a opioides. Se debe tener cuidado en la prescripción de dosis diarias de Oxycodona mayores o igual a 120 mg.
- e. Oxycodona comprimidos no deberá utilizarse si existe una posibilidad de íleo paralítico. Si se sospecha un íleo paralítico o apareciese durante la administración, el tratamiento con estos comprimidos deberá interrumpirse de forma inmediata.
- f. Al igual que con todas las demás preparaciones de opioides, aquellos pacientes que se sometan a otros procedimientos adicionales para el alivio del dolor (como cirugía o bloqueo de plexos) no deberán recibir Oxycodona durante las 12 horas previas a la intervención. Si está indicado un tratamiento posterior con este medicamento, la dosis deberá ajustarse a las nuevas necesidades post-operatorias.
- g. Al igual que con todas las demás preparaciones de opioides, los medicamentos con Oxycodona deberán administrarse con precaución tras una intervención abdominal, ya que es conocido que los opioides causan empeoramiento de la motilidad intestinal y no deben utilizarse hasta que el médico esté seguro de una función intestinal normalizada.
- h. No se recomienda administrar Oxycodona en el pre-operatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a la cirugía.
- i. El paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento con el uso crónico y necesitar progresivamente dosis más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este medicamento puede producir dependencia física y la suspensión repentina del tratamiento puede ocasionar un síndrome de abstinencia. Cuando un paciente no requiera continuar con el tratamiento con Oxycodona, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para evitar un síndrome de abstinencia. Los síntomas de abstinencia pueden incluir bostezos, midriasis, lagrimeo, rinorrea, temblores, hiperhidrosis, ansiedad, agitación, convulsiones e insomnio.
- j. Muy raramente puede ocurrir hiperalgesia que no responde a un incremento de la dosis de Oxycodona, especialmente en dosis altas. Se puede requerir una reducción de la dosis o un cambio a un opioide alternativo.
- k. Oxycodona tiene un perfil de abuso similar a otros agonistas opioides potentes. Oxycodona puede ser objeto de búsqueda y abuso por personas con alteraciones de adicción latentes o manifiestas. Existe riesgo potencial para el desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a analgésicos opioides, incluyendo Oxycodona. Oxycodona debe ser utilizada con especial precaución en pacientes con historia de alcoholismo y abuso de drogas.
- l. El uso concomitante de Oxycodona y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de este medicamento, se debe evitar el uso concomitante.
- m. Cabe esperar que el abuso de formas farmacéuticas orales por administración parenteral provoque efectos adversos graves, que pueden ser fatales.
- n. Se debe hacer hincapié que una vez que los pacientes han alcanzado una dosis efectiva de algún opioide, no deben cambiar a otras preparaciones analgésicas opioides sin una evaluación clínica y una cuidadosa revisión de la dosificación, si fuera necesario. De lo contrario, no se asegura una acción analgésica continua.
- o. Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene Oxycodona, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.
- p. Oxycodona puede afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo o manejar maquinaria. Advertir a los pacientes no conducir o manejar maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos del Oxycodona y saben cómo van a reaccionar a la medicación.
- q. El uso prolongado de Oxycodona durante el embarazo puede resultar en el síndrome de abstinencia de opiáceos neonatal, que puede ser mortal si no se reconoce y trata. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, aconsejar al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia de opiáceos neonatal y asegurar que el tratamiento apropiado estará disponible.
- r. La Oxycodona se puede excretar con la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el lactante. Por tanto, la Oxycodona no debe usarse en madres lactantes.

En referencia a las Interacciones tenemos:

- ◆ Puede potenciarse el efecto depresor del SNC durante el tratamiento concomitante con medicamentos que afecten al SNC tales como: fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, relajantes musculares, otros opioides, neurolépticos, antihipertensivos e IRSSs. La Oxycodona deberá utilizarse con precaución, pudiendo ser necesario una reducción de la dosis, en los pacientes que tomen estos medicamentos.
- ◆ Se sabe que los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden interactuar con los analgésicos opioides produciendo excitación del SNC o depresión asociada con crisis hipertensiva o hipotensora.

- ◆ La Oxycodona se debe utilizar con precaución en los pacientes a los que se les administra IMAO o que hayan recibido IMAO durante las dos últimas semanas.
- ◆ El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de la Oxycodona, se debe evitar el uso concomitante.
- ◆ La Oxycodona se metaboliza principalmente siguiendo la ruta del CYP3A4 y parcialmente siguiendo la ruta del CYP2D6. Las actividades de estas vías metabólicas pueden ser inhibidas o inducidas por varios medicamentos administrados conjuntamente o por elementos de la dieta.
- ◆ Los inhibidores del CYP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (ej. claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (ej. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (ej. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir y saquinavir), cimetidina y el zumo de pomelo pueden causar un descenso del aclaramiento de la Oxycodona que podría producir un aumento de las concentraciones de Oxycodona en plasma. Por tanto puede ser necesario un ajuste adecuado de la dosis de Oxycodona.
- ◆ Los inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan pueden inducir el metabolismo de la Oxycodona y provocar un aumento del aclaramiento de Oxycodona que podría provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de Oxycodona. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de Oxycodona.
- ◆ Los fármacos que inhiben la actividad de CYP2D6, como la paroxetina y la quinidina, pueden causar una disminución del aclaramiento de Oxycodona que podría conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de Oxycodona.

Panamá: En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, según la base de datos, se encuentran registrados sólo tres (3) productos que contienen como principio activo Oxycodona en concentraciones de 10mg, 20mg y 40mg, todos ellos comprimidos recubiertos de liberación prolongada. Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia no se han recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a este principio activo.

De los analgésicos opioides de liberación prolongada se generó la Resolución No. 330 del 21 de agosto de 2014, sobre el síndrome neonatal de abstinencia en pacientes embarazadas que lo utilizan de forma crónica, <http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/opioides.pdf>

Se recomiendan a los profesionales de la salud tomar en cuenta esta información al momento de prescribir productos con estos principios activos.

El CNFV los exhorta a reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404, Fax: 512/9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Referencias Bibliográficas.

1. AEMPS, Ficha Técnica del producto Oxycontin. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/63449/FT_63449.pdf
2. FDA, Información para prescribir del producto Oxycotin. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022272s022lbl.pdf
3. FDA, Regulatory Information Legislation. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm148726.htm>
4. MINSA, DNFD, Inserto del producto Oxycontin, RS: R-70838.

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

IC _____ ÚLTIMA LÍNEA _____