

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg
HYSINGLA ER[®]

Bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona 20 mg y 30 mg.

Comprimidos de liberación prolongada

Vía administración oral

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HYSINGLA **ER 20 mg** Comprimidos **recubiertos** de liberación prolongada.

HYSINGLA **ER 30 mg** Comprimidos **recubiertos** de liberación prolongada.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

• Bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona 20 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Ingredientes activos

Bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona 20 mg (equivalente a 12,1 mg de hidrocodona base).

Excipientes

celulosa microcristalina **hiprolosa**, óxido de polietileno, estearato de magnesio, **alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro amarillo, colorante FD&C azul N°2, laca alumínica, polisorbato 80, óxido de hierro negro, goma laca, c.s.**

• Bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona 30 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Ingredientes activos

Bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona 30 mg (equivalente a 18,10 mg de Oxidodona base)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Excipientes

celulosa microcristalina, hiprolosa, óxido de polietileno, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, talco, óxido de hierro amarillo, polisorbato 80, óxido de hierro negro, goma laca, c.s.

Índice

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis Inicial
- 2.2 Titulación y Mantenimiento de la Terapia
- 2.3 Administración de HYSINGLA ER
- 2.4 Pacientes con Insuficiencia Hepática
- 2.5 Pacientes con Insuficiencia Renal
- 2.6 Discontinuación de HYSINGLA ER

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Adicción, Abuso y Mal Uso
- 5.2 Depresión Respiratoria de Amenaza a la Vida
- 5.3 Síndrome de Abstinencia Neonatal a Opioides
- 5.4 Interacciones con Depresores del Sistema Nervioso Central
- 5.5 Uso en Pacientes con Edad Avanzada, Caquéticos y Debilitados
- 5.6 Uso en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Crónica
- 5.7 Uso en Pacientes con Lesión Craneal y Presión Intracraneal Elevada
- 5.8 Efecto Hipotensor
- 5.9 Obstrucción Gastrointestinal, Disfagia, y Asfixia
- 5.10 Motilidad Intestinal Reducida
- 5.11 Inhibidores e Inductores del Citocromo P450 3A4

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

5.12 Conducción y Manejo de Maquinaria

5.13 Interacción con Analgésicos Opioides Agonistas/Antagonistas Mixtos

5.14 Prolongación del Intervalo QT

6 EVENTOS ADVERSOS

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos que Afectan las Isoenzimas del Citocromo P450

7.2 Depresores del Sistema Nervioso Central

7.3 Interacciones con Analgésicos Opioides Agonista/Antagonista Mixto y Agonistas Parciales

7.4 Inhibidores de la MAO

7.5 Anticolinérgicos

7.6 Laxantes Potentes

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Trabajo de Parto y Parto

8.3 Madres Lactantes

8.4 Uso en Pediatría

8.5 Uso en Geriatría

8.6 Insuficiencia Hepática

8.7 Insuficiencia Renal

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGA

9.1 Sustancia Controlada

9.2 Abuso

9.3 Dependencia

10 SOBREDOSIS

10.1 Síntomas

10.2 Tratamiento

11 DESCRIPCIÓN

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Estudio del Dolor Lumbar Crónico Moderado a Grave

15 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

V) INFORMACIONES TÉCNICAS**1. INDICACIONES Y USO****Tratamiento del dolor de moderado a severo****Limitaciones de Uso**

Debido a los riesgos de adicción, abuso y mal uso de con opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con las formulaciones de opioides de liberación prolongada, reserve HYSINGLA ER para uso en pacientes para los que las opciones alternativas de tratamiento (por ejemplo, analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) son ineficaces, no toleradas o, de otra manera, serían insuficientes para proporcionar un control suficiente del dolor.

HYSINGLA ER no está indicado como un analgésico según sea necesario.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**2.1 Dosis Inicial**

HYSINGLA ER solo debe prescribirse por profesionales de la salud que son expertos en el uso de opioides potentes para el tratamiento del dolor crónico.

Inicie el régimen de dosificación para cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta la experiencia previa en tratamiento analgésico del paciente y factores de riesgo para adicción, abuso y mal uso [consultar Advertencias y Precauciones (5.1)]. Supervise de cerca los pacientes en cuanto a la depresión respiratoria, sobre todo dentro de las primeras 24-72 horas del inicio del tratamiento con HYSINGLA ER [consultar Advertencias y Precauciones (5.2)].

HYSINGLA ER se administra por vía oral una vez al día (cada 24 horas).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Los comprimidos HYSINGLA ER deben administrarse enteros, un comprimido a la vez, con agua suficiente para asegurar la deglución completa inmediatamente después de colocar en la boca [Consulte Información para Orientación al Paciente (17)]. Triturar, masticar o disolver los comprimidos de HYSINGLA ER resultará en la liberación sin control de hidrocodona y pueden llevar a una sobredosis o muerte [consultar Advertencias y Precauciones (5.1)].

Uso de HYSINGLA ER como el Primer Analgésico Opiode

Inicie la terapia con HYSINGLA ER 20 mg por vía oral cada 24 horas.

Uso de HYSINGLA ER en Pacientes que no Tienen Tolerancia a los Opioides La dosis inicial para pacientes que no tienen tolerancia a los opioides es HYSINGLA ER 20 mg por vía oral cada 24 horas. Los pacientes con tolerancia a los opioides son los que reciben, durante una semana o más, al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 mcg de fentanilo transdérmico por hora, 30 mg de oxicodona oral al día, 8 mg de hidromorfona oral al día, 25 mg de oximorfona oral al día, o una dosis **equivalente** de otro opioide.

El uso de dosis iniciales más altas en pacientes que no tienen tolerancia a los opioides puede causar depresión respiratoria fatal [consultar Advertencias y Precauciones (5.2)].

Las dosis diarias de HYSINGLA ER mayores o iguales a 80 mg son solo para uso en pacientes con tolerancia a los opioides.

Conversión de las Formulaciones Orales de Hidrocodona para HYSINGLA ER

Los pacientes que reciben otras formulaciones orales que contienen hidrocodona pueden convertirse en HYSINGLA ER mediante la administración de la dosis diaria total de hidrocodona por vía oral del paciente como HYSINGLA ER una vez al día.

Conversión de Otros Opioides Orales para HYSINGLA ER

Discontinúe todos los demás fármacos opioides al iniciar la terapia con HYSINGLA ER. Aunque las tablas de equivalentes orales y parenterales están fácilmente disponibles, existe variabilidad interpaciente sustancial en la potencia relativa de los diferentes fármacos opioides y formulaciones. Como tal, es preferible subestimar los requisitos de hidrocodona oral de 24 horas de un paciente y proporcionar la medicación de rescate (por ejemplo, opioides de liberación inmediata) que sobreestimar los requisitos de hidrocodona oral de 24 horas y tratar una reacción adversa.

Para obtener la dosis inicial de HYSINGLA ER, primero utilice la Tabla 1 para convertir los opioides orales anteriores a una dosis diaria total de hidrocodona y luego reduzca la dosis diaria calculada de hidrocodona al 25% para tener en cuenta la variabilidad interpaciente en la potencia relativa de los diferentes opioides.

Considere lo siguiente al utilizar la información encontrada en la Tabla 1.

- ✓ Esta no es una tabla de dosis **equivalentes de analgesia**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

- ✓ Los factores de conversión en esta tabla son solo para la conversión de uno de los analgésicos opioides orales a HYSINGLA ER.
- ✓ No se puede utilizar la tabla para convertir de HYSINGLA ER a otro opioide. El hacerlo resultará en una sobreestimación de la dosis del nuevo opioide y puede resultar en sobredosis fatal

Tabla 1. Factores de conversión para HYSINGLA ER (Dosis no equivalentes de algesia)

| Opioide | Dosis oral (mg) | Factor de conversión oral aproximado |
|--------------|-----------------|--------------------------------------|
| Codeína | 133 | 0,15 |
| Hidromorfona | 5 | 4 |
| Metadona | 13,3 | 1,5 |
| Morfina | 40 | 0,5 |
| Oxicodona | 20 | 1 |
| Oximorfona | 10 | 2 |
| Tramadol | 200 | 0,1 |

Para calcular la dosis diaria total estimada de hidrocodona con la Tabla 1:

- Para pacientes en tratamiento con un único opioide, sume la dosis diaria total actual del opioide y luego multiplique la dosis diaria total por el factor de conversión oral aproximado para calcular la dosis diaria oral aproximada de hidrocodona.
- Para pacientes que reciben un régimen de más de un opioide, calcular la dosis oral aproximada de hidrocodona para cada opioide y sumar los totales para obtener la dosis diaria oral aproximada de hidrocodona.
- Para pacientes que reciben un régimen de productos analgésicos opioides/no opioides de relación fija, utilice solo el componente opioide de estos productos en la conversión.
- Reduzca la dosis diaria oral calculada de hidrocodona al 25%
- Siempre redondear la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración más cercana de comprimido de HYSINGLA ER disponible e iniciar la terapia con esa dosis. Si la dosis convertida de HYSINGLA ER con la Tabla 1 es menor que 20 mg, inicie la terapia con HYSINGLA ER 20 mg.

Ejemplo de la conversión de un único opioide a HYSINGLA ER

Por ejemplo, una dosis diaria total de oxicodona 50 mg sería convertida para hidrocodona 50 mg basada en la tabla arriba y luego multiplicado por 0,75 (es decir, tomar una reducción del 25%), resultando en una dosis de 37,5 mg de hidrocodona. Redondee esto hacia abajo hasta la concentración más cercana de dosis disponible, HYSINGLA ER 30 mg, para iniciar la terapia. La observación minuciosa y la titulación frecuente están justificadas hasta que el control del dolor sea estable en el nuevo opioide. Supervise los pacientes para detectar signos y síntomas de la abstinencia a opioides o signos de sobredosis/toxicidad después de convertir a los pacientes a HYSINGLA ER.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Conversión de Metadona para HYSINGLA ER

La supervisión minuciosa es de particular importancia cuando se convierte de metadona a otros agonistas opioides. La relación entre la metadona y otros agonistas opioides puede variar extensamente en función de la exposición anterior a la dosis. La metadona tiene una larga semivida y puede acumularse en el plasma.

Conversión de Fentanilo Transdérmico para HYSINGLA ER

Dieciocho horas después de la retirada del parche transdérmico de fentanilo, se puede iniciar el tratamiento con HYSINGLA ER. Para cada parche transdérmico de fentanilo de 25 mcg/h, una dosis de 20 mg de HYSINGLA ER cada 24 horas representa una dosis inicial conservadora. Siga de cerca al paciente durante la conversión de fentanilo transdérmico a HYSINGLA ER, ya que hay una experiencia limitada con esta conversión.

Conversión de Buprenorfina Transdérmica para HYSINGLA ER

Todos los pacientes que reciben buprenorfina transdérmica (≤ 20 mcg/h) deben iniciar la terapia con HYSINGLA ER 20 mg cada 24 horas. Siga de cerca al paciente durante la conversión de buprenorfina transdérmica a HYSINGLA ER, ya que hay una experiencia limitada con esta conversión.

2.2 Titulación y Mantenimiento de la Terapia

De forma individual, titular HYSINGLA ER a una dosis que proporcione una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Reevalúe constantemente los pacientes que recibieron HYSINGLA ER para evaluar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de las reacciones adversas, así como la supervisión para el desarrollo de adicción, abuso o mal uso. La comunicación frecuente es importante entre el prescriptor, otros miembros del personal de salud, el paciente y el cuidador/familia durante los períodos de cambio de los requisitos de analgésicos, incluido la titulación inicial. Durante la terapia crónica, reevaluar periódicamente la necesidad continua del uso de analgésicos opioides.

Ajustar la dosis de HYSINGLA ER en incrementos de 10 mg a 20 mg cada 3 a 5 días según sea necesario para lograr una analgesia adecuada.

Los pacientes que presentan dolor eruptivo pueden requerir un aumento de la dosis de HYSINGLA ER, o pueden necesitar medicación de rescate con una dosis adecuada de un analgésico de liberación inmediata. Si el nivel del dolor aumenta después de la estabilización de la dosis, intente identificar el origen de un aumento del dolor antes de aumentar la dosis de HYSINGLA ER.

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con el opioide, se puede reducir la siguiente dosis diaria. Ajuste la dosis para obtener un equilibrio apropiado entre el control del dolor y las reacciones adversas relacionadas con el opioide.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

2.3 Administración de HYSINGLA ER

HYSINGLA ER se administra una vez al día (cada 24 horas).

HYSINGLA ER debe administrarse entero, un comprimido a la vez, con agua suficiente para asegurar la deglución completa inmediatamente después de poner en la boca. [Consulte Información para Orientación al Paciente (17)].

Triturar, masticar o disolver los comprimidos de HYSINGLA ER resultará en la liberación sin control de hidrocodona y pueden llevar a una sobredosis o muerte [consultar Advertencias y Precauciones (5.1)].

Se pueden administrar múltiples comprimidos de concentraciones más bajas de dosis que proporcionan la dosis diaria total deseada como una dosis una vez al día.

2.4 Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden tener concentraciones plasmáticas más altas que aquellos con función normal. Inicie la terapia con la **mitad** de la dosis inicial de HYSINGLA ER en estos pacientes y supervise de cerca en cuanto a la depresión respiratoria y la sedación [**consultar Farmacología Clínica (12.3)**]

2.5 Pacientes con Insuficiencia Renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y enfermedad renal en fase terminal pueden tener concentraciones plasmáticas más altas que aquellos con función normal. Inicie la terapia con la **mitad** de la dosis inicial de HYSINGLA ER en estos pacientes y supervise de cerca en cuanto a la depresión respiratoria y la sedación [consultar Farmacología Clínica (12.3)]

2.6 Discontinuación de HYSINGLA ER

No discontinúe bruscamente el HYSINGLA ER. Cuando el paciente ya no requiere la terapia con opioides, utilice una titulación descendente gradual de la dosis para evitar signos y síntomas de abstinencia en el paciente físicamente dependiente. La dosis puede reducirse cada 2-4 días. La siguiente dosis debe ser de al menos el 50% de la dosis anterior. Después de alcanzar la dosis de 20 mg de HYSINGLA ER durante 2-4 días, se puede discontinuar el HYSINGLA ER.

3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos recubiertos de liberación prolongada con película de 20 mg (comprimidos redondos, de color verde, con la inscripción "HYD 20")
- Comprimidos recubiertos de liberación prolongada con película de 30 mg (comprimidos redondos de color amarillo, con la inscripción "HYD 30")

4. CONTRAINDICACIONES

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

HYSINGLA ER está contraindicado en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial aguda o grave en una condición descontrolada o en la ausencia de un equipo de reanimación
- Conocimiento o sospecha de íleo paralítico u obstrucción gastrointestinal
- Hipersensibilidad a cualquier componente de HYSINGLA ER o al principio activo, hidrocodona

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Adicción, Abuso y Mal Uso

HYSINGLA ER contiene hidrocodona, una sustancia controlada. Al igual que un opioide, HYSINGLA ER expone a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y mal uso [consultar Abuso y Dependencia de Droga (9.1)]. Ya que los productos de liberación prolongada, como HYSINGLA ER, liberan el opioide durante un período prolongado de tiempo, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte debido a la gran cantidad de hidrocodona presente.

Aunque se desconoce el riesgo de adicción en cualquier individuo, puede ocurrir en pacientes con prescripción adecuada de HYSINGLA ER y en aquellos que obtienen droga ilícita. La adicción puede ocurrir en dosis recomendadas y si hay mal uso o abuso del fármaco.

Evaluar el riesgo de cada paciente para la adicción a opioide, abuso o mal uso antes de prescribir HYSINGLA ER, y supervisar todos los pacientes que reciben HYSINGLA ER para el desarrollo de estos comportamientos o condiciones. Los riesgos aumentan en pacientes con una historia personal o familiar de abuso de sustancias (incluido adicción o abuso a drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). Sin embargo, el potencial de estos riesgos no debe evitar la prescripción de HYSINGLA ER para el control adecuado del dolor en un determinado paciente.

Abuso o mal uso de HYSINGLA ER triturando, masticando, inhalando o inyectando el producto disuelto resultará en la liberación sin control de la hidrocodona y puede resultar en sobredosis y muerte [consultar Abuso y Dependencia de Droga (9.1) y Sobredosis (10)].

Los agonistas opioides son buscados por abusadores de fármacos y personas con trastornos de adicción y están sujetas a la desviación delictiva. Tenga en cuenta estos riesgos en el momento de la prescripción o dispensación de HYSINGLA ER. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del fármaco en la menor cantidad apropiada y aconsejar al paciente sobre la eliminación adecuada de los fármacos no utilizados [consultar Información de Orientación al Paciente (17)].

5.2 Depresión Respiratoria con Amenaza a la Vida

Se ha informado depresión respiratoria seria, de amenaza a la vida o fatal con el uso de opioides de liberación modificada, incluso cuando se utilizan tal como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de opioides, si no se reconoce y se trata de inmediato, puede llevar al paro respiratorio y muerte. El control de la depresión respiratoria puede incluir una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

observación minuciosa, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides, dependiendo de la condición clínica del paciente [consultar Sobredosis (10.2)]. La retención del dióxido de carbono (CO₂) a partir de la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedantes de los opioides.

Mientras que la depresión respiratoria seria, de amenaza a la vida o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de HYSINGLA ER, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un aumento de la dosis. Supervise de cerca los pacientes en cuanto a la depresión respiratoria al iniciar el tratamiento con HYSINGLA ER y después de aumentar la dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosis y titulación adecuada de HYSINGLA ER son esenciales [consultar Dosis y Administración (2.1, 2.2)]. La sobreestimación de la dosis de HYSINGLA ER al convertir a los pacientes de otro producto de opioides puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental de hasta una dosis de HYSINGLA ER, especialmente por niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de hidrocodona.

5.3 Síndrome de Abstinencia Neonatal a Opioides

El uso prolongado de HYSINGLA ER durante el embarazo puede resultar en signos de abstinencia en el neonato. El síndrome de abstinencia neonatal a opioides, al contrario del síndrome de abstinencia a opioides en adultos, puede ser fatal si no es reconocido y requiere el control de acuerdo con los protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, aconsejar al paciente sobre el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opioides y asegurarse de que el tratamiento apropiado estará disponible.

El síndrome de abstinencia neonatal a opioides se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón anormal de sueño, llanto agudo, temblor, vómito, diarrea y falta de aumento de peso. El inicio, la duración y la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal a opioides varían según el opioide específico utilizado, la duración del uso, la hora y la cantidad del último uso materno y la tasa de eliminación del fármaco por el recién nacido.

5.4 Interacciones con Depresores del Sistema Nervioso Central

Hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar del uso de HYSINGLA ER de forma concomitante con alcohol u otro depresor del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de HYSINGLA ER en un paciente que toma un depresor del SNC, evalúe la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluido el grado de tolerancia que se ha desarrollado a la depresión del SNC. **Advierta al paciente el riesgo de depresión respiratoria y sedación al utilizar** alcohol o droga ilícita.

Si se toma la decisión de iniciar HYSINGLA ER, comience con una dosis de HYSINGLA ER más baja de lo habitual (es decir, el 20-30% menos), supervise los pacientes para detectar signos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

sedación y depresión respiratoria, y considere el uso de una dosis más baja del depresor del SNC concomitante [consultar Interacciones Farmacológicas (7.2)].

5.5 Uso en Pacientes con Edad Avanzada, Caquéticos y Debilitados

La depresión respiratoria de amenaza a la vida es más probable que ocurra en pacientes con edad avanzada, caquéticos o debilitados, ya que pueden tener farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con los pacientes más jóvenes y más sanos. Supervise de cerca estos pacientes, especialmente al iniciar y titular la HYSINGLA ER y cuando se administra HYSINGLA ER de manera concomitante con otros fármacos que deprimen la respiración [consultar Advertencias y Precauciones (5.2)].

5.6 Uso en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Crónica

Supervise los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonar, y los pacientes que tienen una reserva respiratoria sustancialmente reducida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en cuanto a la depresión respiratoria, sobre todo al iniciar la terapia con y al titular el HYSINGLA ER, ya que, en estos pacientes, incluso las dosis terapéuticas habituales de HYSINGLA ER pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de la apnea [consultar Advertencias y Precauciones (5.2)]. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes, si es posible.

5.7 Uso en Pacientes con Lesión Craneal y Presión Intracraneal Elevada

En la presencia de lesión craneal, lesiones intracraneales o un aumento preexistente de la presión intracraneal, los posibles efectos depresores respiratorios de los analgésicos opioides y su potencial de elevar la presión del líquido cefalorraquídeo (resultante de la vasodilatación después de la retención de CO₂) pueden ser notablemente exagerados. Además, los analgésicos opioides pueden producir efectos sobre la respuesta pupilar y la conciencia, que pueden ocultar los signos neurológicos de aumentos adicionales de la presión intracraneal en pacientes con lesiones craneales.

Supervise de cerca los pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂, como aquellos con evidencia de presión intracraneal elevada o alteración de la conciencia. Los opioides pueden ocultar la evolución clínica de un paciente con una lesión craneal.

Evitar el uso de HYSINGLA ER en pacientes con alteración de la conciencia y coma.

5.8 Efecto Hipotensor

HYSINGLA ER puede causar hipotensión grave, incluida hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo añadido a los individuos cuya capacidad para mantener la presión arterial se ha comprometido por un volumen de sangre depletado, o después de la administración concomitante con fármacos, como fenotiazinas u otros agentes que comprometen el tono vasomotor. Supervise estos pacientes para detectar signos de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

hipotensión después de iniciar y titular la dosis de HYSINGLA ER. En pacientes con **shock** circulatorio, HYSINGLA ER puede causar vasodilatación que se puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Evitar el uso de HYSINGLA ER en pacientes con **shock** circulatorio.

5.9 Obstrucción Gastrointestinal, Disfagia y Asfixia

En los estudios clínicos con instrucciones específicas para tomar HYSINGLA ER con agua suficiente para tragar el comprimido, 11 de los 2.476 sujetos informaron dificultad para tragar el HYSINGLA ER. Estos informes incluyeron obstrucción esofágica, disfagia y asfixia, uno de los cuales había necesitado intervención médica para eliminar el comprimido [consultar Reacciones Adversas (6)].

Instruya a los pacientes para que no remojen, laman o de otro modo mojen los comprimidos de HYSINGLA ER antes de ponerlos en la boca, y tome un comprimido a la vez con agua suficiente para asegurar la deglución completa inmediatamente después de colocar en la boca [consultar Información de Orientación al Paciente (17)].

Los pacientes con trastornos gastrointestinales subyacentes, como cáncer de esófago o cáncer de colon con un pequeño lumen gastrointestinal, están en mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones. Considere el uso de un analgésico alternativo en pacientes que tienen dificultad para tragar y los pacientes en riesgo para trastornos gastrointestinales subyacentes que resultan en un pequeño lumen gastrointestinal.

5.10 Motilidad Intestinal Reducida

HYSINGLA ER está contraindicado en pacientes con conocimiento o sospecha de obstrucción gastrointestinal, incluyendo íleo paralítico. Los opioides disminuyen las ondas peristálticas de propulsión en el tracto gastrointestinal y reducen la motilidad intestinal. Supervise la disminución de la motilidad intestinal en pacientes posoperatorios que reciben opioides. La administración de HYSINGLA ER puede ocultar el diagnóstico y el curso clínico en pacientes con condiciones abdominales agudas. La hidrocodona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Supervise los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda.

5.11 Inhibidores e Inductores del Citocromo P450 3A4

Ya que la isoenzima CYP3A4 desempeña una función primordial en el metabolismo de HYSINGLA ER, los fármacos que cambian la actividad de CYP3A4 pueden causar cambios en la depuración de hidrocodona que podría llevar a cambios en las concentraciones plasmáticas de hidrocodona. Los resultados clínicos con inhibidores de CYP3A4 muestran un aumento de las concentraciones plasmáticas de hidrocodona y un posible aumento o prolongación de los efectos de opioides, que podría ser más pronunciado con el uso concomitante de los inhibidores del CYP3A4. El resultado clínico esperado con los inductores de CYP3A4 es una disminución de las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, la falta de eficacia o, posiblemente, el desarrollo del síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado la dependencia física a la hidrocodona. Si la coadministración es necesaria, se recomienda

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

precaución al iniciar el tratamiento con HYSINGLA ER en pacientes que actualmente toman o descontinúan inhibidores o inductores del CYP3A4. Evaluar estos pacientes en intervalos frecuentes y considerar los ajustes de dosis hasta que se logren efectos estables del fármaco [consultar Interacciones Farmacológicas (7.1)].

5.12 Conducción y Manejo de Maquinaria

HYSINGLA ER puede afectar la capacidad mental y física necesaria para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo o manejar maquinaria. Los niveles sanguíneos máximos de hidrocodona pueden ocurrir 14 – 16 horas (rango de 6 – 30 horas) después de la administración inicial del comprimido de HYSINGLA ER. Los niveles sanguíneos de hidrocodona, en algunos pacientes, pueden ser altos al final de las 24 horas después de la administración de dosis repetidas. Advierta a los pacientes para no conducir o manejar maquinaria peligrosa a menos que tengan tolerancia a los efectos de HYSINGLA ER y se saben cómo reaccionarán a la medicación [consultar Farmacología Clínica (12.3)].

5.13 Interacción con Analgésicos Opioides Agonistas/Antagonistas Mixtos

Evite el uso de analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) en pacientes que han recibido o están recibiendo un ciclo de terapia con un analgésico opioide agonista completo, incluido HYSINGLA ER. En estos pacientes, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar los síntomas de abstinencia.

5.14 Prolongación del Intervalo QTc

Se ha observado prolongación del intervalo QTc con HYSINGLA ER después de las dosis diarias de 160 mg [consultar Farmacología Clínica (12.2)]. Esta observación debe considerarse en la toma de decisiones clínicas con respecto a la supervisión del paciente al prescribir HYSINGLA ER en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones electrolíticas, bradiarritmias, o quien está tomando medicaciones que son conocidas por prolongar el intervalo QTc. Se debe evitar HYSINGLA ER en pacientes con síndrome de QT largo congénito. En pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QTc, considere la reducción de la dosis al 33 - 50%, o el cambio para un analgésico alternativo.

6. EVENTOS ADVERSOS

Las siguientes reacciones adversas serios se describen en otro lugar en el etiquetado:

- Adicción, Abuso y Mal Uso [consultar Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Depresión Respiratoria con Amenaza a la Vida [consultar Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Síndrome de Abstinencia Neonatal a Opioides [consultar Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Interacciones con Otros Depresores del SNC [consultar Advertencias y Precauciones (5.4)]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

- Efectos Hipotensores [consultar Advertencias y Precauciones (5.8)]
- Efectos Gastrointestinales [consultar Advertencias y Precauciones (5.9, 5.10)]

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Un total de 1.827 pacientes fueron tratados con HYSINGLA ER en estudios clínicos controlados y abiertos de dolor crónico. Quinientos pacientes fueron tratados durante 6 meses y 364 pacientes fueron tratados durante 12 meses. La población del estudio clínico consistió en pacientes no tratados anteriormente con opioides y tratados con opioides con dolor crónico moderado a grave.

Las reacciones adversas frecuentes ($\geq 2\%$) informadas por los pacientes en estudios clínicos que comparan HYSINGLA ER (20-120 mg/día) con placebo se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Reacciones Adversas Informadas en $\geq 2\%$ de los Pacientes durante el Periodo Abierto de Titulación y Período Doble Ciego de Tratamiento: Pacientes No Tratados Anteriormente con Opioides y Tratados con Opioides

| Término Preferido de MedDRA | Período Abierto de | Doble ciego | |
|-----------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|
| | Titulación | Período de Tratamiento | |
| | (N=905) (%) | Placebo (N=292) (%) | HYSINGLA ER (N=296) (%) |
| Náusea | 16 | 5 | 8 |
| Estreñimiento | 9 | 2 | 3 |
| Vómito | 7 | 3 | 6 |
| Mareo | 7 | 2 | 3 |
| Dolor de cabeza | 7 | 2 | 2 |
| Somnolencia | 5 | 1 | 1 |
| Fatiga | 4 | 1 | 1 |
| Prurito | 3 | <1 | 0 |
| Acúfenos | 2 | 1 | 2 |
| Insomnio | 2 | 2 | 3 |
| Disminución del apetito | 1 | 1 | 2 |
| Influenza | 1 | 1 | 3 |

Las reacciones adversas observadas en estudios controlados y abiertos de dolor crónico se presentan a continuación en la siguiente manera: más frecuentes ($\geq 5\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 5\%$) y menos frecuentes ($< 1\%$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) informadas por pacientes tratados con HYSINGLA ER en los estudios clínicos de dolor crónico fueron estreñimiento, náusea, vómito, fatiga, infección del tracto respiratorio superior, mareo, dolor de cabeza, somnolencia.

Los eventos adversos frecuentes ($\geq 1\%$ a $< 5\%$) informados por pacientes tratados con HYSINGLA ER en los estudios clínicos de dolor crónico organizados por Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatoras) fueron:

- *Trastornos auditivos y laberínticos: acúfenos.
- *Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, boca seca, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- *Trastornos generales y condiciones en el local de administración: dolor de pecho, escalofríos, edema periférico, dolor, pirexia.
- *Infecciones: bronquitis, gastroenteritis, gastroenteritis viral, influenza, nasofaringitis, sinusitis, infección del tracto urinario.
- *Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos: caídas, distensión muscular
- *Trastornos metabólicos y nutricionales: disminución del apetito.
- *Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor musculo esquelético, mialgia, dolor en las extremidades
- *Trastornos del sistema nervioso: letargo, migraña, sedación
- *Trastornos psiquiátricos: ansiedad, depresión, insomnio
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **tos**, congestión nasal, dolor orofaríngeo
- *Enfermedades de la piel y tejido subcutáneo: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea
- *Trastornos vasculares: sofoco, hipertensión.

Otras reacciones adversas menos comunes que se observaron en $< 1\%$ de los pacientes en estudios clínicos para dolor crónico con HYSINGLA ER incluyen las siguientes: malestar abdominal, distensión abdominal, agitación, astenia, asfixia, estado de confusión, estado de ánimo depresivo, hipersensibilidad a fármacos, síndrome de abstinencia a fármacos, disfagia, disnea, obstrucción esofágica, rubor, hipogonadismo, hipotensión, hipoxia, irritabilidad, disminución de la libido, malestar, deterioro mental, estado de ánimo alterado, espasmos musculares, edema, hipotensión ortostática, palpitaciones, presíncope, esfuerzo por vomitar, síncope, pensamiento anormal, sed, temblor y retención urinaria.

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos que Afectan las Isoenzimas del Citocromo P450

Inhibidores del CYP3A4

La coadministración de HYSINGLA ER con **inhibidores CYP3A4 puede aumentar** las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, **resultando un aumento o efecto prolongado de opiodes**. La inhibición de la actividad de CYP3A4 por inhibidores, como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azoles (por ejemplo, ketoconazol), e inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir) puede prolongar los efectos opiodes. Se recomienda precaución cuando se inicia la terapia con, se toma actualmente, o se discontinúa los inhibidores de CYP3A4. Evaluar estos pacientes en intervalos frecuentes y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

considerar los ajustes de dosis hasta que se logren efectos estables del fármaco [consultar Farmacología Clínica (12.3)].

Inductores del CYP3A4

Los inductores de CYP3A4 pueden inducir el metabolismo de hidrocodona y, por lo tanto, pueden causar aumento de depuración del fármaco que podría llevar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de hidrocodona, la falta de eficacia o, posiblemente, el desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado la dependencia física a la hidrocodona. Si la coadministración con HYSINGLA ER es necesaria, supervise los signos de abstinencia a opioides y considere el ajuste de dosis hasta que se logren efectos estables del fármaco. **Entre los inductores CYP3A4 se encuentra: rifampicina, carbamazepina y fenitoína** [consultar Farmacología Clínica (12.3)]

7.2 Depresores del Sistema Nervioso Central

El uso concomitante de HYSINGLA ER con otros depresores del SNC, incluidos sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, **relajantes musculares**, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opioides, y el alcohol pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Supervise los pacientes que reciben depresores del SNC y HYSINGLA ER para detectar signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión.

Cuando se considera la terapia combinada con cualquiera de las medicaciones arriba, se debe reducir la dosis de uno o ambos agentes [consultar Advertencias y Precauciones (5.4)].

7.3 Interacciones con Analgésicos Opioides Agonista/Antagonista Mixto y Agonistas Parciales

Los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) y analgésicos agonistas parciales (buprenorfina) pueden reducir el efecto analgésico del HYSINGLA ER o precipitar los síntomas de abstinencia en estos pacientes. Evite el uso de analgésicos agonista/antagonistas mixtos y agonistas parciales en pacientes que reciben HYSINGLA ER.

7.4 Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

No se recomienda HYSINGLA ER para uso en pacientes que han recibido inhibidores de la MAO dentro de 14 días, porque se ha informado una potenciación grave e impredecible por inhibidores de la MAO con analgésicos opioides. No se ha observado interacción específica entre la hidrocodona y los inhibidores de la MAO, pero la precaución en el uso de cualquier opioide en pacientes que toman esta clase de fármacos es apropiada.

7.5 Anticolinérgicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Los anticolinérgicos u otros fármacos con actividad anticolinérgica cuando se utiliza de forma concomitante con analgésicos opioides pueden aumentar el riesgo de retención urinaria o estreñimiento grave, que puede llevar al íleo paralítico. Supervise los pacientes para detectar signos de retención urinaria y estreñimiento, así como la depresión respiratoria y del sistema nervioso central cuando HYSINGLA ER se utiliza de forma concomitante con fármacos anticolinérgicos.

7.6 Laxantes Potentes

El uso concomitante de HYSINGLA ER con laxantes potentes (por ejemplo, lactulosa), que aumentan rápidamente la motilidad gastrointestinal, puede disminuir la absorción de hidrocodona y resultar en la disminución de los niveles plasmáticos de hidrocodona. Si se utiliza HYSINGLA ER en estos pacientes, supervise de cerca en cuanto al desarrollo de eventos adversos, así como cambios de requisitos analgésicos.

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C en Embarazo

Resumen de Riesgos

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de HYSINGLA ER durante el embarazo. El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo puede causar el síndrome de abstinencia neonatal a opioides. En los estudios de reproducción animal con hidrocodona en ratas y conejos, no se observó embriotoxicidad o teratogenicidad. Sin embargo, se observaron las tasas reducidas de supervivencia de crías, peso corporal reducido de crías/fetos y osificación retardada en dosis que causan toxicidad materna. En todos los estudios realizados, las exposiciones en animales fueron menores que la exposición humana (consultar Datos de Animales). HYSINGLA ER debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Consideraciones Clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo para fines médicos o no médicos puede resultar en la dependencia física del recién nacido y el síndrome de abstinencia neonatal a opioides poco después del nacimiento. Observe los recién nacidos para detectar síntomas del síndrome de abstinencia neonatal a opioides, como falta de apetito, diarrea, irritabilidad, temblor, rigidez y convulsiones, y trate como corresponde [consultar Advertencias y Precauciones (5.3)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Trabajo de Parto y Parto

Los opioides atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria en recién nacidos. No se recomienda HYSINGLA ER para uso en mujeres inmediatamente antes y durante el trabajo de parto, cuando el uso de analgésicos de acción corta u otras técnicas analgésicas es más apropiado. HYSINGLA ER puede prolongar el trabajo de parto a través de acciones que reducen temporalmente la concentración, duración y frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto no es coherente y puede ser compensado por una tasa mayor de dilatación cervical, que tiende a acortar el trabajo de parto.

Datos**Datos de Animales**

No se observó evidencia de embriotoxicidad o teratogenicidad después de la administración oral de hidrocodona a lo largo del período de organogénesis en ratas y conejos a dosis de hasta 30 mg/kg/día (aproximadamente 0,1 y 0,3 veces, respectivamente, la dosis humana de hidrocodona de 120 mg/día basada en comparaciones de exposición de ABC). Sin embargo, en estos estudios, se observaron peso corporal fetal reducido y osificación retardada en ratas a 30 mg/kg/día y se observaron peso corporal fetal reducido en conejos a 30 mg/kg/día (aproximadamente 0,1 y 0,3 veces, respectivamente, la dosis humana de hidrocodona de 120 mg/día basada en comparaciones de exposición de AUC). En un estudio de desarrollo pre y postnatal, ratas preñadas recibieron hidrocodona por vía oral a lo largo del periodo de gestación y lactancia. A una dosis de 30 mg/kg/día, se observaron disminución de viabilidad de crías, índices de supervivencia de crías, tamaño de la camada y peso corporal de las crías. Esta dosis es aproximadamente 0,1 veces la dosis humana de hidrocodona de 120 mg/día basada en comparaciones de exposición de AUC.

8.2 Lactancia

La Hidrocodona está presente en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar una decisión sobre si se debe discontinuar la lactancia o discontinuar el HYSINGLA ER, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

No hay estudios en etapa de lactancia con el uso de Hysingla ER. Los bebés expuestos a HYSINGLA ER a través de la leche materna deben ser supervisados para detectar exceso de sedación y depresión respiratoria. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir en bebés alimentados con leche materna cuando se suspende la administración maternal de un analgésico opioide, o cuando se suspende la lactancia.

8.3 Fertilidad

El uso crónico de opiodes puede causar reducción de la fertilidad en hombres y mujeres.

8.4 Uso en Pediatría

No se han establecido la seguridad y la eficacia de HYSINGLA ER en pacientes pediátricos. La ingestión accidental de una única dosis de HYSINGLA ER en niños puede resultar en una sobredosis fatal de hidrocodona [consultar Advertencias y Precauciones (5.2)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

HYSINGLA ER forma gradualmente un hidrogel viscoso (es decir, una masa gelatinosa) cuando expuesta al agua u otros líquidos. Los pacientes pediátricos pueden estar en mayor riesgo de obstrucción esofágica, disfagia y asfixia debido al lumen gastrointestinal más pequeño si ingieren HYSINGLA ER [consultar Advertencias y Precauciones (5.9)].

8.5 Uso en Geriatría

En un estudio farmacocinético controlado, los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) en comparación con los adultos jóvenes tenían concentraciones plasmáticas similares de hidrocodona [consultar Farmacología Clínica (12.3)]. De los 1.827 sujetos expuestos al HYSINGLA ER en los estudios combinados de dolor crónico, 241 (13%) tenían 65 años de edad y mayores (incluido aquellos con 75 años de edad y mayores), mientras que 42 (2%) tenían 75 años de edad y mayores. En los estudios clínicos con inicio apropiado de la terapia y titulación de dosis, no se observaron reacciones adversas inconvenientes o inesperadas en los pacientes de edad avanzada que recibieron HYSINGLA ER.

La hidrocodona puede causar confusión y sobredosificación en personas de edad avanzada. Además, debido a la mayor frecuencia de disminución de función hepática, renal o cardíaca, a la enfermedad concomitante y al uso concomitante de medicaciones activas para el SNC, comience el tratamiento en pacientes de edad avanzada con dosis bajas de HYSINGLA ER y supervise de cerca para detectar eventos adversos, como depresión respiratoria, sedación y confusión.

8.6 Insuficiencia hepática

No se necesita el ajuste en la dosis inicial con HYSINGLA ER en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden tener concentraciones plasmáticas más altas que aquellos con función hepática normal. **Se recomienda una reducción de dosis en estos pacientes** y supervisar de cerca los eventos adversos, como depresión respiratoria, **sedación e hipotensión** [consultar Farmacología Clínica (12.2)].

8.7 Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis es necesario en los pacientes con insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o enfermedad renal en fase terminal tienen concentraciones plasmáticas más altas que aquellos con función renal normal. **Se recomienda una reducción de dosis en estos pacientes** y supervisar de cerca los eventos adversos, como depresión respiratoria, **sedación e hipotensión** [consultar Farmacología Clínica (12.2)].

9. ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

9.1 Sustancia Controlada

HYSINGLA ER contiene bitartrato hemipentahidrato de hidrocodona, una sustancia controlada ~~del Programa II~~ con un alto potencial para abuso similar a fentanilo, metadona, morfina, oxicodona y oximorfona. HYSINGLA ER tiene potencial de mal uso, abuso, adicción y desviación delictiva. El alto contenido de fármaco en la formulación de liberación prolongada aumenta el riesgo de resultados adversos del abuso y mal uso.

9.2 Abuso

Todos los pacientes tratados con opioides requieren una supervisión cuidadosa para detectar signos de abuso y adicción, porque el uso de productos analgésicos opioides lleva el riesgo de adicción, incluso bajo condiciones apropiadas de uso médico. El abuso de fármacos es el uso no terapéutico intencional de un medicamento de venta con o sin prescripción, incluso cuando, sea para sus efectos psicológicos o fisiológicos gratificantes. El abuso de fármacos incluye, pero no se limita, a los siguientes ejemplos: el uso de un medicamento de venta con o sin prescripción para "drogarse", o el uso de esteroides para la mejoría del rendimiento y construcción muscular.

La drogadicción es un conjunto de fenómenos conductistas, cognitivos y fisiológicos que se desarrollan después del uso repetido de sustancias e incluyen: un fuerte deseo de tomar la droga, dificultades para controlar su uso, persistiendo en su uso a pesar de las consecuencias perjudiciales, una prioridad más alta dada al uso del fármaco que a otras actividades y obligaciones, aumento de la tolerancia, y a veces una dependencia física.

El comportamiento de "búsqueda de fármacos" es muy común a los adictos y abusadores de fármacos. Las tácticas de buscar fármacos incluyen, pero no se limitan a, llamadas de emergencia o visitas cerca del final del horario de oficina, denegación a someterse a un examen apropiado, pruebas o recomendación, repetidas afirmaciones de "pérdida" de prescripción, manipulación de las sustancias y renuencia a proporcionar registros médicos o información de contacto de otro(s) médico(s) tratante(s). La "compra de medicamentos con prescripción"(visita a varios prescriptores) para obtener prescriptores adicionales es común entre los abusadores de fármacos, las personas con adicción no tratada y los criminales que buscan fármacos para vender. La preocupación por el logro de alivio adecuado del dolor puede ser el comportamiento adecuado en un paciente con un control insuficiente del dolor.

El abuso y la adicción son separados y distintos de la dependencia física y la tolerancia. Los médicos deben tener en cuenta que la adicción no puede ir acompañada por la tolerancia concomitante y síntomas de dependencia física en todos los adictos. Además, el abuso de opioides puede ocurrir en la ausencia de una verdadera adicción.

HYSINGLA ER puede desviarse para uso no médico hacia canales ilícitos de distribución. El mantenimiento de registros cuidadosos de información para prescripción, incluyendo cantidad, frecuencia y solicitudes de renovación, según exige la ley, es totalmente recomendable.

La evaluación adecuada del paciente, las prácticas adecuadas de prescripción, la reevaluación periódica de la terapia, y dispensación y almacenamiento adecuados son medidas apropiadas que ayudan a limitar el abuso de fármacos opioides.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

El abuso puede ocurrir al tener comprimidos intactos en cantidades mayores de lo prescrito o sin propósito legítimo, triturando y masticando o inhalando la formulación triturada, o inyectando una solución hecha a partir de la formulación triturada. El riesgo aumenta en el uso concomitante de HYSINGLA ER con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central

Riesgos Específicos al Abuso de HYSINGLA ER

HYSINGLA ER está destinado solo para uso oral. El abuso de HYSINGLA ER pone un riesgo de sobredosis y muerte. La administración de HYSINGLA ER cortado, roto, masticado, triturado o disuelto aumenta el riesgo de sobredosis y muerte.

Con el abuso parenteral, los componentes inactivos en HYSINGLA ER pueden resultar en muerte, necrosis tisular local, infección, granulomas pulmonares y mayor riesgo de lesión cardíaca y endocarditis valvular. El abuso de fármacos por vía parenteral está asociado comúnmente con la transmisión de enfermedades infecciosas, como hepatitis y VIH.

Estudios de la Disuasión de Abuso

HYSINGLA ER está formulado con propiedades físico-químicas destinadas a hacer que el comprimido sea más difícil de manipulación por mal uso y abuso, y mantiene algunas características de liberación prolongada, incluso si el comprimido está comprometido físicamente. Para evaluar la capacidad de estas propiedades físico-químicas para reducir el potencial para el abuso de HYSINGLA ER, se realizó una variedad de estudios de laboratorio in vitro, estudios de farmacocinética y estudios clínicos del potencial de abuso. Un resumen se proporciona al final de esta sección.

Pruebas In Vitro

Se realizaron estudios de manipulación de comprimido físico y químico in vitro para evaluar el éxito de los diferentes métodos de extracción en la derrota de la formulación de liberación prolongada. Los resultados confirman que HYSINGLA ER resiste a la trituración, la rotura y la disolución con una variedad de herramientas y disolventes y retiene algunas propiedades de liberación prolongada a pesar de la manipulación. Cuando se somete a un ambiente acuoso, HYSINGLA ER forma gradualmente un hidrogel viscoso (es decir, una masa gelatinosa) que resiste el pasaje a través de una aguja hipodérmica.

Estudios del Potencial de Abuso Clínico

Estudios en Abusadores de Opioides No Dependientes

Se realizaron dos estudios aleatorizados, doble ciegos, placebo y comparador activo en abusadores de opioides no dependientes para caracterizar el potencial abuso de HYSINGLA ER después de la manipulación física y administración por vía intranasal y oral. Para ambos estudios, el gusto por el fármaco se midió en una escala bipolar de gusto por el fármaco de 0 a 100, donde 50 representa una respuesta neutral de ni gusto ni disgusto, 0 representa el disgusto máximo, y 100 representa el gusto máximo. La respuesta a si el sujeto tomaría el medicamento del estudio de nuevo se midió en una escala unipolar de 0 a 100, donde 0 representa la respuesta negativa más fuerte ("definitivamente no tomaría el fármaco de nuevo") y 100 representa la respuesta positiva más fuerte ("definitivamente tomaría el fármaco de nuevo").

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Estudio del Potencial de Abuso Intranasal

En el estudio de potencial de abuso intranasal, 31 sujetos fueron tratados y 25 sujetos concluyeron el estudio. Los tratamientos estudiados incluyeron comprimidos de 60 mg de HYSINGLA ER manipulados administrado por vía intranasal, 60 mg de bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona en polvo y placebo. La administración incompleta debido a los gránulos que caen de las fosas nasales de los sujetos ocurrió en el 82% (n = 23) de los sujetos que recibieron HYSINGLA ER manipulado en comparación con ningún sujeto con hidrocodona en polvo o placebo.

La administración intranasal de HYSINGLA ER manipulado está asociada con las puntuaciones medianas significativamente inferiores y medias estadísticas para el gusto por el fármaco y tomar una vez más el fármaco (P<0,001 para ambos), en comparación con la hidrocodona en polvo según se resume en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de Puntuaciones Máximas (E_{máx}) sobre Escala visual análoga (EVA) de Gusto por el Fármaco y Tomar una Vez Más el Fármaco Después de la Administración Intranasal de HYSINGLA ER e Hidrocodona en Polvo en Abusadores de Opioides No Dependientes-

| <u>Escala EVA (100 puntos)</u> | <u>HYSINGLA ER</u> | <u>Hidrocodona</u> |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| <u>Intranasal (n=25)</u> | <u>Manipulado</u> | <u>Polvo</u> |
| Gusto por el fármaco* | | |
| Media (SE) | 65,4 (3,7) | 90,4 (2,6) |
| Mediana (Rango) | 56 (50-100) | 100 (51-100) |
| Tomar una vez más el fármaco** | | |
| Media (SE) | 36,4 (8,2) | 85,2 (5,0) |
| Mediana (Rango) | 14 (0-100) | 100 (1-100) |

* Escala Bipolar (0=respuesta negativa máxima, 50=respuesta neutral, 100=respuesta positiva máxima)

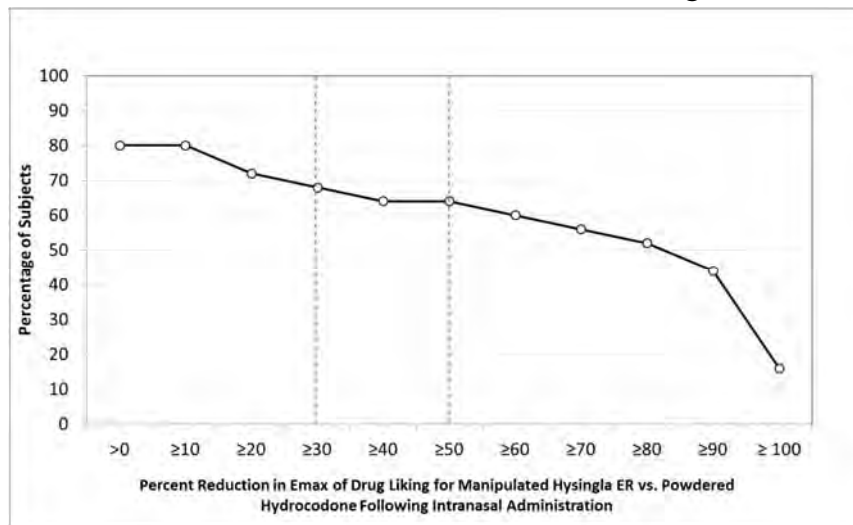
** Escala unipolar (0=respuesta negativa máxima, 100=respuesta positiva máxima)

La Figura 1 demuestra una comparación de puntuaciones máximas de gusto por el fármaco para HYSINGLA ER manipulado en comparación con la hidrocodona en polvo en sujetos (n = 25) que recibieron los dos tratamientos por vía intranasal. El eje Y representa el porcentaje de sujetos que obtienen una reducción de porcentaje de las puntuaciones máximas de gusto por el fármaco para HYSINGLA ER manipulado vs. polvo de hidrocodona superior o igual al valor en el eje X.

Aproximadamente el 80% (n = 20) de los sujetos tenían alguna reducción del gusto por el fármaco con HYSINGLA ER manipulado en relación con hidrocodona en polvo. Sesenta y ocho por ciento (n = 17) de los sujetos tenían una reducción de al menos el 30% en el gusto por el fármaco con HYSINGLA ER manipulado en comparación con la hidrocodona en polvo, y aproximadamente el 64% (n = 16) de los sujetos tenían una reducción de al menos el 50% en el gusto por el fármaco con HYSINGLA ER manipulado en comparación con la hidrocodona en polvo. Aproximadamente el 20% (n = 5) de los sujetos no tenían reducción del gusto con HYSINGLA ER manipulado en relación con hidrocodona en polvo.

Figura 1: Porcentaje de Perfiles de Reducción de Emáx de ~~EVA~~ ~~VAS~~ de Gusto por el Fármaco para HYSINGLA ER Manipulado vs. Hidrocodona en Polvo, N = 25 Después de la Administración Intranasal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg



Estudio del Potencial de Abuso Oral

En el estudio de potencial de abuso oral, 40 sujetos fueron tratados y 35 sujetos concluyeron el estudio. Los tratamientos estudiados incluyen las administraciones orales de comprimidos masticados de 60 mg de HYSINGLA ER, comprimidos intactos de 60 mg de HYSINGLA ER, solución acuosa de 60 mg de bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona y placebo.

La administración oral de HYSINGLA ER masticado e intacto está asociada con las puntuaciones medianas y medias estadísticamente inferiores en las escalas que miden el gusto por el fármaco y el deseo de tomar el fármaco de nuevo ($P < 0,001$), en comparación con la solución de hidrocodona según se resume en la Tabla 4.

Tabla 4. Resumen de Puntuaciones Máximas (E_{\max}) sobre ~~EVA~~ de Gusto por el Fármaco y Tomar una Vez Más el Fármaco Después de la Administración Oral de HYSINGLA ER y Solución de Hidrocodona en Usuarios Recreativos de Opioides No Dependientes

| Escala EVA (100 puntos) | HYSINGLA ER | | Hidrocodona Solución |
|--------------------------------|-------------|-------------|----------------------|
| | Intacta | Masticado | |
| <i>Oral (n=35)</i> | | | |
| Gusto por el fármaco* | | | |
| Media (SE) | 63,3 (2,7) | 69,0 (3,0) | 94,0 (1,7) |
| Mediana (Rango) | 58 (50-100) | 66 (50-100) | 100 (51-100) |
| Tomar una vez más el fármaco** | | | |
| Media (SE) | 34,3 (6,1) | 44,3 (6,9) | 89,7 (3,6) |
| Mediana (Rango) | 24 (0-100) | 55 (0-100) | 100 (1-100) |

* Escala Bipolar (0=respuesta negativa máxima, 50=respuesta neutral, 100=respuesta positiva máxima)

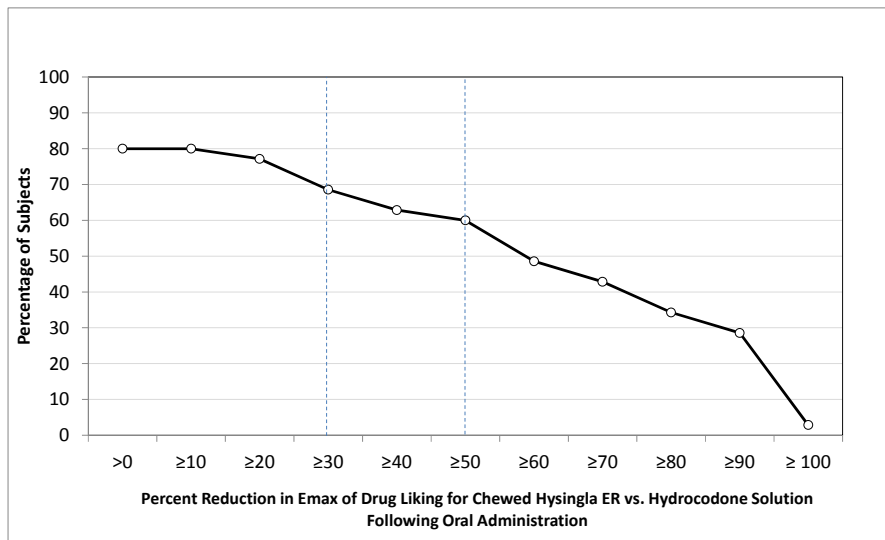
** Escala unipolar (0=respuesta negativa máxima, 100=respuesta positiva máxima)

La Figura 2 demuestra una comparación de puntuaciones máximas de gusto por el fármaco para HYSINGLA ER masticado en comparación con la solución de hidrocodona en sujetos que recibieron los dos tratamientos por vía oral. El eje Y representa el porcentaje de sujetos que obtienen una reducción de porcentaje de las puntuaciones máximas de gusto por el fármaco para HYSINGLA ER masticado vs. solución de hidrocodona superior o igual al valor en el eje X.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Aproximadamente el 80% (n = 28) de los sujetos tenían alguna reducción del gusto por el fármaco con HYSINGLA ER masticado en relación con solución de hidrocodona. Aproximadamente el 69% (n = 24) de los sujetos tenían una reducción de al menos el 30% en el gusto por el fármaco con HYSINGLA ER masticado en comparación con la solución de hidrocodona, y aproximadamente el 60% (n = 21) de los sujetos tenían una reducción de al menos el 50% en el gusto por el fármaco con HYSINGLA ER masticado en comparación con la solución de hidrocodona. Aproximadamente el 20% (n = 7) de los sujetos no tenían reducción del gusto por el fármaco con HYSINGLA ER masticado en relación con solución de hidrocodona.

Figura 2. Porcentaje de Perfiles de Reducción de Emáx de ~~EVA~~ de Gusto por el Fármaco para HYSINGLA ER Masticado vs. Solución de Hidrocodona, N = 35 Después de la Administración Oral



Los resultados de un análisis similar del gusto por el fármaco para HYSINGLA ER intacto en relación a la solución de hidrocodona fueron comparables a los resultados del HYSINGLA ER masticado en relación a la solución de hidrocodona. Aproximadamente el 83% (n = 29) de los sujetos tenían alguna reducción del gusto por el fármaco con HYSINGLA ER intacto en relación con solución de hidrocodona. Ochenta y tres por ciento (n = 29) de los sujetos tenían una reducción de al menos el 30% en las puntuaciones máximas de gusto por el fármaco con HYSINGLA ER intacto en comparación con la solución de hidrocodona, y aproximadamente el 74% (n = 26) de los sujetos tenían una reducción de al menos el 50% en las puntuaciones máximas de gusto por el fármaco con HYSINGLA ER intacto en comparación con la solución de hidrocodona. Aproximadamente el 17% (n = 6) de los sujetos no tenían reducción del gusto por el fármaco con HYSINGLA ER intacto en relación con solución de hidrocodona.

Resumen

Los datos in vitro demuestran que HYSINGLA ER tiene propiedades físicas y químicas que esperan para desalentar el abuso por vía intranasal e intravenoso. Los datos de los estudios clínicos del potencial de abuso, junto con el apoyo de los datos in vitro, también indican que HYSINGLA ER tiene propiedades fisicoquímicas que se esperan para reducir el abuso por vía intranasal y el abuso por vía oral cuando se mastica. Sin embargo, el abuso de HYSINGLA ER por la vía intravenosa, intranasal y oral aún es posible.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Los datos adicionales, incluidos datos epidemiológicos, cuando disponibles, pueden proporcionar información adicional sobre el impacto de HYSINGLA ER sobre la propensión de abuso del fármaco. En consecuencia, esta sección puede actualizarse en el futuro según proceda.

9.3 Dependencia

Se puede desarrollar tanto la tolerancia como la dependencia física durante la terapia crónica con opioides. La tolerancia es la necesidad de aumentar la dosis de opioides para mantener un efecto definido, como analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad u otros factores externos). La tolerancia puede ocurrir a los efectos tanto deseados como no deseados de los Fármacos, y puede desarrollarse en diferentes frecuencias para diferentes efectos. La dependencia física resulta en síntomas de abstinencia después de la discontinuación abrupta o una reducción significativa de la dosis de un fármaco. La retirada también puede precipitarse a través de la administración de fármacos con actividad antagonista opioide, por ejemplo, naloxona, nalmefeno o analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (pentazocina, butorfanol, nalbufina). La dependencia física no puede ocurrir en un grado clínicamente significativo hasta después de varios días a semanas de uso continuo de opioides.

HYSINGLA ER debe discontinuarse por una titulación decreciente gradual [consultar Dosis y Administración (2.6)]. Si HYSINGLA ER se discontinúa bruscamente en un paciente físicamente dependiente, puede ocurrir un síndrome de abstinencia. Algunos o todos los siguientes puede caracterizar este síndrome: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezo, transpiración, escalofríos, mialgia, midriasis, irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náusea, anorexia, vómito, diarrea, presión arterial elevada, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca.

Los bebés nacidos de madres físicamente dependientes a los opioides también serán físicamente dependientes y pueden presentar dificultades respiratorias y síntomas de abstinencia [consultar Advertencias y Precauciones (5.3) y Uso en Poblaciones Específicas (8.3)].

10. SOBREDOSIS

10.1 Síntomas

La sobredosis aguda con opioides se caracteriza con frecuencia por depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, flacidez muscular esquelético, piel fría y pegajosa, pupilas contraídas, y, a veces, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión y muerte. Se puede observar midriasis marcada en lugar de la **miosis** debido a la hipoxia grave en situaciones de sobredosis [consultar Farmacología Clínica (12.2)].

10.2 Tratamiento

En el tratamiento de la sobredosis de HYSINGLA ER, se debe prestar atención primaria al restablecimiento de una vía aérea permeable e institución de la ventilación asistida o controlada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Emplee otras medidas auxiliares (incluido oxígeno y vasopresores) en el control del choque circulatorio y sobredosis y edema pulmonar que acompaña la sobredosis, según se indica. El paro cardíaco o las arritmias requieren técnicas vitales avanzadas de apoyo.

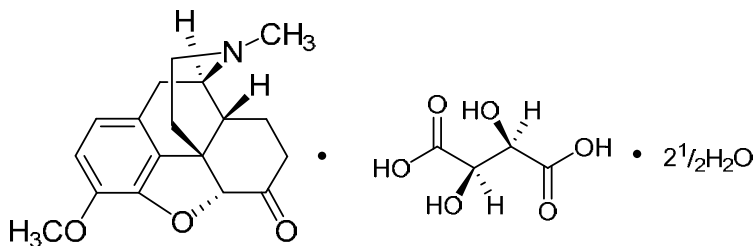
El antagonista opioide clorhidrato de naloxona es un antídoto específico contra la depresión respiratoria que puede resultar de una sobredosis de opioides. Nalmefeno es un antagonista opioide alternativo, que puede administrarse como un antídoto específico para la depresión respiratoria resultante de la sobredosis de opioides. Ya que la duración de la acción de HYSINGLA ER puede exceder a la del antagonista, mantener al paciente bajo vigilancia continua y administrar dosis repetidas del antagonista de acuerdo con el etiquetado del antagonista, según sea necesario, para mantener una respiración adecuada.

Los antagonistas opioides no deben administrarse en la ausencia de la depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa. Administrar los antagonistas opioides con precaución en personas que se sabe o se sospecha que tienen dependencia física al HYSINGLA ER. En esos casos, una reversión abrupta o completa de los efectos opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo. En un individuo físicamente dependiente de opioides, la administración de la dosis habitual del antagonista precipitará un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad del síndrome de abstinencia producido dependerá del grado de dependencia física y de la dosis administrada del antagonista. Si se toma una decisión para tratar la depresión respiratoria seria en el paciente físicamente dependiente, se debe iniciar la administración del antagonista con cuidado y por titulación con dosis más pequeñas que las habituales del antagonista.

11. DESCRIPCIÓN

HYSINGLA ER (bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona) comprimidos de liberación prolongada se suministran en comprimidos recubiertos con película de 20 mg y 30 mg para la administración oral. Las concentraciones de los comprimidos describen la cantidad de hidrocodona por comprimido como sal de bitartrato **hemipentahidrato**.

El bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona es un agonista opioide. Su nombre químico es 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona tartrato (1:1) hidrato (2:5). Su fórmula estructural es:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Fórmula empírica: C₁₈H₂₁NO₃ • C₄H₆O₆ • 2½H₂O; Peso molecular: 494,49.

El bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona existe como cristales blancos finos o un polvo cristalino. Se ve afectado por la luz. Es soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol e insoluble en éter y cloroformo.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

La hidrocodona es un agonista opioide semisintético con selectividad relativa para el receptor opioide mu, aunque este puede interactuar con otros receptores opioides en dosis más altas. La hidrocodona actúa como un agonista que se une a y activa los receptores opioides en el cerebro y la médula espinal, que se encuentran acoplados a los complejos de proteína G y modulan la transmisión sináptica mediante la adenilato ciclasa. Se considera que los efectos farmacológicos de la hidrocodona, incluyendo analgesia, euforia, depresión respiratoria y dependencia fisiológica son mediados principalmente por medio de los receptores opioides μ.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología Cardíaca

La prolongación del intervalo QTc se estudió en un estudio doble ciego, controlado con placebo y fármaco positivo, de grupos paralelos, de 3 tratamientos, de dosis escalonadas de HYSINGLA ER en 196 sujetos sanos. Se observó prolongación del intervalo QTc tras la administración de HYSINGLA ER 160 mg al día. La diferencia media máxima (límite de confianza superior del 90%) en el intervalo QTc entre el HYSINGLA ER y el placebo (después de corrección del valor basal) en el estado estacionario fue de 6 (9) milisegundos, 7 (10) milisegundos y 10 (13) milisegundos en dosis de HYSINGLA ER de 80 mg, 120 mg y 160 mg, respectivamente. Para implicaciones clínicas de la prolongación del intervalo QTc, consulte Advertencias y Precauciones (5.14).

Sistema Nervioso Central

La principal acción terapéutica de hidrocodona es la analgesia. Al igual que con otros opioides, la hidrocodona causa depresión respiratoria, en parte por un efecto directo sobre los centros respiratorios troncoencefálicos. La depresión respiratoria pasa por una reducción en la capacidad de respuesta de los centros respiratorios troncoencefálicos al aumento tanto de la tensión de dióxido de carbono como de la estimulación eléctrica. Los opioides deprimen el reflejo de la tos por efecto directo sobre el centro de la tos en la médula.

La hidrocodona provoca miosis, incluso en la oscuridad total. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis de opioides, pero no son patognomónicas (por ejemplo, lesiones pontinas de origen hemorrágico o isquémico pueden producir hallazgos similares). Se puede observar midriasis marcada en lugar de la meiosis con la hipoxia en situaciones de sobredosis [consultar Sobredosis (10.1)]. Además de la analgesia, los más diversos efectos de hidrocodona incluyen somnolencia, cambios de ánimo, motilidad gastrointestinal reducida, náusea, vómito y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

alteraciones del sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo [consultar Farmacología Clínica (12.2)].

Tracto Gastrointestinal y Otro Músculo Liso

La hidrocodona causa una reducción de la motilidad asociada con un aumento del tono del músculo liso en el antro del estómago y el duodeno. Ocurre el retraso de la digestión de los alimentos en el intestino delgado y la disminución de las contracciones de propulsión. Las ondas peristálticas de propulsión en el colon se redujeron, mientras que el tono puede aumentar hasta el punto de espasmo, resultando en un estreñimiento. Otros efectos inducidos por opioides pueden incluir una reducción en las secreciones gástricas, biliares y pancreáticas, espasmo del esfínter de Oddi y elevaciones transitorias de la amilasa sérica.

Sistema Cardiovascular

La hidrocodona puede producir una liberación de histamina con o sin vasodilatación periférica asociada. Las manifestaciones de liberación de la histamina y/o vasodilatación periférica pueden incluir prurito, enrojecimiento, ojos rojos, transpiración y/o hipotensión ortostática.

Sistema Endocrino

Los opioides pueden influir en los ejes hipotalámico-hipofisario-suprarrenal o gonadal. Algunos cambios que pueden observarse incluyen un aumento de prolactina sérica, y disminución de cortisol plasmático y testosterona. Los signos y síntomas clínicos pueden manifestarse a partir de estos cambios hormonales.

Sistema Inmunitario

Los estudios in vitro y en animales indican que los opioides tienen una variedad de efectos sobre las funciones inmunitarias, dependiendo del contexto en el que se utilizan. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Relaciones de Concentración/Exposición—Eficacia

La concentración plasmática eficaz mínima de hidrocodona para analgesia varía ampliamente entre los pacientes, sobre todo en pacientes que se han tratado anteriormente con opioides agonistas. **Por tanto**, titule las dosis de los pacientes individuales para lograr un equilibrio entre los efectos terapéuticos y adversos. La concentración analgésica eficaz mínima de hidrocodona para cualquier paciente individual puede aumentar con el tiempo debido a un aumento del dolor, progresión de la enfermedad, desarrollo de un nuevo síndrome de dolor y/o posible desarrollo de tolerancia analgésica.

Relaciones de Concentración/Exposición—Eventos adversos

Existe una relación general entre el aumento de la concentración plasmática de opioides y el aumento de la frecuencia de **eventos** adversos, como náusea, vómito, efectos del SNC y depresión respiratoria. Al igual que con todos los opioides, la dosis de HYSINGLA ER debe ser individualizada [consultar Dosis y Administración (2.1, 2.2)]. La dosis analgésica eficaz para algunos pacientes será demasiado alta para que sea tolerada por otros pacientes.

12.3 Farmacocinética

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Absorción

HYSINGLA ER es una formulación de liberación prolongada de entidad única de hidrocodona que produce un aumento gradual de las concentraciones plasmáticas de hidrocodona con un $T_{m\acute{a}x}$ mediano de 14 - 16 horas observado para diferentes concentraciones de dosis. Los niveles plasmáticos máximos pueden ocurrir en el rango de 6 -30 horas después de la administración de dosis única de HYSINGLA ER.

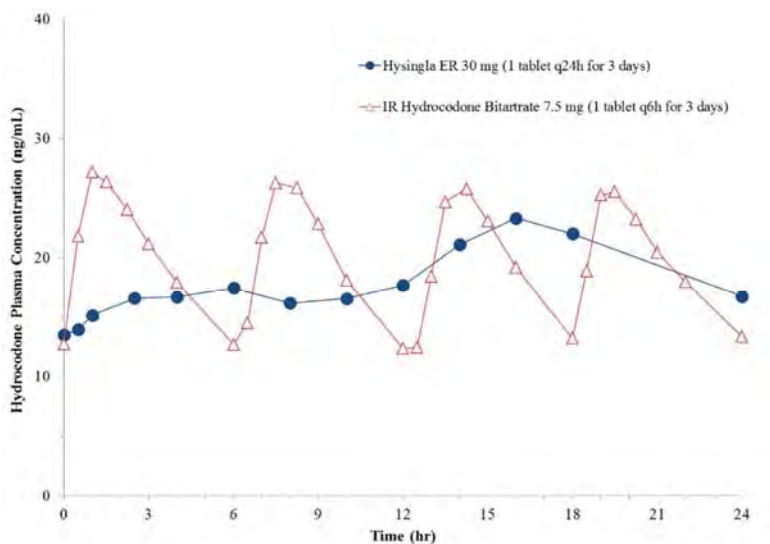
La exposición sistémica (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) aumentó de manera lineal con dosis de 20 a 120 mg. Tanto la $C_{m\acute{a}x}$ como el AUC aumentaron ligeramente más que lo proporcional a la dosis (Tabla 5). La semivida terminal media ($t_{1/2}$) fue similar para todas las concentraciones de dosis del HYSINGLA ER que varía de 7 a 9 horas.

Tabla 5 Parámetros Farmacocinéticos Medios (DE) de Dosis Única de HYSINGLA ER

| Concentración de la Dosis (mg) | AUC _{inf} (ng•h/mL) | $C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL) | $T_{m\acute{a}x}^*$ (h) |
|--------------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 20 | 284 (128) | 14,6 (5,5) | 16 (6, 24) |
| 40 | 622 (252) | 33,9 (11,8) | 16 (6, 24) |
| 60 | 1009 (294) | 53,6 (15,4) | 14 (10, 30) |
| 80 | 1304 (375) | 69,1 (17,2) | 16 (10, 24) |
| 120 | 1787 (679) | 110 (44,1) | 14 (6, 30) |

En comparación con un producto de combinación de hidrocodona de liberación inmediata, HYSINGLA ER en la misma dosis diaria resulta en la biodisponibilidad similar, pero con concentraciones máximas menores en estado estacionario. (Figura 3).

Figura 3. Perfil Medio de Concentración Plasmática de Hidrocodona en Estado Estacionario



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Las concentraciones plasmáticas de hidrocodona en estado estacionario se confirmaron en el día 3 de la administración una vez al día de HYSINGLA ER. El grado de acumulación de la exposición sistémica fue 1,3 y 1,1 veces en cuanto a los valores de AUC y C_{máx} en estado estacionario. La semivida terminal media (t_{1/2}) en el estado estacionario fue de 7 horas. Los valores medianos de T_{máx} fueron de 14 horas (rango: 12 a 24 horas) tanto en el Día 1 como en el Día 5 después de la administración una vez al día de HYSINGLA ER durante cinco días. La fluctuación diaria en niveles plasmáticos máximos a mínimos de hidrocodona fue superior en las dosis de 80 mg y 120 mg de HYSINGLA ER en comparación con la dosis de 30 mg (Tabla 6).

Tabla 6 Parámetros Farmacocinéticos Medios (DE) de Hidrocodona en Estado Estacionario

| Régimen | ABC _{24,ss} (ng•h/mL) | C _{máx,ss} (ng/mL) | C _{mín,ss} (ng/mL) | %Fluctuación* |
|-------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------|
| HYSINGLA ER | | | | |
| 30 mg c24h | 443 (128) | 26,4 (7,4) | 16,7 (5,2) | 61 (6,4, 113) |
| 80 mg c24h | 1252 (352) | 82,6 (25,7) | 28,2 (12) | 105 (36.214) |
| 120 mg c24h | 1938 (729) | 135 (50) | 63,6 (29) | 97,9 (32, 250) |

* Media (mínima, máxima); Porcentaje de fluctuación en la concentración plasmática se deriva como $(C_{máx,ss} - C_{mín,ss}) * 100 / C_{media,ss}$.

Efecto de los Alimentos

Los valores de C_{máx} y AUC de los comprimidos de 120 mg de HYSINGLA ER fueron similares bajo condiciones bajas en grasas con relación a las condiciones de ayuno (17% y 9% más altos, respectivamente). C_{máx} fue mayor (54%) bajo condiciones ricas en grasa en relación a las condiciones de ayuno; sin embargo, el AUC de los comprimidos de 120 mg de HYSINGLA ER fue de solo el 20% más alto cuando se co-administró con una comida rica en grasas. HYSINGLA ER puede administrarse **con alimento**

Distribución

Después de la administración de HYSINGLA ER, el valor típico (adulto de 70 kg) del volumen aparente de distribución (V/F) es de 402 L, lo cual sugiere distribución tisular extensa. El grado de unión in vivo de hidrocodona a las proteínas plasmáticas humanas fue mínimo con un % medio de unión al 36%.

Eliminación

Metabolismo

La hidrocodona exhibe un patrón complejo de metabolismo, incluido N-desmetilación, O-desmetilación y reducción de 6-ceto para metabolitos correspondientes 6- α - y 6- β -hidroxi. La N-desmetilación mediada por CYP3A4 para inactivar la norhidrocodona es la principal vía

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

metabólica de hidrocodona con una menor contribución del CYP2B6 y CYP2C19. El metabolito menor hidromorfona (<3% de la hidrocodona matriz circulante) se formó principalmente por O-desmetilación mediada por CYP2D6 con una menor contribución del CYP2B6 y CYP2C19. La hidromorfona puede contribuir para el efecto analgésico total de la hidrocodona.

Excreción

La hidrocodona y sus metabolitos se eliminan principalmente por excreción renal. El porcentaje de la dosis administrada excretada sin cambios como hidrocodona en la orina fue del 6,5% en sujetos con función renal normal, y el 5,0%, 4,8% y 2,3% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. La depuración renal (CLr) de hidrocodona en sujetos sanos fue pequeña (5,3 L/h) en comparación con la depuración oral aparente (CL/F, 83 L/h); lo cual sugiere que la depuración no renal es la principal vía de eliminación. El noventa y nueve por ciento de la dosis administrada se eliminará dentro de 72 horas. La semivida terminal media (t_{1/2}) fue similar para todas las concentraciones de dosis del HYSINGLA ER que varía de aproximadamente 7 a 9 horas en todos los rangos de dosis.

Poblaciones Específicas**Pacientes de Edad Avanzada (≥ 65 años)**

Después de la administración de 40 mg de HYSINGLA ER, la farmacocinética de hidrocodona en sujetos con edad avanzada sanos (65 a 77 años) son similares a la farmacocinética en sujetos más jóvenes sanos (20 a 45 años). No hubo ningún aumento clínicamente significativo en los valores de C_{máx} (16%) y AUC (15%) de hidrocodona en personas con edad avanzada en comparación con los sujetos adultos más jóvenes [consultar Uso en Poblaciones Específicas (8.5)].

Sexo

La exposición sistémica de hidrocodona (C_{máx} y AUC) fue similar entre hombres y mujeres.

Insuficiencia Hepática

Después de una dosis única de 20 mg de HYSINGLA ER en los sujetos (8 cada uno) con función hepática normal, insuficiencia hepática leve, moderada o grave en base a las clasificaciones de Child-Pugh, los valores medios de C_{máx} de hidrocodona fueron de 16, 15, 17 y 18 ng/mL, respectivamente. Los valores medios de AUC de hidrocodona fueron de 342, 310, 390, y 415 ng.hr/mL para sujetos con función hepática normal, insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente. Los valores medios geométricos de C_{máx} de hidrocodona fueron del -6%, 5% y 5% y los valores de AUC fueron del -14%, 13% y 4% en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal.

La unión media in vivo a proteínas plasmáticas de hidrocodona en todos los grupos fue similar, que varía del 33% al 37% [consultar Uso en Poblaciones Específicas (8.6)].

Insuficiencia renal

Después de una dosis única de 60 mg de HYSINGLA ER en sujetos (8 cada uno) con función renal normal, insuficiencia hepática leve, moderada o grave en base a los criterios de Cockcroft-Gault y pacientes con enfermedad renal en fase terminal (con diálisis), los valores

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

medios de $C_{m\acute{a}x}$ de hidrocodona fueron de 40, 50, 51, 46, y 38 ng/mL, respectivamente. Los valores medios de AUC de hidrocodona fueron de 754, 942, 1222, 1220, y 932 ng.hr/mL para sujetos con función renal normal, insuficiencia renal leve, moderada o grave y ERT con diálisis, respectivamente. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de hidrocodona fueron del 14%, 23%, 11% y -13% y los valores de AUC fueron del 13%, 61%, 57% y 4% más alto en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave o enfermedad renal en fase terminal con diálisis, respectivamente [consultar Uso en Poblaciones Especiales (8.7)].

Estudios de Interacciones Farmacológicas**CYP3A4**

La coadministración de HYSINGLA ER (dosis única de 20 mg) y el inhibidor del CYP3A4 ketoconazol (200 mg 2x/día durante 6 días) aumentaron los valores medios de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ de hidrocodona al 135% y al 78%, respectivamente [consultar Advertencias y Precauciones (5.11) e Interacciones Farmacológicas (7.1)].

CYP2D6

El intervalo de confianza (IC) del 90% de las medias geométricas para los valores de AUC_{inf} (98 a 115%), AUC_t (98 a 115%) y $C_{m\acute{a}x}$ (93 a 121%) de hidrocodona estaban dentro del rango del 80 al 125% cuando se coadministra una dosis única de 20 mg de HYSINGLA ER con el inhibidor del CYP2D6 paroxetina (tratamiento de 20 mg cada mañana durante 12 días). No se observaron diferencias en la exposición sistémica de hidrocodona en la presencia de paroxetina.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad****Carcinogénesis**

La hidrocodona se evaluó en cuanto al potencial carcinogénico en ratas y ratones.

En un bioensayo de dos años en ratas, las dosis de hasta 25 mg/kg en machos y hembras se administraron por vía oral y no se observaron neoplasias relacionadas con el tratamiento (exposición es equivalente a 0,2 veces la dosis humana de hidrocodona de 120 mg/día basada en comparaciones de exposición de AUC). En un bioensayo de dos años en ratones, las dosis de hasta 200 mg/kg en machos y 100 mg/kg en hembras se administraron por vía oral y no se observaron neoplasias relacionadas con el tratamiento (exposición es equivalente a 3,5 veces y 3,0 veces, respectivamente, la dosis humana de hidrocodona de 120 mg/día basada en comparaciones de exposición de AUC).

Mutagénesis

La hidrocodona fue genotóxica en el ensayo de linfoma de ratón en la presencia de la activación metabólica de rata S9, pero no en la ausencia de la activación metabólica de rata. Sin embargo, la hidrocodona no fue genotóxica en el ensayo de linfoma de ratón con o sin

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

activación metabólica de S9 humano. No hubo evidencia de potencial genotóxico con hidrocodona en un ensayo de mutación inversa en bacterias in vitro con Salmonella typhimurium y Escherichia coli con o sin activación metabólica o en una prueba de micronúcleos en médula ósea de ratón in vivo, con o sin activación metabólica.

Deterioro de la Fertilidad

No se observó efecto sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo general con la administración oral de hidrocodona a ratas machos y hembras a dosis de hasta 25 mg/kg/día (aproximadamente 0,06 veces y 0,08 veces, respectivamente, la dosis humana de hidrocodona de 120 mg/día basada en comparaciones de exposición de AUC).

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de HYSINGLA ER se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de 12 semanas, tanto en pacientes tratados con opioides como pacientes no tratados anteriormente con opioides con dolor lumbar crónico moderado a grave.

14.1 Estudio del Dolor Lumbar Crónico Moderado a Grave

Un total de 905 pacientes con dolor lumbar crónico (tratados con opioides y no tratados anteriormente con opioides) que no respondieron a la terapia analgésica entraron en un periodo abierto de conversión y titulación de dosis durante hasta 45 días con HYSINGLA ER. Los pacientes fueron tratados una vez al día con HYSINGLA ER (20 a 120 mg). Los pacientes suspendieron los analgésicos opioides anteriores y/o analgésicos no opioides antes de iniciar el tratamiento con HYSINGLA ER. Se permitió el uso opcional de medicación de rescate (5 mg de oxicodona de liberación inmediata) hasta 2 dosis (2 comprimidos) durante el período de titulación de dosis. Para dolor inadecuadamente controlado, se permitió que la dosis de HYSINGLA ER aumente una vez cada 3-5 días hasta identificar una dosis estabilizada y tolerable. Durante el período de titulación de dosis, el 65% de los pacientes lograron una dosis estable de HYSINGLA ER y entraron en el periodo doble ciego de tratamiento. Los sujetos restantes discontinuaron el periodo de titulación de la dosis por las siguientes razones: eventos adversos (10%); falta de efecto terapéutico (5%); desviación confirmada o sospechosa (3%); elección del sujeto (5%); pérdida de seguimiento (2%); razones administrativas (2%); y no logro de una reducción definida por el protocolo en la puntuación de dolor (7%).

Después del período de titulación de dosis, 588 pacientes (65%) se han aleatorizado en una proporción de 1: 1 en un periodo doble ciego de tratamiento de 12 semanas con su dosis estabilizada fija de HYSINGLA ER (o placebo correspondiente). Estos pacientes cumplieron con los criterios de aleatorización del estudio para analgesia adecuada (reducción del dolor de al menos 2 puntos para una puntuación de 4 o menos en una escala de clasificación numérica de 0-10) y tolerabilidad aceptable de HYSINGLA ER. Los pacientes aleatorizados para el placebo recibieron una reducción gradual ciega de HYSINGLA ER de acuerdo con un programa de reducción gradual preespecificada, 3 días en cada dosis decreciente (reducida al 25-50% de la dosis anterior). Los pacientes se les permitieron utilizar la medicación de rescate (5 mg de oxicodona de liberación inmediata) hasta 6 dosis (6 comprimidos) por día, dependiendo de su dosis aleatorizada de HYSINGLA ER. Durante el periodo doble ciego, 229 pacientes tratados

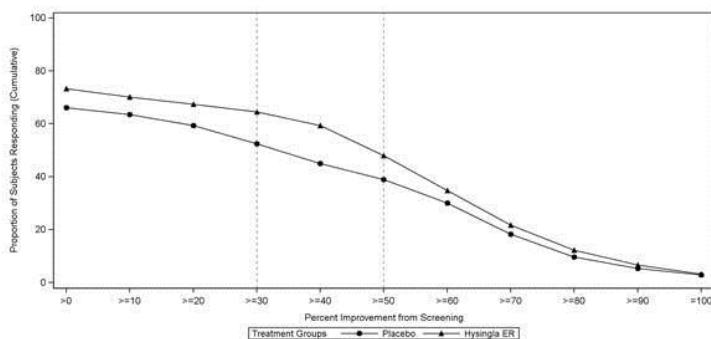
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

(77%) concluyeron el tratamiento de 12 semanas con HYSINGLA ER y 210 pacientes (72%) concluyeron en el placebo. En general, el 10% de los pacientes discontinuaron debido a la falta de efecto terapéutico (el 5% en pacientes en tratamiento con HYSINGLA y el 15% en pacientes en el placebo); 5% de los pacientes discontinuaron debido a los eventos adversos (6% en pacientes tratados con HYSINGLA ER y 3% en pacientes en el placebo).

HYSINGLA ER proporcionó mayor analgesia en comparación con el placebo. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones medias semanales de dolor en la Semana 12 entre los dos grupos.

El porcentaje de pacientes (**respondedores**) en cada grupo que demostró una mejoría en sus puntuaciones medias semanales de dolor en la Semana 12, en comparación con la selección se muestra en la Figura 4. El valor es acumulativo, de modo que los pacientes cuyo cambio desde la selección es, por ejemplo, el 30%, también se incluyen en cada nivel de mejoría inferior al 30%. Los pacientes que no concluyeron el estudio fueron clasificados como **no respondedores**. El tratamiento con HYSINGLA ER resultó en una mayor proporción de **respondedores**, definidos como pacientes con al menos el 30% y el 50% de mejoría, en comparación con el placebo.

Figura 4. Porcentaje de Mejoría en la Intensidad del Dolor



15. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos de liberación prolongada de HYSINGLA ER (bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona) de **20 mg** son comprimidos redondos, biconvexos, de color verde, con la inscripción "HYD 20" y se suministran en botellas de plástico **blanco** de cierre a prueba de niños

Los comprimidos de liberación prolongada de HYSINGLA ER (bitartrato **hemipentahidrato** de hidrocodona) de **30 mg** son comprimidos redondos, biconvexos, de color amarillo, con la inscripción "HYD 30" y se suministran en botellas de plástico **blanco**, de cierre a prueba de niños

16. DATOS FARMACÉUTICOS

16.1 Incompatibilidades

No aplica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

16.2 Periodo de validez

3 años

16.3 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a temperatura inferior a **25°C**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

16.4 Naturaleza y contenido del envase

Caja de **X** comprimidos

ELABORADO/ACONDICIONADO POR:

Según lo autorizado en la resolución de registro

Chile

Venta bajo receta cheque en Establecimientos tipo A

Importado por Alpes Chemie S.A.
Av. Isidora Goyenechea 3162
Of. 803 – Las Condes – Santiago

Distribuido por:
Droguería de Laboratorios Euromed Chile S.A.
Caupolicán 9291 Bodegas D.E y F Quilicura
Santiago - Chile

Reg. San.:

Más información en www.ispch.cl

Perú:

Venta bajo receta medica
Importado y Distribuido por: REPRESENTACIONES DECO S.A.C.
Jr. Alfred Rosenblat N° 145 Urb. Huertos de San Antonio
Santiago de Surco,
Lima - Perú
Reg. San.:

RF838809/16

Reg. I.S.P. N°F-23531/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
HYSINGLA ER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 20 mg

Fecha de la última revisión: Ago/2016