

(11) Número de Publicação: **PT 1855657 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/28 (2011.01) **A61K 31/485** (2011.01)
A61P 25/04 (2011.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2006.02.28	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 2, AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653 LUXEMBOURG	LU
(30) Prioridade(s): 2005.02.28 EP 05004377		
(43) Data de publicação do pedido: 2007.11.21	(72) Inventor(es): PETRA LEYENDECKER MICHAEL HOPP KEVIN SMITH	DE DE GB
(45) Data e BPI da concessão: 2011.07.27 208/2011	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **FORMA FARMACÊUTICA CONTENDO OXICODONA E NALOXONA**

(57) Resumo:

CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA ζ CURVAS DE TEMPO PARA A OXICODONA AO LONGO DO TEMPO POR TRATAMENTO ζ ANÁLISE COMPLETA DA POPULAÇÃO PARA FARMACOCINÉTICA. ANALGÉSICA. CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA (NG/ML) TEMPO (HORAS) A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO UMA FORMA FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OXICODONA E NALOXONA QUE É CARACTERIZADA POR PARÂMETROS ESPECÍFICOS IN VIVO TAIS COMO OS VALORES TMAX, CMAX, ASCT, CLASSIFICAÇÃO MÉDIA DA FUNÇÃO INTESTINAL E/OU DURAÇÃO DA EFICÁCIA ANALGÉSICA.

DESCRIÇÃO

FORMA FARMACÊUTICA CONTENDO OXICODONA E NALOXONA

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O tratamento de dor grave resultante de doenças tais como câncer, reumatismo e artrite é central no tratamento destas doenças. A extensão da dor sentida por doentes com tumores compreende dor do perióstio e do próprio osso, assim como dor visceral e dor nos tecidos moles. Todas estas formas de dor tornam intolerável a rotina diária destes doentes e, frequentemente, conduzem a estados depressivos. Um tratamento bem sucedido da dor resultando numa melhoria duradoura da qualidade de vida para os doentes é, portanto, igualmente importante para o sucesso de um tratamento abrangente, como é o tratamento das causas reais da doença.

Tendo em consideração a importância de um tratamento da dor bem sucedido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu um modelo em 4 etapas para o tratamento de doentes com dor resultante de tumor. Este modelo provou ser efectivo na prática da rotina diária e pode ser estendido a doentes que sofrem de dor crónica ou formas de dor resultantes de doenças diferentes do cancro. Consoante a intensidade, o tipo e a localização da dor, distinguem-se quatro etapas durante este tratamento, sendo indicada cada

etapa seguinte, se o efeito do agente de alívio da dor usado até então não se mostrar mais eficiente (Ebell, H. J.; Bayer A. (Ed.): Die Schmerzbehandlung von Tumorkranken, Thieme 1994 (Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Band 3) e Zech, D.; Grond, S.; Lynch, J.; Hertel, D.; Lehmann, K.: Validation of World Health Organisation Guidelines for Cancer Pain Relief: a 10-year prospective study, Pain (1995), 63, 65-76).

De acordo com este modelo de 4 etapas, da OMS, os analgésicos opióides têm um papel central no tratamento da dor. O grupo de analgésicos opióides compreende também, além de morfina (que representa o protótipo destes agentes farmacologicamente activos), oxicodona, hidromorfona, nicomorfina, di-hidrocodeína, diamorfina, papavereto, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina e os seus derivados; metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol e hidrocodona. A classificação ATCC (Classificação Química Terapêutica Anatómica) da OMS indica se o agente farmacologicamente activo é um analgésico opióide ou não. O efeito de alívio pronunciado da dor, resultante de analgésicos opióides, é devido à imitação do efeito de substâncias endógenas que actuam como a morfina ("opióides endógenos"), cuja função fisiológica é controlar a recepção e o processamento do estímulo da dor.

Os opióides reprimem a propagação do estímulo da dor. Além da inibição imediata da transdução do sinal de excitação neuronal na espinal medula causada por opióides, uma activação desses tractos nervosos, projectando-se do tronco cerebral para a espinal medula, também desempenha um papel. Esta activação resulta numa inibição da propagação da dor na espinal medula. Além disso, os opióides limitam a recepção da dor pelo tálamo e, afectando o sistema límbico, influenciam a avaliação efectiva da dor.

Os receptores de opióide encontram-se em diferentes locais no corpo. Os receptores do intestino e do cérebro são de especial importância para o tratamento da dor por opióides, especialmente porque a sua ocupação resulta em diferentes efeitos colaterais.

Os analgésicos opióides são considerados agonistas potentes se se ligarem, com alta afinidade, a receptores de opióides e induzem uma inibição potente da recepção da dor. As substâncias que também se ligam, com alta afinidade, a receptores de opióides, mas que não causam uma redução da recepção da dor e que, portanto, contrabalançam os agonistas de opióides, são designados como antagonistas. Consoante o comportamento da ligação e a actividade induzida, os opióides podem ser classificados como agonistas puros, agonistas/antagonistas em mistura e antagonistas puros. Os antagonistas puros compreendem, por exemplo, naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxonazina, metilnaltrexona, cetilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6- β -naloxol e 6- β -naltrexol (Forth W.; Henschler, D.; Rummel W.; Starke, K.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Auflage, 1996, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford).

Devido à sua boa eficiência analgésica, os compostos tais como oxicodona, tilidina, buprenorfina e pentazocina, foram usados sob a forma de medicamentos para o tratamento da dor. Ficou provado que medicamentos tais como Oxygesic®, que tem oxicodona como o composto activo analgésico e Valoron®, que tem tilidina como o composto activo analgésico, são valiosos para o tratamento da dor.

Contudo, o uso de analgésicos opióides para o tratamento da dor pode ser acompanhado por efeitos colaterais indesejados. Por exemplo, o uso de analgésicos opióides por períodos prolongados pode conduzir à dependência psicológica e física.

Especialmente a dependência física de doentes que sofrem de dor sob a acção de analgésicos opióides pode conduzir ao desenvolvimento de tolerância, significando que, mediante ingestão prolongada, doses do agente de alívio da dor, aumentadas de forma crescente, têm que ser tomadas pelo doente para causar alívio da dor. O efeito euforogénico de analgésicos opióides pode conduzir ao uso abusivo de medicamentos para alívio da dor. O uso abusivo de medicamentos e a dependência psicológica são conhecidos, especialmente entre adolescentes. Contudo, os analgésicos opióides são legitimamente usados para fins medicinais e a medicina não pode prescindir deles.

Além das desvantagens mencionadas, o uso de analgésicos opióides potentes para o tratamento da dor também conduz, frequentemente, a efeitos colaterais indesejáveis, tais como obstipação, insuficiência respiratória, mal estar e sedação. Menos frequentemente, observa-se urgência ou incapacidade para urinar.

Têm sido feitas diferentes tentativas para compensar os processos de habituação e outros efeitos colaterais que ocorrem durante a tratamento da dor. Isto pode ser feito, por exemplo, por métodos de tratamento tradicionais. No caso de dependência do medicamento, pode-se usar um tratamento de supressão do medicamento e, no caso de obstipação, isto pode ser feito pela administração de laxantes.

Outras tentativas têm por fim minimizar o potencial para criar dependência e habituação de uso de analgésicos opióides, assim como os seus outros efeitos colaterais, por meio da administração de antagonistas que contrabalançam o analgésico opióide. Estes antagonistas podem ser naltrexona ou naloxona.

Tem havido numerosas propostas e sugestões sobre a aplicação dos compostos activos mencionados antes que poderiam ser usados para evitar a dependência e o desenvolvimento da habituação ou mesmo vício.

A patente norte-americana N^o 3.773.955 e a patente norte-americana N^o 3.966.940 sugeriram a formulação de analgésicos em combinação com naloxona, com o objetivo de prevenir os efeitos promotores de dependência tais como euforia e similares, mediante a administração parentérica. A prevenção de efeitos colaterais tais como obstipação não foi considerada.

Para limitar o abuso parentérico de formas de administração oral, a patente norte-americana N^o 4.457.933 sugere o uso de uma combinação de morfina com naloxona em intervalos definidos. A prevenção de efeitos colaterais tais como obstipação também não foi mencionada nesta patente.

A patente norte-americana N^o 4.582.835 descreve, novamente, de modo a evitar o uso abusivo, uma preparação compreendendo uma combinação de buprenorfina e naloxona a ser administrada por via parentérica ou sublingual.

A patente europeia 0 352 361 A1 tem por objecto o tratamento de obstipação durante tratamento da dor pela

aplicação oral de um analgésico opióide e de um antagonista. Evitar o uso abusivo do analgésico opióide não é um assunto deste pedido de patente.

A patente alemã DE 43 25 465 A1 também se refere ao tratamento de obstipação durante tratamento da dor usando uma preparação que compreende um analgésico opióide e um antagonista. De acordo com esta memória descritiva, o antagonista, que pode ser naloxona, pode estar presente em quantidades mais elevadas que o analgésico opióide, que é preferivelmente morfina. A prevenção do uso abusivo do analgésico opióide não é um assunto do pedido de patente DE 43 25 465 A1.

De modo a evitar o uso abusivo de medicamentos para dor, foram introduzidas no mercado preparações que podem ser tomadas oralmente e compreendem um analgésico opióide e o antagonista de opióide, naloxona. O medicamento Talwin®, da Windrop/Sterling, compreende pentazocina e naloxona. O medicamento Valoron®, da Gödeke, compreende uma combinação de tilidina e naloxona.

Além do efeito analgésico potente, a redução de potencial para criar dependência e a prevenção de efeitos colaterais, os medicamentos adequados para um tratamento bem sucedido da dor deveriam possuir características adicionais.

Geralmente, medicamentos têm que ser formulados de uma maneira que os compostos activos sejam estáveis por períodos tão longos quanto possível em condições padrão de armazenagem. Os medicamentos devem também ser formulados de modo que os perfis de libertação pretendidos, dos compostos

activos, não sejam alterados mediante armazenagem por longos períodos.

Os medicamentos adequados para o tratamento da dor devem conter os compostos activos em quantidades tais ou devem ser formulados de maneira tal que devam ser tomados pelos doentes apenas a intervalos longos. Quanto mais fácil for o esquema de aplicação para um agente de alívio da dor e quanto mais claro for para o doente a razão e a frequência com que deve ingerir o comprimido, mais precisamente ele cumprirá as indicações do médico. A necessidade de tomar o agente de alívio de dor apenas de forma não frequente resultará no desejo aumentado do doente para tomar o agente de alívio de dor (anuência).

O medicamento Oxygesic® é uma preparação da qual se liberta, de uma maneira sustentada, o analgésico opióide oxicodona. Oxygesic® não contém antagonistas de opióides.

De acordo com a EP 0 352 361 A1, nem o analgésico opióide nem o antagonista são formulados para serem libertados de maneira sustentada. Consequentemente, o período de tempo durante o qual estas preparações são efectivas é limitado e as preparações devem ser tomadas várias vezes ao dia. A adesão desejada do doente não é atingida. A EP 0 352 361 A1 também não apresenta as vantagens de formulações de preparações que são caracterizadas por um tempo estável e uma libertação independente dos compostos activos. A estabilidade durante armazenagem destas preparações não é considerada nesta memória descritiva.

A DE 43 25 465 A1 tem por objecto formulações de acordo com as quais a obstipação, que ocorre durante o tratamento

da dor, é prevenida pela libertação sustentada do agonista de opióide, enquanto o antagonista, que está presente em excesso, não é libertado de maneira sustentada. Devido ao elevado efeito da primeira passagem da naloxona, utilizaram-se quantidades relativamente grandes deste composto. Contudo, a DE 43 25 465 A1 não descreve preparações, que são caracterizadas por uma libertação estável ao longo do tempo e independente dos compostos activos. Também não se descreve a estabilidade na armazenagem destas preparações.

Sob a marca registada Valoron®, está comercializado um agente de alívio de dor, que compreende uma combinação de tilidina e naloxona. De acordo com a literatura do produto, utiliza-se uma formulação a partir da qual ambos os compostos activos são libertados de uma maneira sustentada. A matriz usada compreende uma quantidade significativa de um material que aumenta de volume na água, que é HPMC (hidroxipropil-metilcelulose). Contudo, esta formulação, dada a proporção de massa idêntica, mas quantidades absolutas diferentes de tilidina e naloxona, mostra perfis de libertação diferentes. As taxas de libertação do agonista e do antagonista não são independentes entre si. Consequentemente, é necessário que o médico faça muitas experiências de titulação para cada doente, se for necessário fazer um aumento da dosagem, mesmo que a proporção, em massa, de tilidina:naloxona não seja alterada, visto que não pode ser pressuposto que os perfis de libertação de ambos os componentes permaneçam constantes. O intervalo de quantidades adequadas, sob o ponto de vista terapêutico, do analgésico é, portanto, limitado.

A patente WO 03/084520 descreve uma preparação farmacêutica, estável quando armazenada, compreendendo oxicodona e naloxona para uso em tratamento da dor, com os compostos activos a serem libertados a partir da preparação, de uma maneira sustentada, invariável e independente.

Existe uma necessidade de formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona caracterizadas por parâmetros *in vivo* que proporcionem um efeito analgésico rápido e duradouro ao mesmo tempo que previnem e/ou tratam efeitos colaterais durante o tratamento da dor e, também previnem ou reduzem o uso abusivo de fármacos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

No contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que proporciona um efeito analgésico rápido e, simultaneamente, é adequada para um tratamento crónico de manutenção.

No contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que é adequada para a prevenção e/ou o tratamento de efeitos colaterais durante o tratamento da dor, tais como síndromes de disfunção intestinal por opióide, tal como obstipação, sem redução substancial do efeito analgésico da oxicodona.

No contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que é adequada para prevenir efeitos de habituação e/ou promoção de dependência durante o tratamento da dor, sem reduzir substancialmente o efeito analgésico da oxicodona.

No contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que é adequada para impedir o uso abusivo da preparação, por exemplo, por dependentes químicos de drogas.

No contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica para o tratamento da dor que, além da alta actividade analgésica, é caracterizada por reduzir o potencial de abuso e reduzir os efeitos colaterais, sendo a referida forma farmacêutica também caracterizada pela frequência reduzida de administração, dessa maneira garantindo uma maior adesão do doente, assim como facilitando a adaptação individual da dosagem a cada doente.

No contexto da presente invenção descreve-se uma formulação de oxicodona e naloxona que pode também ser usada para titular um doente que esteja a receber tratamento com oxicodona e, simultaneamente, é adequada para o tratamento crónico de manutenção, após a titulação do doente.

No contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que não evoca sintomas de supressão de opióide clinicamente significativos em doentes ou em indivíduos humanos saudáveis.

No contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que evoca sintomas de privação de opióides em indivíduos dependentes de opióides e viciados em opióide, se, por exemplo, administrados intravenosamente ou por via nasal.

Constitui um objecto da presente invenção providenciar uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que reduza a ingestão de laxantes.

Adicionalmente, constitui um objecto da presente invenção providenciar uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que seja aceitável em termos da ocorrência de efeitos adversos provocados pela naloxona, tal como diarreia.

Adicionalmente, constitui um objecto da presente invenção providenciar uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que, durante o estado estável, proporcione uma redução na intensidade de eventos adversos típicos provocados por opióides, mas sem aumento substancial da gravidade de eventos adversos típicos provocados pela naloxona.

Adicionalmente, no contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que mostre boa eficácia e tolerabilidade.

Adicionalmente, no contexto da presente invenção descreve-se uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que não apresenta um efeito clinicamente relevante provocado por alimentos, após a ingestão de uma refeição com alto teor de gordura, com relação a parâmetros farmacocinéticos tais como ASC, t_{max} e c_{max} .

Adicionalmente, constitui um objecto da presente invenção providenciar uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona que possa ser usada em doentes ou em indivíduos em quantidades que não seriam indicadas se a oxicodona fosse administrada sem naloxona.

A combinação característica das reivindicações independentes serve para atingir os objectivos mencionados antes e objectivos adicionais que podem ser deduzidos da descrição da presente invenção que se segue. As modalidades preferidas da presente invenção são definidas nas reivindicações em anexo. A presente invenção tem assim por objecto uma forma farmacêutica tal como definida na reivindicação 1.

No contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica, a qual compreende oxicodona e naloxona e providencia um t_{max} médio para a oxicodona de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas ou de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas, após administração no estado estável ou de uma dose única a doentes humanos ou a indivíduos humanos saudáveis. Numa modalidade preferida, a forma farmacêutica providencia um t_{max} médio de 3 horas, 3,5 horas ou 4,0 horas para a oxicodona após uma dose única ou a administração em estado estável a indivíduos humanos saudáveis ou a doentes humanos. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção, em peso, de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especificamente preferido administrar estas preparações de 2:1 até a uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e mais preferivelmente aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira

sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos por um álcool gordo.

Num contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica que compreende oxicodona e naloxona e providencia uma melhoria da função intestinal durante o tratamento da dor, em especial se comparada com a administração de oxicodona isoladamente. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações de 2:1 até a uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

No contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica que compreende oxicodona e naloxona e providencia um efeito analgésico durante pelo menos aproximadamente 12 horas ou durante pelo menos aproximadamente 24 horas após a administração num estado estável ou de uma dose única a doentes humanos ou a indivíduos humanos saudáveis. Numa modalidade preferida,

estas formas farmacêuticas compreendem oxycodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são, preferivelmente, administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxycodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações de 2:1 até a uma quantidade de 40 mg de oxycodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxycodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxycodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

No contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica que compreende oxycodona e naloxona e providencia um valor ASCT médio para a oxycodona de aproximadamente 100 ng.h/mL até aproximadamente 600 ng.h/mL, ou de aproximadamente 300 ng.h/mL até aproximadamente 580 ng.h/mL ou de aproximadamente 400 ng.h/mL até aproximadamente 550 ng.h/mL ou de aproximadamente 450 ng.h/mL até aproximadamente 510 ng.h/mL após administração, em estado estável ou de uma dose única a doentes humanos ou indivíduos a humanos saudáveis. Numa modalidade, estes valores são obtidos se as potências de dosagem de 10 mg, 20 mg ou até 40 mg de oxycodona são administradas tanto como uma dose única ou durante o estado estável. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxycodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de

80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações de 2:1 até a uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e mais preferivelmente aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

No contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica que compreende oxicodona e naloxona e que providencia um C_{max} médio para a oxicodona de aproximadamente 5 ng/mL até aproximadamente 50 ng/mL ou de aproximadamente 20 ng/mL até aproximadamente 40 ng/mL ou de aproximadamente 30 ng/mL ou de aproximadamente 35 ng/mL após administração no estado estável ou de uma dose única a doentes humanos ou a indivíduos humanos saudáveis. Numa modalidade, estes valores são obtidos se as potências de dosagem de 10 mg, 20 mg ou até 40 mg de oxicodona são administrados tanto como uma dose única quanto durante estado estável. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especificamente preferido administrar estas preparações de 2:1 até uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e mais preferivelmente aproximadamente 40 mg de

oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma forma sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e de pelo menos um álcool gordo.

No contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica que compreende oxicodona e naloxona e, preferivelmente ou alternativamente, em termos de eficácia, é classificada como boa ou muito boa por mais de 50 % dos doentes e, preferivelmente, por mais de 70 % dos doentes.

No contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica que compreende oxicodona e naloxona e, preferivelmente ou alternativamente, em termos de tolerância, é classificada como boa ou muito boa por mais de 60 % dos doentes e preferivelmente por mais de 70 % ou ainda 80 % dos doentes.

Num aspecto da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica que compreende oxicodona e naloxona e que providencia uma redução dos dias com ingestão de laxantes de pelo menos 10 %, preferivelmente em pelo menos 20 %, mais preferivelmente em pelo menos 25 % e ainda mais preferivelmente em pelo menos 30 %. Algumas formas farmacêuticas da presente invenção permitem mesmo uma redução de pelo menos 35 % ou de pelo menos 40 %.

No contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica que compreende oxicodona e naloxona e, preferivelmente ou alternativamente, é clinicamente aceitável em termos de eventos adversos.

Num aspecto da presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica que compreende oxicodona e naloxona e, preferivelmente ou alternativamente, providencia uma redução na gravidade de eventos adversos típicos provocados por opióides e um aumento, porém não substancial, da gravidade de eventos adversos típicos da naloxona.

No contexto da presente invenção, descrevem-se formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona que preferivelmente ou alternativamente, não exibem efeitos substanciais provocados por alimentos.

No contexto da presente invenção descrevem-se preparações de formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona que precipitam sintomas de privação em humanos dependentes de opióides, preferivelmente se as preparações forem administradas intravenosamente ou por via nasal. Neste contexto, as formas farmacêuticas desencadeiam efeitos de supressão mais duradouros do que a naloxona isoladamente. Numa modalidade preferida, as formas farmacêuticas anteriores compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações de 2:1 até uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e mais preferivelmente de aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita

às suas características de liberação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

No contexto da presente invenção descreve-se um processo para o tratamento da dor moderada a grave num doente, através da administração de uma forma farmacêutica de acordo com a presente invenção. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações de 2:1 até uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta o agente activo de uma forma sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de liberação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

De acordo com a presente invenção, providencia-se uma forma farmacêutica de liberação sustentada para o tratamento de dor moderada a grave e síndromas de disfunção intestinal por opióide, nomeadamente obstipação, e eventos adversos provocados por naloxona tais como diarreia por meio da administração de uma forma farmacêutica de acordo com a presente invenção. Essas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1.

Estas formas farmacêuticas compreendem 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. Preferivelmente, a forma farmacêutica liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

No contexto da presente invenção descreve-se um processo de tratamento de dor moderada a grave num doente, ao mesmo tempo que se previne ou reduz o abuso pela administração de uma forma farmacêutica de acordo com a presente invenção. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade de aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações, a 2:1, até a uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e mais preferivelmente aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica pode libertar os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

No contexto da presente invenção descreve-se um processo de tratamento de dor moderada a grave num doente, enquanto se garante a tolerabilidade e previne ou reduz o

abuso e efeitos colaterais tais como síndromes de disfunção intestinal por opióide, por exemplo, obstipação, diarreia, etc., por administração de uma forma farmacêutica de acordo com a presente invenção. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxycodona e naloxona numa proporção, em peso, de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxycodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações, a 2:1, até a uma quantidade de 40 mg de oxycodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxycodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxycodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, providencia-se um processo de tratamento de dor moderada a grave, no qual, durante o estado estável, é reduzida a gravidade dos eventos adversos típicos provocados por opióides, enquanto não aumentam e permanecem praticamente iguais os eventos adversos típicos provocados por naloxona.

No contexto da presente invenção, providencia-se um processo de tratamento de dor moderada a grave, em grupos de doentes, no qual podem ser administradas quantidades de oxycodona que seriam proibitivas se a naloxona não estivesse presente. Numa modalidade, estes processos são

usados para tratar dor de moderada a intensa em doentes nunca tratados com opióides ou em doentes idosos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra um formulário em papel para a avaliação do índice de função intestinal (BF13) que é adequado para ser usado num processo para avaliação da função intestinal.

A figura 2 mostra um medidor circular do índice de função intestinal (BFI3) que é adequado para uso num processo para a avaliação da função intestinal.

As figuras 3 e 4 mostram as características demográficas do grupo de doentes que foi analisado no exemplo 1.

A figura 5 mostra um projecto de estudo esquematizado para o estudo clínico do exemplo 1.

As figuras 6 a 8 são tabelas resumindo os valores para função intestinal média em cada visita do estudo por proporção de dose, por dose absoluta de naloxona e por dose absoluta de naloxona dada a mesma proporção de dose de oxicodona/naloxona na população ITT, de acordo com o exemplo 1.

A figura 9 é uma tabela que resume o teste para diferenças de cada dose de naloxona em relação a placebo, de acordo com o exemplo 1.

A figura 10 mostra um gráfico de superfície de todo o intervalo da dose investigado com base nas estimativas

RSREG dos parâmetros do modelo de acordo com o exemplo 1.

A figura 11 mostra um gráfico de contorno da função intestinal com uma granulação de 10, de acordo com o exemplo 1.

As figuras 12 a 15 mostram os resultados da avaliação global das preparações ensaiadas no exemplo 1.

As figuras 16 e 17 mostram os resultados de ingestão de laxante durante os estudos clínicos descritos no exemplo 1.

As figuras 18 a 21 mostram os resultados para eventos adversos conforme observado nos ensaios clínicos do exemplo 1.

As figuras 22 a 28 mostram curvas de concentração média no plasma observada, em função do tempo, para oxicodona, naloxona-3-glicurónido, naloxona, noroxicodona, oxi-morfona, noroximorfona e 6- β -naloxol, de acordo com o exemplo 2.

A figura 29 ilustra o projecto de estudo dos estudos clínicos do exemplo 3.

As figuras 30 a 37 mostram os resultados dos parâmetros farmacocinéticos de oxicodona, naloxona-3-glicurónido e naloxona, conforme observado nos ensaios clínicos do exemplo 3.

A figura 38 ilustra o projecto do estudo dos ensaios clínicos do exemplo 4.

As figuras 39 e 40 ilustram o modelo de dor experimental e os parâmetros medidos no exemplo 4.

As figuras 41 a 43 mostram os resultados para potenciais evocados relacionados com a dor e dor tónica média, conforme medido no exemplo 4.

As figuras 44 e 45 mostram a determinação dos parâmetros farmacocinéticos e uma curva de resposta à dosagem para oxycodona i.v. em ratos do exemplo 5.

As figuras 46 a 48 mostram os resultados para a ocorrência de sintomas de supressão no exemplo 5.

As figuras 49 a 52 mostram a pontuação acumulada para eventos adversos típicos provocados por opióides e ocorrências adversas típicas provocadas por naloxona, conforme determinada na experiência 1.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A oxycodona é um analgésico opióide que foi introduzido no mercado alemão como uma formulação de libertação controlada (Oxygesic®) em 1998. A sua indicação é para dor grave a muito grave, de origem maligna ou não maligna. Contudo, tal como todos os opióides, a oxycodona tem um potencial para uso abusivo. A restrição mundial de fármacos narcóticos limita o uso de opióides na área médica e impede o tratamento da dor, com opióides potentes, de doentes com dores crónicas. De acordo com a presente invenção, o desenvolvimento de habituação e de dependência, assim como de obstipação e insuficiência respiratória, devem ser considerados como efeitos colaterais de agonistas de

opióides eficazes sob o ponto de vista analgésico, tal como oxicodona.

A naloxona é um antagonista de narcótico intravenoso, comercialmente disponível, que é indicado para o bloqueio de opióides administrados exogenamente. Actua em todos os sítios de receptores de opióides (μ , κ , e δ). Após a administração oral, a naloxona é rapidamente absorvida (dentro de 5-30 minutos), mas tem uma biodisponibilidade oral muito baixa de < 3 % devido a um extensivo metabolismo de primeira passagem. Em doses orais baixas, a naloxona não se torna sistemicamente disponível, mas age principalmente em receptores de opióide locais no tracto gastrintestinal.

Tal como descrito na presente invenção, a dor grave a moderada pode ser tratada pela administração de uma forma farmacêutica de oxicodona/naloxona de acordo com a presente invenção, enquanto previne e/ou trata efeitos colaterais durante o tratamento da dor, tais como síndromes de disfunção intestinal por opióide, tal como obstipação e/ou enquanto previne ou reduz o uso abusivo do medicamento. Em modalidades particulares, as formas farmacêuticas de acordo com a presente invenção eliminam a necessidade de titular primeiro o doente numa forma farmacêutica de oxicodona de libertação imediata, antes de mudar o doente para uma forma farmacêutica de libertação sustentada para um tratamento crónico.

A co-administração de oxicodona com naloxona, pela administração de formas farmacêuticas de acordo com a presente invenção, confere vantagens no que respeita a alguns efeitos colaterais do fármaco. Uma forma farmacêutica de oxicodona/naloxona, tal como descrita na presente invenção reduz a frequência e a intensidade de

síndromes de disfunção intestinal por opióide tal como obstipação, se comparado com a oxicodona isoladamente. Além do mais, uma forma farmacêutica de oxicodona/naloxonam, de acordo com a presente invenção, reduz o abuso oral, intranasal, e *i.v.* de oxicodona. Visto não se esperar que naloxona entre no cérebro, as formas farmacêuticas de acordo com a presente invenção não inibem a acção de alívio da dor da oxicodona. A quantidade de naloxona no produto combinado é preferivelmente suficientemente elevada para precipitar os efeitos de privação ou pelo menos sensações desagradáveis acentuadas.

Os gradientes de concentração ou as curvas plasmáticas do sangue podem ser descritos por parâmetros tais como C_{max} , t_{max} e ASC. Estes parâmetros são importantes na descrição das propriedades farmacocinéticas de uma formulação específica do fármaco.

O valor de C_{max} indica a concentração máxima dos agentes activos no plasma sanguíneo, isto é, oxicodona e/ou naloxona.

O valor t_{max} indica o ponto no tempo no qual o valor C_{max} é atingido. Por outras palavras, t_{max} é o momento, no tempo, em que se observa a concentração máxima no plasma. Normalmente, os gradientes de concentração sanguínea com o t_{max} tardio foram direccionados para formulações de libertação sustentada, porque foi presumido que apenas daquela maneira se podia garantir um efeito prolongado. Contudo, a desvantagem de um valor t_{max} tardio pode ser o longo período de tempo necessário para atingir um efeito analgésico.

O valor da ASC (área sob a curva) corresponde à área da curva de concentração. O valor de ASC é proporcional à quantidade de agentes activos, isto é, oxicodona e naloxona, absorvidos na circulação sanguínea no total e é, dessa maneira, uma medida da biodisponibilidade.

O valor de ASCT é o valor da área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo, a partir do tempo da administração até à última concentração mensurável. A ASCT é usualmente calculada usando o método trapezoidal linear. Quando possível, λZ , que é a constante da taxa de fase terminal, é estimado usando aqueles pontos determinados como estando na fase terminal linear de bloqueio. $t_{1/2Z}$, que é o semi-período de vida da fase terminal aparente, é normalmente determinado a partir da proporção entre $\ln 2$ e λZ . As áreas sob a curva de concentração plasmática em função do tempo entre o último ponto medido e o infinito podem ser calculadas a partir da proporção entre a concentração plasmática final observada ($C_{\text{última}}$) e λZ . Adiciona-se então a ASCT para resultar em ASCinf, que é a área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo, a partir do tempo da administração até ao infinito.

Os parâmetros que descrevem a curva plasmática do sangue podem ser obtidos em estudos clínicos, primeiramente por administração única ("once-off") do agente activo tal como oxicodona e naloxona até a uma série de indivíduos de teste. Fazem-se então as médias dos valores plasmáticos das pessoas em testes individuais, por exemplo, obtêm-se um valor médio de ASC, um valor médio de C_{max} e um valor médio de t_{max} . No contexto da presente invenção, os parâmetros farmacocinéticos, tais como ASC, C_{max} e t_{max} referem-se a valores médios. Adicionalmente, no contexto da presente

invenção, os parâmetros *in vivo* tais como os valores para ASC, C_{max} , t_{max} , função intestinal ou eficácia analgésica se referem a parâmetros ou valores obtidos após administração no estado estável ou de uma dose única a doentes humanos e/ou a indivíduos humanos saudáveis.

Se se medem parâmetros farmacocinéticos tais como t_{max} , C_{max} e ASC médios para indivíduos humanos saudáveis, obtêm-se normalmente pela medição do desenvolvimento dos valores plasmáticos em função do tempo numa população de ensaio de aproximadamente 16 a 24 indivíduos humanos saudáveis. Os órgãos reguladores tais como a Agência Europeia para a Avaliação de Produtos Médicos (EMA) ou a Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) aceitarão, usualmente, dados obtidos, por exemplo, de 20 ou 24 pessoas em análise.

O termo indivíduo humano "saudável", neste contexto, refere-se a um indivíduo do género masculino ou feminino, normalmente de origem caucasiana, com valores médios em relação à altura, peso e parâmetros fisiológicos tais como pressão arterial, etc. Indivíduos humanos saudáveis para os objectos da presente invenção são seleccionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão que são baseados e estão em concordância com as recomendações da "International Conference for Harmonization of Clinical Trials" (ICH). Para os objectos da presente invenção, indivíduos saudáveis podem ser identificados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão conforme descritos nos exemplos 2, 3, 4 e 6.

Assim, os critérios de inclusão compreendem uma idade entre ≥ 18 e ≤ 45 anos; um BMI no intervalo de 19 - 29 kg/m², e dentro do intervalo de peso de 60 - 100 kg para

indivíduos do género masculino e 55 - 90 kg para indivíduos do género feminino; os indivíduos do género feminino não podem estar a amamentar, nem grávidas e devem apresentar uma análise de urina para a gravidez β -hCG negativa, 24 horas antes de receberem a medicação do estudo; boa saúde geral, evidenciada pela ausência de constatações anormais significativas na história clínica, exame físico, análises laboratoriais clínicas, sinais vitais e ECG, etc.

Os critérios de exclusão compreendem exposição a qualquer fármaco em investigação ou placebo, no período de 3 meses antes da primeira dose do medicamento do estudo; qualquer doença significativa, no prazo de 30 dias antes da primeira dose do medicamento em estudo; quaisquer anomalias clinicamente significativas identificadas na triagem do pré-estudo para a história clínica, exame físico ou análises laboratoriais; uso de qualquer medicamento prescrito (excepto HRT para indivíduos do género feminino na pós-menopausa e medicamentos contraceptivos) nos 21 dias ou medicamentos não prescritos incluindo controladores de ácidos, vitaminas, produtos fitoterapêuticos e/ou suplementos minerais nos 7 dias antes da primeira dose da medicação do estudo; estado clínico concomitante conhecido por interferir com a absorção gastrointestinal do medicamento (por exemplo, esvaziamento gástrico retardado, síndromes de má absorção), distribuição (por exemplo, obesidade), metabolismo ou excreção (por exemplo, hepatite, glomerulonefrite); histórico de estado clínico ou estado clínico concomitante, que na opinião do investigador possa comprometer a capacidade do indivíduo para completar seguramente o estudo; histórico de distúrbios de ataques para os quais os indivíduos requereram tratamento farmacológico; história actual de tabagismo, fumando mais que 5 cigarros por dia; indivíduos com evidência de

histórico activo ou anterior de abuso de substâncias ou de álcool, de acordo com os critérios DSM-IV; indivíduos que relataram consumo regular de 2 ou mais bebidas alcoólicas por dia ou que tenham níveis de álcool no sangue $\geq 0,5$ % na triagem; doação de mais que 500 mL de sangue ou de produtos de sangue ou outras perdas sanguíneas importantes nos 3 meses que antecedem a primeira dose do medicamento do estudo; quaisquer resultados positivos na triagem do pré-estudo para etanol, opióides, barbitúricos, anfetaminas, metabólitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzodiazepinas e canabinóides na amostra de urina recolhida na triagem; sensibilidade conhecida a oxicodona, naloxona ou a compostos relacionados, etc.

Se se obtêm dos doentes parâmetros farmacocinéticos, tais como t_{max} , C_{max} e ASC médios, o grupo de doentes compreenderá entre 10 a 200 doentes. Um número razoável de doentes será, por exemplo, de 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125 ou 150 doentes. Os doentes serão seleccionados de acordo com os sintomas do estado clínico a ser tratado. Para as finalidades da presente invenção, os doentes podem ser seleccionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do exemplo 1. Assim, os doentes terão ≥ 18 anos, deverão sofrer de dor crónica grave originária de tumor ou não, mostrarão eficácia e/ou tolerabilidade insuficientes com um analgésico II ou OMS II, etc. Um doente não será considerado para determinação de parâmetros fármacocinéticos se existirem indicações actuais de abuso de álcool ou de drogas, de doenças cardiovasculares e respiratórias graves actuais ou de insuficiência hepática ou renal grave, etc.

Deve entender-se que valores de parâmetros farmacocinéticos, conforme indicado antes e a seguir, foram

deduzidos com base nos dados que foram obtidos nas experiências 2, 3, 4 e 6, referindo-se todas a estudos de dose única em indivíduos humanos saudáveis. Entretanto, assume-se que se obtêm resultados comparáveis mediante a administração em estado estável em indivíduos humanos saudáveis ou dose única e administração em estado estável em doentes humanos. O mesmo se aplica, *mutatis mutandis*, a parâmetros tais como eficácia analgésica, tolerabilidade, ingestão de laxantes, ocorrência de eventos adversos, etc., que são determinados no exemplo 1 analisando preparações, de acordo com a presente invenção, em doentes durante o estado estacionário.

Os cálculos dos parâmetros farmacocinéticos podem ser executados com o WinNonlin da Enterprise Edition, Versão 4.1.

O termo "biodisponibilidade" é definido, para as finalidades da presente invenção, como o grau em que os agentes activos, tais como oxicodona e naloxona, são absorvidos das formas farmacêuticas unitárias.

A expressão "libertação sustentada" define-se, para as finalidades da presente invenção, como a libertação de oxicodona e/ou naloxona numa taxa à qual se mantêm os níveis no sangue dentro do intervalo terapêutico, mas abaixo dos níveis tóxicos, durante um período de tempo de aproximadamente 8 horas ou aproximadamente 12 horas ou aproximadamente 24 horas ou ainda por períodos de tempo mais longos. A expressão "libertação sustentada" diferencia as preparações de acordo com a presente invenção das preparações de "libertação imediata".

A frase "taxa rápida (inicial) de aumento" em relação à concentração plasmática de oxicodona define-se, para as finalidades da presente invenção, como a concentração analgésica efectiva mínima que é rapidamente atingida em doentes que têm dor mensurável, se não significativa, no momento da dosagem. Em especial, isto pode ser atingido pela administração de uma forma farmacêutica de acordo com a presente invenção que providencia t_{max} até 17 horas, preferivelmente até 10 horas, mais preferivelmente até 6 horas ou ainda menor, por exemplo, até 5 horas ou até 4 horas ou até 3 horas.

O termo $T_{1/2}$ é definido, para as finalidades da presente invenção, como a quantidade de tempo necessária para metade da dose absorvível de oxicodona e/ou de naloxona ser transferida para o plasma. Este valor pode ser calculado como um valor "real" (que teria em conta o efeito de processos de eliminação), em vez de um semi-período de vida de absorção "aparente".

A expressão "estado estacionário" significa que se atingiu o nível, no plasma, de um dado fármaco e que é mantido com doses subsequentes do fármaco a um nível que está no nível terapêutico efectivo mínimo ou acima dele e está abaixo do nível tóxico mínimo para a oxicodona. Para analgésicos opióides tais como oxicodona, o nível terapêutico efectivo mínimo será parcialmente determinado pela quantidade de alívio da dor atingida num dado doente. Será evidente para os técnicos da área médica que a medição da dor é altamente subjetiva e podem ocorrer grandes variações individuais entre doentes. Fica claro que, após a administração de cada dose, a concentração passa por um valor máximo e, depois, cai novamente para um valor mínimo.

O estado estacionário pode ser descrito como segue: no tempo $t = 0$, o tempo no qual a primeira dose é administrada, a concentração C é também 0. A concentração passa depois por um primeiro valor máximo e depois cai para um primeiro valor mínimo. Antes da concentração cair para 0, administra-se outra dose, de modo que o segundo aumento na concentração não se inicia em 0. Começando a construção nesta primeira concentração mínima, a curva passa por um segundo valor máximo após a segunda dose ter sido administrada, que está acima do primeiro máximo e cai para um segundo valor mínimo, que está acima do primeiro valor mínimo. Assim, a curva plasmática aumenta progressivamente devido às doses repetidas e a acumulação progressiva associada do agente activo, até atingir um nível num ponto em que a absorção e a eliminação estão em equilíbrio. Este estado, em que a absorção e a eliminação estão em equilíbrio e a concentração oscila constantemente entre um valor mínimo definido e um valor máximo definido, é chamado de estado estacionário.

Os termos "tratamento de manutenção" e "tratamento crónico" são definidos, para os fins da presente invenção, como o tratamento com o fármaco administrado a um doente após o doente ser titulado com um analgésico opióide até a um estado estacionário conforme definido antes.

No contexto da presente invenção, "agonista" ou "analgésico" refere-se sempre à oxycodona e "antagonista" refere-se sempre à naloxona. Compostos activos, de acordo com a presente invenção, são oxycodona e/ou naloxona e/ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. A menos que expressamente indicado de outra forma, as quantidades e as proporções dos compostos activos conforme descrito aqui, referem-se à forma realmente usada, isto é,

à base livre ou a um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Adicionalmente, a menos que expressamente indicado de forma diferente, as quantidades e as proporções dos compostos activos, conforme descrito aqui, referem-se à forma anidra do composto.

No contexto da presente invenção, descreve-se uma forma farmacêutica compreendendo oxicodona e naloxona que providencia uma t_{max} média para a oxicodona de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas ou de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas após administração de uma dose única ou do estado estável, a indivíduos humanos saudáveis ou doentes. Os valores médios de t_{max} de oxicodona de aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 15, aproximadamente 16 horas ou mais são também preferidos. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção, em peso, de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas numa quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações, a 2:1 numa quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona descritas podem providenciar uma melhoria da função intestinal durante o tratamento da dor. No contexto da presente invenção, uma melhora da função intestinal durante o tratamento da dor normalmente significa que a função intestinal é melhorada, se comparada com a administração de oxicodona isoladamente, por exemplo, em combinação com placebo de naloxona.

A função intestinal é normalmente avaliada pela observação de parâmetros que estão associados com a função intestinal. Em especial, a função intestinal pode ser determinada com base nos parâmetros seleccionados pela facilidade ou dificuldade de defecação, pela sensação de uma evacuação intestinal incompleta e/ou pelo julgamento pessoal do doente em relação à obstipação. Outros parâmetros que podem ser observados, alternativamente ou adicionalmente, de modo a avaliar a função intestinal de um doente, incluem, entre outras coisas, a frequência das fezes, a consistência das fezes, cólicas e laxação dolorida.

É preferível determinar a função intestinal pela medição de parâmetros que estão associados com a função intestinal usando escalas analógicas numéricas (EAN) para estes parâmetros, visto que podem providenciar resultados mais precisos. Isto é particularmente vantajoso quando se avalia a função intestinal em doentes que recebem tratamento com analgésicos, visto que a eficácia analgésica de fármacos é normalmente avaliada usando uma escala analógica numérica. Dessa maneira, os doentes que recebem tratamento com analgésicos estão habituados a lidar com escalas analógicas numéricas que providenciam a obtenção de resultados significativos.

No contexto da presente invenção, descrevem-se formas farmacêuticas de oxicodona/naloxona que providenciam uma melhoria da função intestinal caracterizada por uma melhoria da classificação da função intestinal média de pelo menos 5, pelo menos aproximadamente 8, pelo menos aproximadamente 10 ou pelo menos aproximadamente 15, após a administração, no estado estável ou de uma dose única para doentes humanos ou indivíduos humanos saudáveis, em que a classificação da função intestinal média é medida com uma escala analógica numérica variando de 0 a 100. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção, em peso, de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações, a 2:1, até uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg naloxona. A forma farmacêutica pode libertar os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, no que respeita às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

De acordo com a invenção, a função intestinal pode ser avaliada pelo índice de função intestinal (IFI) que é medido preferivelmente em doentes. Neste contexto, os critérios de inclusão e exclusão do exemplo 1 podem ser aplicados para seleccionar os doentes. Similarmente, o IFI pode ser medido usando um número de doentes comparável como no exemplo 1.

Os termos IFI e IFI3 são usados de forma intermutável para as finalidades da presente invenção.

A classificação da função intestinal média é determinada, em especial, por um processo para avaliar a função intestinal num doente que compreende as etapas seguintes:

- providenciar ao doente uma escala analógica numérica para pelo menos um parâmetro, cujo parâmetro está associado com a função intestinal;
- fazer com que o doente indique, na escala analógica numérica, a quantidade e/ou a intensidade do parâmetro a ser experimentado; e
- observar a quantidade e/ou a intensidade de pelo menos um parâmetro indicado na escala analógica numérica de modo a avaliar a função intestinal.

O doente usualmente indica a quantidade e/ou a intensidade do parâmetro que experimenta durante os últimos dias ou semanas, por exemplo, durante os últimos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10 ou 14 dias.

A escala analógica numérica na qual o doente indica a sua experiência subjectiva do parâmetro observado pode ter qualquer tamanho ou forma e pode variar de 0 ou qualquer outro número até qualquer número, tal como de 0 a 10 ou de 0 a 50 ou de 0 a 300 ou de 1 a 10.

Se mais do que um parâmetro for observado, pode obter-se uma função intestinal média sob a forma de um valor numérico que é a média dos parâmetros observados, por exemplo, os três valores da escala analógica numérica para facilidade ou dificuldade de defecação, sensação de

evacuação intestinal incompleta e julgamento da obstipação. A função intestinal média é também designada como a classificação da função intestinal média, índice da função intestinal ou IFI3 (se forem observados três parâmetros).

Os parâmetros, que são medições da função intestinal ou que estão associados com a função intestinal, podem compreender síndromes de disfunções intestinais por opióide (DIO). A DIO é uma reacção adversa grave a um fármaco relacionada com o tratamento com analgésicos opióides potentes, tal como oxycodona, que limita o tratamento contínuo de doentes com dor. A DIO está associada principalmente a obstipação, mas também a cólicas abdominais, inchaço e refluxo gastroesofágico.

Em especial, a função intestinal pode ser determinada com base nos três parâmetros a seguir:

- facilidade ou dificuldade de defecação, por exemplo, durante os últimos 7 dias de acordo com a avaliação do doente, onde 0 corresponde a nenhuma dificuldade e 100 corresponde a dificuldades graves;
- sensação de evacuação intestinal incompleta, por exemplo, durante os últimos 7 dias de acordo com a avaliação do doente, onde 0 corresponde a nenhuma sensação de evacuação intestinal incompleta e 100 corresponde a sensação muito forte de evacuação intestinal incompleta;
- julgamento pessoal do doente referente à obstipação, por exemplo, durante os últimos 7 dias, onde 0 corresponde a nenhuma obstipação e 100 corresponde a obstipação muito forte.

A função intestinal média pode ser obtida na forma de um valor numérico que é a média dos parâmetros observados, por exemplo, os três valores da escala analógica numérica para facilidade ou dificuldade de defecação, sensação de evacuação intestinal incompleta e julgamento de obstipação.

Em particular, o processo para avaliar a função intestinal é executado pelo uso de dispositivos ou escalas analógicas conforme descrito a seguir.

Numa modalidade, a escala de parâmetros ou escala analógica numérica apresentada ao doente pode ser uma linha ininterrupta que não possui indicadores ou marcações diferentes daqueles nas extremidades indicando nenhuma experiência ou experiência muito forte do parâmetro a ser observado. O doente é, então, solicitado a indicar a quantidade e/ou a intensidade do parâmetro, experimentado através da execução de um traço na linha ininterrupta. Depois, o profissional da saúde ou o médico pode medir a distância do traço até a extremidade indicando nenhuma experiência ou até a extremidade indicando experiência muito forte e dividir esta medição pela distância entre ambas as extremidades. O resultado é um valor numérico que é uma classificação para a função intestinal. Se mais que um parâmetro é observado, uma classificação de função intestinal média é usualmente determinada pela média dos valores da escala analógica numérica para cada parâmetro. Se três parâmetros forem observados, significa que a classificação da função intestinal é também designada como Índice de Função Intestinal ou IFI3. Os critérios Rome II podem ser detectados por esta escala.

A figura 1 ilustra um exemplo para um formulário em papel que pode ser usado para avaliar o índice da função

intestinal ou a classificação da função intestinal média. Em especial, o doente ou o médico responsável por este doente pode ser solicitado a responder a questões incluídas no formulário em papel que se referem a parâmetros associados com a função intestinal, tal como a facilidade ou a dificuldade de defecação, por exemplo, durante os últimos 1, 3, 7 ou 14 dias; a sensação de evacuação intestinal incompleta, por exemplo durante os últimos 1, 3, 7 ou 14 dias; e o julgamento pessoal do doente referente a obstipação, novamente, por exemplo, durante os últimos 1, 3, 7 ou 14 dias. Nesta modalidade, as questões são respondidas através de uma marca numa linha entre 0 e 100, onde 0 corresponde a nenhuma dificuldade e 100 corresponde a dificuldades graves de defecação e/ou onde 0 corresponde a nenhuma sensação de evacuação intestinal incompleta e 100 corresponde a sensação muito forte de evacuação intestinal incompleta e/ou onde 0 corresponde a nenhuma obstipação e 100 corresponde a obstipação muito intensa. Obviamente, a escala pode variar de 0 ou qualquer outro número até qualquer número, tal como de 0 a 10 ou de 0 a 50 ou de 0 a 300 ou de 1 a 10. Os três valores numéricos que, por exemplo, podem ser obtidos pela medição da distância da marca até a extremidade indicando nenhuma experiência ou até a extremidade indicando experiência muito forte, e pela divisão desta medida pela distância entre ambas as extremidades são, então, preferivelmente adicionados e divididos por três, de modo a obter a classificação de função intestinal média ou índice de função intestinal médio (IFI) ou IFI3.

A figura 2 ilustra um exemplo de um medidor circular de IFI para determinar a classificação da função intestinal média. Preferivelmente, um medidor de IFI circular contém um formulário em papel com questões referentes à avaliação

do doente sobre um ou mais parâmetros que estão associados com a função intestinal, conforme descrito antes. Adicionalmente, este medidor de IFI circular preferivelmente contém uma escala numérica num círculo interno e uma escala numérica externa. As escalas numéricas estão, preferivelmente, correlacionadas entre si de modo que um valor numa escala é um múltiplo do valor correspondente na outra escala, em que o fator corresponde ao número de parâmetros que são observados. Por exemplo, se se observam três parâmetros, um valor numa escala mostra o valor correspondente na outra escala dividido ou multiplicado por três. Além do mais, um medidor de IFI contém uma agulha ou um ponteiro que está colocado no meio do círculo e pode mover-se ao redor do círculo de modo a facilitar a correlação dos valores correspondentes nas escalas numéricas nos círculos interno e externo.

Por exemplo, três questões referentes à facilidade ou à dificuldade de defecação, por exemplo, durante os últimos 7 dias, em que 0 corresponde a nenhuma dificuldade e 100 corresponde a dificuldades graves; a sensação de evacuação intestinal incompleta, por exemplo, durante os últimos 7 dias de acordo com a avaliação do doente, em que 0 corresponde a nenhuma sensação e 100 corresponde a uma sensação muito forte; e um julgamento pessoal do doente referente à obstipação, de modo a obter o IFI3, são dadas no campo interno de um círculo do medidor de IFI. No círculo mais interno (3), está disposta uma escala na direção horária de 0-300. No círculo externo (4), está disposta a escala no sentido horário de 0-100, a qual está alinhada com as marcas da escala do círculo interno e mostra o valor do círculo interno dividido por 3. Para facilitar o cálculo, uma agulha ou um ponteiro (1) está anexado ao centro do círculo que se pode mover à volta do

círculo. Na extremidade externa da agulha existe uma janela (2) que emoldura os números do círculo interno e externo. De modo a avaliar a função intestinal média, a agulha pode mover-se para o número no círculo interno que é o resultado da questão 1. Então, o resultado da questão 2 pode ser adicionado pela movimentação da agulha para aquele ponto do círculo interno. Numa terceira etapa, o resultado da questão 3 é adicionado pela movimentação da agulha para o ponto resultante do círculo interno. Como um resultado, a classificação da função intestinal média pode ser vista no círculo externo.

O processo, tal como descrito, pode ser executado com escalas analógicas, conforme descrito na patente norte-americana Nº 6.258.042 B1 e na patente WO 03/073937 A1, que têm que ser adaptadas a dispositivos ou escalas analógicas conforme descrito antes. As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona, aqui descritas, podem providenciar um efeito analgésico durante pelo menos 8 horas, mais preferivelmente durante pelo menos 12 horas ou, mais preferivelmente, durante pelo menos aproximadamente 24 horas após administração no estado estável ou de uma dose única, a doentes humanos.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas providenciam um t_{max} médio para oxicodona de aproximadamente 1 a aproximadamente 17 horas, de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas ou de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas, após administração em estado estável ou de uma dose única a doentes humanos ou indivíduos humanos saudáveis. Numa modalidade preferida, a forma farmacêutica providencia uma t_{max} média de 3 horas, 3,5 horas ou 4,0 horas para oxicodona

após administração em estado estável ou de uma dose única a indivíduos humanos saudáveis ou doentes humanos. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são, preferivelmente, administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações, a 2:1, até a uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica, preferivelmente, liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas providenciam um t_{max} médio para naloxona-3-glicurónico de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 15 horas, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas ou de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas, após a administração, em estado estável ou de uma dose única, a doentes humanos ou a indivíduos humanos saudáveis. Numa modalidade preferida, as formas farmacêuticas providenciam um t_{max} médio de 0,5 hora, 1 hora ou 2,0 horas para naloxona-3-glicurónico após administração, em estado estável ou de uma dose única a indivíduos humanos saudáveis ou a doentes humanos. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são

preferivelmente administradas até uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações de 2:1 até uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas providenciam um valor médio de ASCT para oxicodona de aproximadamente 100 ng.h/mL ou de aproximadamente 200 ng.h/mL ou de aproximadamente 300 ng/h/mL a aproximadamente 600 ng.h/mL, mais preferivelmente de aproximadamente 400 ng/h/mL a aproximadamente 550 ng.h/mL e mais preferivelmente de aproximadamente 450 ng.h/mL a aproximadamente 510 ng.h/mL. Preferivelmente, estes valores médios de ASCT para oxicodona se referem a formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona de acordo com a presente invenção que compreende 40 mg de oxicodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e, por exemplo, 20 mg de naloxona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Os valores anteriores referem-se à administração de uma dose única ou à administração em estado estável em indivíduos humanos saudáveis ou doentes. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona, numa proporção em peso de 2:1. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e

independente de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas compreendendo podem providenciar um valor médio de ASCT para para naloxona-3-glicurónido de aproximadamente 100 ng·h/mL ou de aproximadamente 200 ng·h/mL ou de aproximadamente 300 ng·h/mL até aproximadamente 750 ng·h/mL, mais preferivelmente de aproximadamente 400 ng·h/mL a aproximadamente 700 ng·h/mL e, mais preferivelmente, de aproximadamente 500 ng·h/mL a aproximadamente 600 ng·h/mL. Preferivelmente, estes valores médios de ASCT para naloxona-3-glicurónido referem-se a uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona, de acordo com a presente invenção, que compreende 40 mg de oxicodona ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e, por exemplo, 20 mg de naloxona ou de um seu sal faceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Os valores anteriores referem-se à administração de uma dose única ou à administração em estado estável em indivíduos humanos saudáveis ou doentes. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas providenciam um valor médio de C_{max} para a oxicodona de aproximadamente 5 ng/mL a aproximadamente 50 ng/mL, mais preferivelmente de aproximadamente 20 ng/mL a 40 ng/mL ou, mais preferivelmente, de aproximadamente 30 ng/mL a aproximadamente 35 ng/mL. Preferivelmente, estes valores médios de C_{max} para a oxicodona referem-se a uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona de acordo com a presente invenção que compreende 40 mg de oxicodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e, por exemplo, 20 mg de naloxona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Os valores anteriores referem-se à administração de uma dose única ou à administração em estado estável em indivíduos humanos saudáveis ou doentes. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona, numa proporção em peso de 2:1. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica, preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

Para as formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas, compreendendo menos do que 40 mg de oxicodona ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, os valores médios de C_{max} para a oxicodona podem ser inferiores, tal como 1 ng/mL ou 3 ng/mL. Este pode ser o caso se se administrar 20 mg de oxicodona e 10 mg de naloxona ou 10 mg de oxicodona e 5 mg de naloxona (ver, por exemplo, os exemplos 3 e 4).

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas providenciam um valor médio de C_{max} para oxicodona de aproximadamente 0,125 ng/mL mg de oxicodona até aproximadamente 1,25 ng/mL mg de oxicodona, mais preferivelmente de aproximadamente 0,5 ng/mL mg de oxicodona até 1 ng/mL mg de oxicodona ou, mais preferivelmente, de aproximadamente 0,75 ng/mL mg de oxicodona a aproximadamente 0,875 ng/mL mg de oxicodona. Os valores anteriores referem-se à administração de uma dose única ou à administração em estado estável, a indivíduos humanos saudáveis ou doentes. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona, numa proporção em peso de 2:1. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas providenciam um valor médio de C_{max} para naloxona-3-glicurónico de aproximadamente 10 pg/mL a aproximadamente 100 pg/mL, mais preferivelmente de aproximadamente 40 pg/mL a 90 pg/mL ou, mais preferivelmente, de aproximadamente 60 pg/mL a aproximadamente 90 pg/mL. Preferivelmente, estes valores médios de C_{max} para a oxicodona referem-se a uma forma farmacêutica de oxicodona e naloxona, de acordo com a presente invenção, que compreende 40 mg de oxicodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e, por exemplo, 20 mg de naloxona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Os valores anteriores referem-

se à administração de uma dose única ou à administração em estado estável a indivíduos humanos saudáveis ou doentes. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica, preferivelmente, liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas providenciam um valor médio de C_{max} para naloxona-3-glicurónico de aproximadamente 2 pg/mL mg de naloxona até aproximadamente 4,5 pg/mL mg de naloxona, mais preferivelmente de aproximadamente 3 pg/mL mg de naloxona até 4,5 pg/mL mg de naloxona. Os valores anteriores referem-se à administração de uma dose única ou à administração em estado estável, a indivíduos humanos saudáveis ou doentes. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica, preferivelmente, liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

As formulações de oxicodona e naloxona aqui descritas, que providenciam uma taxa inicial rápida de elevação da

concentração plasmática e/ou têm um valor de t_{max} , por exemplo, de até 8 horas, preferivelmente de até 6 horas ou até 5 horas ou mesmo até 4 horas, são vantajosas visto que se atinge uma eficácia analgésica rápida e prolongada. Nenhuma curva de concentração sérica praticamente plana é exibida, mas, ao invés disso, providencia uma libertação de opióide inicial mais rápida, de modo que se pode conseguir uma concentração analgésica efectiva mínima mais rapidamente, em muitos doentes. Isto torna as formas farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, adequadas também para a titulação de doentes evitando a necessidade de primeiramente titular numa forma farmacêutica de oxicodona e naloxona de libertação imediata, antes de mudá-los para uma forma farmacêutica de libertação sustentada para um tratamento crónico. Os valores anteriores de t_{max} referem-se à administração de uma dose única ou à administração, em estado estável, a indivíduos humanos saudáveis ou doentes. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são administradas, preferivelmente, até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações a 2:1 até uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica, preferivelmente, liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona aqui descritas providenciam uma eficácia e tolerabilidade que é classificada pelos doentes como igualmente tão boas quanto a eficácia e a tolerabilidade de preparações que compreendem a mesma quantidade de oxicodona, mas nenhuma naloxona.

Pode-se medir uma avaliação global da eficácia, em doentes em que se fizeram medições usando uma escala analógica numérica de 0 a 7 (1 = muito boa, 2 = boa, 3 = bastante boa, 4 = moderada, 5 = ligeiramente fraca, 6 = fraca, 7 = muito fraca). A tolerabilidade pode ser medida em doentes usando a mesma escala analógica numérica de 0 a 7. Um outro parâmetro que pode ser considerado é a preferência pela manutenção (combinação de oxicodona/naloxona) ou titulação/ teste inicial (apenas oxicodona) em relação à eficácia/ tolerabilidade da medicação do estudo usando EAN de 0 a 3 (1 = titulação/teste inicial, 2 = manutenção, 3 = sem preferência).

Para a avaliação global da eficácia, tolerabilidade e preferência, podem fazer-se estatísticas resumidas de acordo com a presente invenção para proporções das doses dos agrupamentos entre a oxicodona e a naloxona, para uma dose absoluta de naloxona e uma dose absoluta de oxicodona na mesma proporção de oxicodona/naloxona. A presente invenção também descreve formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona que, em termos de eficácia, são classificadas como boas e muito boas por mais do que 50 % dos doentes e, preferivelmente, por mais do que 70 % de doentes, se se usar o EAN mencionado antes.

As formas farmacêuticas aqui descritas compreendem oxicodona e naloxona e, em termos de tolerabilidade, são classificadas como boas ou muito boas por mais do que 60 % dos doentes e, preferivelmente, por mais do que 70 % ou mesmo 80 % dos doentes, se o EAN mencionado antes for usado. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são, preferivelmente, administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações, a 2:1, até uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica, preferivelmente, liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

As formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona de acordo com a presente invenção permitem uma redução em relação à dose e uma frequência de ingestão de laxantes, se comparada com uma preparação que compreende apenas oxicodona, mas não naloxona.

Os sintomas de DIO, tais como obstipação, são efeitos colaterais típicos de administração de opióide e são tipicamente tratados pela administração de laxantes. Contudo, não se sabe se existem proporções distintas de agonista para antagonista de opióide que garantam não

apenas a eficácia como a tolerabilidade, mas que permitam também a prevenção ou pelo menos a redução, simultaneamente, de sintomas de DIO, tal como obstipação.

O desenvolvimento da ingestão de laxante/dose de laxante média pode ser calculado de acordo com a presente invenção, a partir dos relatórios dos doentes. Numa modalidade da presente invenção, realiza-se uma análise da dose média de laxante e/ou de eventos de laxação durante os últimos sete dias para os doentes. Neste contexto, os laxantes podem ser identificados pelo código ATC A06A da OMS. Para a ingestão de laxante, o número de dias com laxação, durante os últimos 7 dias e a percentagem de dias com laxação, durante os últimos 7 dias, podem ser calculados para cada visita do estudo. Além disso, pode-se calcular a percentagem de dias com laxação durante a fase total de manutenção e durante a fase de acompanhamento. Um exemplo da determinação da necessidade de ingestão de laxante e a influência das preparações de acordo com a presente invenção são dados no exemplo 1.

Numa modalidade, a presente invenção providencia formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona que providenciam uma redução de dias com ingestão de laxante em pelo menos 10 %, preferivelmente em pelo menos 20 %, mais preferivelmente em pelo menos 25 % e, ainda mais preferivelmente, em pelo menos 30 %. Algumas formas farmacêuticas da presente invenção permitem ainda uma redução de pelo menos 35 % ou de pelo menos 40 %. O mesmo deve aplicar-se também para a dose laxativa recebida. Estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção, em peso, de 2:1.

Estas formas farmacêuticas compreendem 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente, liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

Ainda uma outra modalidade da presente invenção se refere a preparações de formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona que, preferivelmente ou alternativamente, praticamente não induzem sintomas de privação em doentes ou indivíduos humanos saudáveis, isto é, grupos de utilizadores de opióide que não devem ser confundidos com dependentes de opióide e pessoas que abusam de drogas.

Um dos fundamentos para usar naloxona, em combinação com oxicodona, é deter o abuso das preparações da presente invenção por estes dependentes de opióide ou viciados em drogas. Contudo, os sintomas de privação não devem ocorrer quando as preparações compreendem agonistas e antagonistas de opióides são administradas a doentes com necessidade de tratamento da dor. A presente invenção mostra que, surpreendentemente, existem preparações de oxicodona e naloxona com proporções distintas que garantem eficácia analgésica e que são bastantes satisfatórias para os doentes, permitem tratar especificamente efeitos colaterais tais como obstipação e ingestão de laxante e que, simultaneamente, não conduzem a sintomas de supressão significativos.

Sintomas subjectivos de supressão (SOWS), de acordo com a presente invenção, podem ser registados diariamente pelo

doente num diário e podem incluir parâmetros tais como: eu estou ansioso; eu não bocejo; eu estou a transpirar; os meus olhos lacrimejam; o meu nariz está a pingar; eu tenho arrepios; eu estou a tremer; eu sinto calor; eu sinto frio; os meus ossos e músculos doem-me; eu sinto-me doente; eu sinto enjôo; eu tenho que vomitar; os meus músculos têm espasmos; eu tenho cólicas abdominais; eu não consigo estar quieta. Estes sintomas podem ser classificados por uma EAN tal como "0 = nenhum", "1 = pouco", "2 = médio", "3 = forte" ou "4 = extremo".

Numa modalidade, os SOWS são registados durante os primeiros 7 dias de uma fase de manutenção. A classificação total (= soma da pontuação) dos itens SOWS pode, então, ser calculada para cada doente e cada dia.

A presente invenção também descreve formas farmacêuticas de libertação sustentada de oxicodona e de naloxona que não conduzem a aumentos substanciais nas somas da pontuação de SOWS numa extensão clinicamente relevante e que, portanto, não constituem problemas de segurança em doentes ou em indivíduos humanos saudáveis. Numa modalidade preferida, estas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona numa proporção, em peso, de 2:1. Estas preparações são, preferivelmente, administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações de 2:1 até a uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e

independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

Ainda uma outra modalidade da presente invenção refere-se a preparações de formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona que preferivelmente ou alternativamente, são clinicamente aceitáveis em termos de ocorrência de eventos adversos provocados por naloxona tais como, por exemplo, diarreia.

Para as finalidades da presente invenção, um evento adverso pode ser considerado como qualquer ocorrência médica não direccionada num doente ou indivíduo da investigação clínica que recebeu um produto farmacêutico, incluindo placebo e que não tem, necessariamente, um relacionamento causal com o tratamento. A maneira pela qual os eventos adversos, tais como diarreia, são classificados, medidos e avaliados está descrita em detalhe no exemplo 1 que, neste contexto, não deve ser considerada como limitando a preparação específica testada.

Eventos adversos típicos provocados por opióides são considerados como sendo náusea, emese, sedação, reações cutâneas, conforme identificado no "Medical Dictionary for Regulatory Affairs" (MeDRA). Os eventos adversos típicos provocados por naloxona são considerados como sendo dor abdominal, cólica e diarreia, com as definições aplicadas conforme apresentadas no MeDRA.

A gravidade desses efeitos adversos pode ser medida por uma pontuação acumulada que pode ser calculada pela atribuição de pontuações a cada um dos eventos adversos

mencionados antes que ocorram durante, por exemplo, os últimos 7 dias. Atribui-se uma pontuação de 0 se o respectivo efeito colateral não for observado durante os últimos 7 dias, atribui-se uma pontuação de 1 se o evento adverso for leve, uma pontuação de 2, se o evento adverso for moderado e uma pontuação de 3 se o evento adverso for grave. Isto significa que os eventos adversos típicos provocados por opióides teriam uma pontuação acumulada máxima de 12, enquanto os eventos adversos típicos provocados por naloxona teriam uma pontuação acumulada máxima de 9.

Descobriu-se, surpreendentemente, que as preparações da presente invenção, durante uma fase de manutenção, isto é, durante o estado estável, providenciam uma gravidade reduzida de eventos adversos típicos provocados por opióides, se comparado a um tratamento apenas com oxicodona, em que a gravidade de eventos adversos típicos provocados por naloxona praticamente não aumentam, isto é, é igual ou reduzida se comparado com um tratamento apenas com oxicodona.

Numa modalidade, a presente invenção, portanto, refere-se a formas farmacêuticas compreendendo oxicodona e naloxona que providenciam um perfil de efeito colateral melhorado, isto é, durante administração, em estado estável, conduzem a uma redução da gravidade de eventos adversos típicos provocados por opióides sem aumentar a gravidade de eventos adversos típicos provocados por naloxona, conforme medido pelo cálculo de pontuações acumuladas em comparação com a administração de uma forma farmacêutica apenas de oxicodona.

Essas formas farmacêuticas compreendem oxicodona e naloxona, numa proporção em peso de 2:1. A forma farmacêutica compreende 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. Preferivelmente, a forma farmacêutica liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente, a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

Ainda num outro aspecto, a presente invenção descreve formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona que preferivelmente ou alternativamente, não apresentam efeitos alimentares substanciais.

De acordo com a presente invenção, determina-se o efeito dos alimentos pela medição de parâmetros farmacocinéticos tais como ASC, C_{max} e t_{max} , que são determinados em indivíduos humanos saudáveis ou doentes após uma dose única ou a administração em estado estável. Observou-se que as formas farmacêuticas da presente invenção não conduzem aos parâmetros farmacocinéticos aumentados de naloxona. Isto é importante, visto que demonstra que a alimentação não terá um efeito prejudicial na eficácia analgésica das preparações da presente invenção.

Um efeito da alimentação será observado se os parâmetros farmacocinéticos, após uma refeição com alto teor de gordura, de acordo com a FDA, estiverem praticamente, isto é, num grau clinicamente relevante, fora dos 90 % dos limites de confiança de bioequivalência para ASC, C_{max} e t_{max} . Uma maneira de determinar um efeito da alimentação está descrita na experiência 3 que, neste

contexto, não é considerado como limitada à preparação específica ensaiada.

Numa modalidade preferida, as formas farmacêuticas que não apresentam um efeito substancial da alimentação compreendem oxicodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações, a 2:1, até a uma quantidade de 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxicodona e 40 mg de naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

A presente invenção também descreve preparações de formas farmacêuticas de oxicodona e naloxona que precipitam sintomas de privação em seres humanos dependentes de opióides. Numa modalidade preferida, a precipitação de efeitos de privação é mais pronunciada e duradoura para as formas farmacêuticas da presente invenção do que para naloxona, como seria de esperar. Estas formas farmacêuticas são especialmente adequadas para impedir o abuso das formas farmacêuticas, por exemplo, por aplicação intravenosa ou administração por via nasal.

É altamente desejável ter uma preparação de um agonista e de um antagonista de opióide que proporcione as

características anteriores, isto é, boa eficácia analgésica, boa tolerabilidade, melhoria no IFI, redução da ingestão de laxantes, nenhum sintoma de privação nos doentes, nenhum efeito decorrente de alimentação, mas simultaneamente, que induza sintomas de privação em indivíduos dependentes de opióides tais como aqueles dependentes de drogas.

A experiência 5 mostra que uma administração i.v. numa proporção de 2:1 de oxycodona:naloxona precipita sintomas de privação em ratos dependentes de oxycodona. Dadas as vantagens da proporção de 2:1, em relação aos parâmetros descritos antes, assume-se que, tendo em vista os dados do exemplo 5, as preparações de acordo com a presente invenção também precipitarão sintomas de privação em indivíduos humanos dependentes de opióides. Uma característica surpreendente da proporção de 2:1 é que os sintomas de privação são realmente prolongados e mais pronunciados para o produto da combinação, apesar da presença de oxycodona.

A presente invenção também descreve, formas farmacêuticas que tendo a capacidade de precipitar e prolongar efeitos de privação em seres humanos dependentes de opióides, compreendem oxycodona e naloxona numa proporção em peso de 2:1. Preferivelmente, estas formas farmacêuticas podem prolongar ainda mais os efeitos de privação precipitados, conduzindo a sintomas de supressão de longa duração em dependentes químicos. Estas preparações são preferivelmente administradas até a uma quantidade total de 80 mg de oxycodona e 40 mg de naloxona por dia. É especialmente preferido administrar estas preparações, a 2:1, até a uma quantidade de 40 mg de oxycodona e 20 mg de naloxona por dia. Preferivelmente, a forma farmacêutica compreende aproximadamente 80 mg de oxycodona e 40 mg de

naloxona e, mais preferivelmente, aproximadamente 40 mg de oxicodona e 20 mg de naloxona. A forma farmacêutica preferivelmente liberta os agentes activos de uma maneira sustentada, invariável e independente a partir de uma matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume que, em relação às suas características de libertação, é formada por uma etilcelulose e por pelo menos um álcool gordo.

A presente invenção também descreve o uso de preparações de acordo com a presente invenção em indivíduos humanos e, especialmente, em doentes que normalmente não seriam tratados com quantidades mais elevadas de oxicodona. Por exemplo, as potências de administração de 80 mg e 160 mg de OxyContin não são indicadas para o tratamento de doentes nunca tratados com opióides, visto que pode ocorrer insuficiência respiratória. Similarmente, os médicos são muito relutantes em tratar doentes idosos com as quantidades elevadas de oxicodona mencionadas antes. Contudo, as preparações da presente invenção podem ser usadas para o tratamento de indivíduos nunca tratados com opióides e/ou doentes idosos, em quantidades de 80 mg e até 160 mg de oxicodona, se a naloxona estiver presente. Isto aplica-se especificamente à proporção de oxicodona:naloxona de 2:1. Assim, a presente invenção providencia também processos para tratar dor moderada a grave em grupos de doentes que, até agora, não poderiam ser tratados com quantidades de dosagem de oxicodona comparativamente grandes. Considera-se uma quantidade de dosagem grande de oxicodona quando é maior do que 80 mg, preferivelmente maior do que 100 mg, mais preferivelmente maior do que 120 mg, ainda mais preferivelmente maior do que 140 mg de oxicodona e, mais preferivelmente, maior do que 160 mg de oxicodona. Isto é possível porque a naloxona está presente,

preferivelmente numa proporção de oxicodona: naloxona de 2:1.

Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto o uso de formas farmacêuticas que compreendem oxicodona e naloxona para providenciar um perfil de efeito colateral melhorado, isto é, para providenciar, durante administração em estado estável, uma redução da gravidade de eventos adversos típicos provocados pelos opióides, sem aumentar a gravidade de eventos adversos típicos provocados por naloxona.

Como já foi mencionado antes, verificou-se, surpreendentemente, que se podem obter preparações de libertação sustentada de oxicodona e naloxona que permitem (1) um tratamento eficiente e duradouro da dor, isto é, até 24 horas, (2) mostram melhorias da função intestinal, (3) mostram uma tolerabilidade excelente, (4) não mostram pontuações acumuladas significativamente elevadas para os sintomas de privação de opióides em doentes e indivíduos humanos saudáveis, (5) permitem a redução da ingestão de laxantes, (6) são clinicamente aceitáveis em termos de eventos adversos, tais como diarreia, (7) não mostram um efeito decorrente da alimentação e (8) provavelmente precipitam sintomas de privação em indivíduos dependentes de opióides.

As experiências 1 a 6 mostram claramente que as preparações de oxicodona e naloxona, especialmente numa proporção de oxicodona:naloxona de 2:1, são adequadas para estas diferentes finalidades. As experiências também estabelecem claramente que a proporção de 2:1 de oxicodona para naloxona é especialmente adequada para atingir as finalidades anteriores se as proporções compreenderem 40 mg

de oxicodona ou uma quantidade equivalente de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e 20 mg de naloxona ou uma quantidade equivalente de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Essas preparações compreenderão, preferivelmente, os ingredientes activos embebidos numa matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume e que não é erosiva que é formada, em relação às suas características essenciais de libertação, por etil-celulose e pelo menos um álcool gordo.

Adicionalmente, não existe nenhuma incidência significativamente maior de efeitos colaterais tais como obstipação, como seria normalmente esperado, visto que ocorrem picos de concentrações plasmáticas como resultado de uma taxa inicial rápida de elevação na concentração plasmática.

Adicionalmente, especialmente se a forma farmacêutica, de acordo com a presente invenção, for uma formulação de matriz, garante-se que o agonista, isto é, a oxicodona, assim como o antagonista, isto é, a naloxona, são sempre libertados em porcentagens pré-determinadas e que suas taxas de libertação não se influenciam umas às outras. Portanto, o abuso do medicamento, que pressupõe que a oxicodona possa ser extraída selectivamente da formulação, é impedido. A formulação, de acordo com a presente invenção, portanto, impede a extração selectiva de oxicodona a partir da forma farmacêutica sem a quantidade correspondente do antagonista naloxona, independentemente das quantidades absolutas e relativas do agonista e do antagonista escolhidos.

Dessa maneira, as formas farmacêuticas descritas pela presente invenção são também adequadas para um processo de

titulação de doentes humanos com uma formulação de oxicodona e naloxona de libertação sustentada. A primeira etapa desta modalidade compreende a administração, a um doente humano, por exemplo, numa base de duas vezes por dia ou de uma vez por dia, de uma dose unitária das formas farmacêuticas de oxicodona/naloxona de libertação sustentada, conforme descrito antes e nos parágrafos que se seguem. Posteriormente, esta modalidade inclui uma etapa adicional de monitorização de parâmetros farmacocinéticos e farmaco-dinâmicos provocados pela referida formulação no referido doente humano e determinar se os referidos parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos são apropriados para tratar o referido doente numa base repetida. O doente é titulado pelo ajuste da dose de oxicodona e/ou naloxona administrada ao doente pela administração de uma dose unitária das formas farmacêuticas de acordo com a presente invenção contendo uma quantidade diferente de oxicodona e/ou naloxona, se for determinado que os referidos parâmetros farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos não forem satisfatórios ou se a dose de oxicodona e/ou naloxona na dose unitária for mantida numa quantidade previamente administrada se os referidos parâmetros farmacocinéticos e/ou farmaco-dinâmicos forem considerados apropriados. A titulação é continuada por um ajuste adicional da dose de oxicodona e/ou de naloxona até se atingirem os parâmetros farmacocinéticos/fármaco-dinâmicos apropriados, em estado estável, no doente. Posteriormente, a administração da dose de oxicodona e/ou de naloxona, na forma farmacêutica de libertação sustentada de acordo com a presente invenção é contínua, por exemplo, numa base de duas vezes ao dia ou uma vez ao dia, até o tratamento estar terminado.

Numa modalidade adicional preferida, a oxycodona e/ou a naloxona são libertadas das formas farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, de uma maneira sustentada, invariável e/ou independente.

Esta modalidade garante que, dadas as quantidades relativas idênticas, os compostos activos mostram perfis de libertação iguais, independentes da quantidade absoluta presente. Este comportamento de libertação independente providencia ao médico uma gama ampla de quantidades absolutas da substância activa analgésica utilizáveis, visto que a proporção ideal de agonista/antagonista é conhecida. Dessa maneira, é possível ajustar confortavelmente a dosagem para cada doente individual, tanto por um aumento progressivo de dosagem ou, se necessário, uma redução progressiva da dosagem. De um ponto de vista médico, esta capacidade para ajustar a dosagem a um doente individual é extremamente útil.

A libertação sustentada, invariável e/ou independente dos compostos activos, isto é, a oxycodona e a naloxona ou seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, garante, adicionalmente que as preparações farmacêuticas produzidas de acordo com a presente invenção sejam caracterizadas por uma baixa frequência de administração, de modo que se consiga uma adesão elevada do doente. Além do mais, as preparações de acordo com a presente invenção permitem ao médico ajustar a dosagem individualmente para cada doente. As preparações de acordo com a presente invenção permitem o uso dos compostos activos num amplo espectro, com relação às quantidades absolutas utilizáveis e garantem que os compostos activos, mesmo após armazenagem de longa duração, se tornem eficazes com perfis de libertação iguais.

De acordo com a presente invenção, libertação sustentada de oxicodona ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou naloxona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico significa que as substâncias activas sob o ponto de vista farmacêutico são libertadas do medicamento num período de tempo mais longo do que o que é conhecido das formulações de libertação imediata. Normalmente, uma preparação de libertação imediata terá libertado praticamente todos os princípios activos dentro de aproximadamente 30 minutos, se medido de acordo com o processo das pás USP.

Numa modalidade específica da presente invenção, a libertação da forma farmacêutica está entre 25 % e 65 %, preferivelmente entre 30 % e 60 %, mais preferivelmente entre 35 % e 55 % e ainda mais preferivelmente entre 40 % e 50 % de oxicodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou naloxona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, após 4 horas. Outras modalidades específicas da presente invenção referem-se a formas farmacêuticas que libertam entre 70 % e 100 %, preferivelmente entre 75 % e 100 %, mais preferivelmente entre 80 % e 95 % e, ainda mais preferivelmente, entre 80 % e 85 %, entre 85 % e 90 % ou entre 90 % e 95 % de oxicodona ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou naloxona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, após 8 horas. Modalidades preferidas da presente invenção também se referem a preparações que libertam, após 8 horas, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 % ou aproximadamente 95 % de oxicodona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e/ou naloxona ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

De acordo com a presente invenção, as formas farmacêuticas ou as formulações de medicamentos que garantem esta libertação sustentada dos compostos activos da preparação ou da forma farmacêutica, são concebidas como formulações de atraso, formulações de libertação sustentada ou formulações de libertação prolongada. De acordo com a presente invenção, a libertação dos compostos activos preferivelmente ocorre de uma maneira independente do pH.

De acordo com a presente invenção, a expressão "praticamente independente do pH" significa que a diferença, em qualquer momento, entre a quantidade de oxicodona libertada a pH 1,2 e a quantidade libertada a pH 6,8 (quando medida *in vitro* usando o processo do cesto USP, a 100 rpm, em 900 ml de tampão aquoso), é de 20 %, preferivelmente de 15 % e mais preferivelmente de 10 % (em peso, com base na quantidade total de oxicodona ou de um seu sal, na forma farmacêutica) ou menos. O mesmo se aplica *mutatis mutandis* à naloxona. Um valor de libertação, num momento distinto baseia-se normalmente na média de cinco medições.

Além disso, de acordo com a invenção, a expressão "libertação sustentada" refere-se à libertação de compostos activos de um medicamento, ao longo de um período de tempo prolongado. Isto não implica uma libertação controlada num local definido; portanto, não significa que os compostos activos são libertados apenas no estômago ou apenas no intestino.

De acordo com a presente invenção, "libertação independente" significa que, dada a presença de pelo menos dois compostos activos, uma alteração da quantidade absoluta de um composto não influencia os perfis de

libertação dos outros compostos, de modo que os perfis de libertação dos outros compostos não são alterados. Para formas farmacêuticas ou formulações de acordo com a presente invenção, este comportamento de libertação independente é independente do valor de pH, para o qual a libertação é medida ou do processo de produção. A independência do pH aplica-se, particularmente, ao intervalo ácido, isto é, para valores de pH < 7. O perfil de libertação ou o comportamento de libertação é definido como a alteração da libertação do composto activo da formulação ao longo do tempo, com a quantidade libertada de cada composto activo, dada em porcentagens da quantidade total do composto activo.

O perfil de libertação pode ser determinado por testes conhecidos. Preferivelmente, a libertação dos compostos activos de uma formulação de libertação sustentada é determinada pelo processo do cesto de acordo com a USP, a um pH de 1,2 ou a um pH de 6,5 por meio de CLAR.

Por exemplo, isto significa que o perfil de libertação de oxicodona, observada para uma combinação de oxicodona/naloxona com 12 mg de oxicodona e 4 mg de naloxona não difere da de uma preparação correspondente, com a mesma formulação contendo 12 mg de oxicodona e 6 mg de naloxona.

Em particular, comparou-se a libertação independente é de interesse se o perfil de libertação de preparações que têm composições praticamente iguais. As preparações de composição praticamente iguais têm quantidades diferentes de compostos activos, mas são, por outro lado, basicamente iguais no que respeita aos componentes da composição que essencialmente influenciam o comportamento de libertação.

Por exemplo, se se comparam as preparações mencionadas antes (com a primeira preparação compreendendo 12 mg de oxicodona e 4 mg de naloxona e a segunda preparação compreendendo 12 mg de oxicodona e 6 mg de naloxona), ambas as preparações, desde que tenham o mesmo peso total, providenciarão o mesmo perfil de libertação para a oxicodona e a naloxona, se a diferença na quantidade de naloxona for substituída por um componente na formulação que normalmente não influencia o comportamento de libertação.

Os especialistas na matéria estão cientes que, se a quantidade do composto activo em relação ao qual as duas formas farmacêuticas diferem for substituído por uma substância que é essencial para o comportamento de libertação da formulação, tal como etil-celulose ou um álcool gordo, podem ocorrer diferenças no comportamento de libertação. Assim, a libertação independente é providenciada, preferivelmente, por formas farmacêuticas que têm quantidades diferentes dos compostos activos, mas são, por outro lado, idênticas ou pelo menos altamente similares em relação aos componentes que essencialmente influenciam o comportamento de libertação (dado que se comparam formulações com o mesmo peso total).

De acordo com a presente invenção, "comportamento de libertação invariável" ou "perfil de libertação invariável" é definido de modo que a percentagem da quantidade absoluta de cada composto activo libertado por unidade de tempo não seja alterada significativamente e permaneça suficientemente constante se as quantidades absolutas de um composto activo forem alteradas. Percentagens suficientemente constantes significam que a percentagem média libertada por unidade de tempo desvia-se de um valor

médio em não mais que 20 %, preferivelmente não mais que 15 % e, especialmente, preferivelmente não mais que 10 %. O valor médio pode ser calculado a partir de seis medições do perfil de libertação. Obviamente, a quantidade libertada por unidade de tempo tem que satisfazer os requisitos legais e regulatórios.

Por exemplo, isto significa que dada uma combinação de oxicodona/naloxona de 12 mg de oxicodona e 4 mg de naloxona, durante as primeiras 4 horas, liberta-se 25 % de oxicodona e 20 % de naloxona. Se a combinação de oxicodona/naloxona contiver 24 mg de oxicodona e 8 mg de naloxona, liberta-se novamente 25 % de oxicodona e 20 % de naloxona, durante as primeiras 4 horas. Em ambos os casos, o desvio não será maior do que 20 % do valor médio (que neste exemplo é de 25 % para a oxicodona e de 20 % para a naloxona).

Conforme descrito para o comportamento de libertação independente, a libertação invariável é de especial interesse se se compararem preparações de composição praticamente iguais. Esta preparação difere, em relação à quantidade dos compostos activos, mas têm uma composição igual ou pelo menos altamente similar em relação aos componentes que influenciam a libertação da preparação. Normalmente, a diferença na quantidade de composto activo será substituída pela quantidade de excipiente farmacêutico inerte que não influencia praticamente o comportamento de libertação da preparação. Este excipiente farmacêutico pode ser lactose, que é um agente de carga típico em preparações farmacêuticas. Um especialista na matéria está bem ciente de que libertação invariável não pode ser providenciada por preparações nas quais a diferença na quantidade de um composto activo é substituída por substâncias que são

conhecidas por influenciarem essencialmente o comportamento de libertação da preparação, tal como etil-celulose ou álcoois gordos.

De acordo com a presente invenção, "estável durante a armazenagem" ou "estabilidade na armazenagem" significa que, mediante condições padrão de armazenagem (pelo menos dois anos, à temperatura ambiente e à humidade usual), as quantidades de compostos activos de uma formulação de um medicamento não se desviam das quantidades iniciais em mais do que os valores dados na memória descritiva ou nas instruções das farmacopeias comuns. De acordo com a presente invenção, a estabilidade na armazenagem também significa que uma preparação produzida de acordo com a presente invenção pode ser armazenada em condições padrões (60 % de humidade relativa, 25 °C), conforme é requerido para admissão no mercado.

De acordo com a presente invenção, "estável na armazenagem" ou "estável com o decorrer do tempo" também significa que, após armazenagem em condições padrão, os compostos activos mostram perfis de libertação iguais aos apresentados no uso imediato sem armazenagem. De acordo com a presente invenção, as flutuações admissíveis em relação ao perfil de libertação são caracterizadas pela quantidade libertada por unidade de tempo variar não mais que 20 %, preferivelmente não mais que 15 % e, especialmente, preferivelmente não mais que 10 %, em relação a um valor médio. O valor médio é calculado de seis medições do perfil de libertação.

A estabilidade durante a armazenagem é determinada, preferivelmente, pelo processo de pás de acordo com a USP, a um pH de 1,2, com CLAR.

De acordo com a presente invenção, uma matriz de difusão "que não aumenta de volume" ou "praticamente não aumenta de volume" é uma formulação de matriz na qual a libertação dos compostos activos não sofre influências (ou pelo menos não num grau relevante) com o aumento de volume da matriz (especialmente nos fluidos fisiológicos dos locais-alvo relevantes no corpo do doente).

De acordo com a presente invenção, a expressão matriz de difusão "que praticamente não aumenta de volume" também se refere a uma matriz cujo volume aumentará aproximadamente 300 %, preferivelmente aproximadamente 200 %, mais preferivelmente, aproximadamente 100 %, aproximadamente 75 %, ou aproximadamente 50 %, ainda mais preferivelmente, aproximadamente 30 % ou aproximadamente 20 % e, mais preferivelmente, aproximadamente 15 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 5 % ou aproximadamente 1 %, em soluções aquosas (e especialmente nos fluidos fisiológicos de locais alvos relevantes no corpo do doente).

As preparações produzidas de acordo com a presente invenção podem ser aplicadas oralmente, nasalmente, rectalmente e/ou por inalação para uso no tratamento da dor. De acordo com a presente invenção, não se considera a aplicação parentérica. Especialmente preferida é uma formulação para aplicação oral.

Numa modalidade, a oxycodona e/ou a naloxona estão presentes numa forma farmacêutica sob a forma de uma base livre.

Numa modalidade alternativa preferida, a oxycodona e/ou a naloxona estão presentes na forma farmacêutica sob a

forma de um sal, derivado e similares aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Os sais preferidos compreendem, entre outros, cloridrato, sulfato, bissulfato, tartarato, nitrato, citrato, bitartarato, fosfato, malato, maleato, bromidrato, iodidrato, fumarato, succinato e similares.

As formulações sustentadas, à base de uma matriz podem ser usadas, preferivelmente, como formas farmacêuticas ou formulações de acordo com a presente invenção. É especialmente preferido que as formas farmacêuticas sejam baseadas numa matriz de difusão que praticamente não aumenta de volume.

Preferivelmente, os materiais de matriz para as formas farmacêuticas de acordo com a presente invenção compreendem polímeros à base de etilcelulose, sendo a etilcelulose um polímero especialmente preferido. As matrizes especialmente preferidas compreendem polímeros que estão disponíveis no mercado sob a marca registada Ethocel Standar 45 Premium® ou Surelease ®. Especialmente preferido é o uso da etilcelulose N45 ou de Surelease®E-7-7050.

É especialmente preferido que as formas farmacêuticas de acordo com a presente invenção compreendam etilcelulose e pelo menos um álcool gordo como os componentes da matriz que essencialmente influenciam as características de libertação da matriz. As quantidades de etilcelulose e de pelo menos um álcool gordo podem variar significativamente, de modo que se possam obter preparações com perfis de libertação diferentes podem. Embora as preparações da presente invenção usualmente compreendam ambos os componentes mencionados antes, em alguns casos pode ser preferível que as preparações compreendam apenas

etilcelulose ou o(s) álcool(is) gordo(s) como os componentes determinantes da libertação.

As formas farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem, ainda, compreender agentes de carga e substâncias adicionais, tais como auxiliares de granulação, lubrificantes, corantes, agentes de fluidez e plastificantes.

Podem utilizar-se como agentes de carga lactose, glicose ou sacarose, amidos e os seus hidrolisados, celulose microcristalina, celatose, álcoois de açúcar tais como sorbitol ou manitol, sais de cálcio polissolúveis tal como hidrogenofosfato de cálcio, fosfato dicálcico ou tricálcico.

A povidona pode ser usada como auxiliar de granulação.

Sílica altamente dispersa (Aerosil®), talco, amido de milho, óxido de magnésio, e estearato de magnésio ou estearato de cálcio, podem, preferivelmente, ser usados como agentes de fluidez ou lubrificantes.

Estearato de magnésio e/ou estearato de cálcio podem, preferivelmente, ser usados como lubrificantes. Ácidos gordos tal como ácido esteárico ou gorduras como óleo de rícino hidratado, também podem, preferivelmente, ser usados.

Também se podem utilizar polietilenog-licóis e álcoois gordos como álcool cetílico e/ou estearílico e/ou álcool cetoestearílico, como substâncias adicionais que influenciam o atraso.

Se se utilizarem agentes de carga e substâncias adicionais tais como corantes e os lubrificantes mencionados, agentes de fluidez e plastificantes, deve-se tomar cuidado, pois de acordo com a presente invenção estas combinações devem ser usadas apenas em conjunto com a substância formadora da matriz e/ou as substâncias formadoras da matriz, de modo a garantir parâmetros *in vivo* dos compostos activos de acordo com a presente invenção.

Todos estes componentes adicionais das formulações serão, escolhidos, preferivelmente, de uma maneira tal que a matriz de libertação obtenha o carácter de uma matriz de difusão que não aumenta de volume com a água ou com um tampão e que não é erosiva.

De acordo com a presente invenção, é especialmente preferido que as formas farmacêuticas compreendam etil-celulose tal como etil-celulose N45 ou Surelease® E-7-7050 como uma substância de constituição da matriz, álcool estearílico como o álcool gordo, estearato de magnésio como lubrificante, lactose como agente de carga e povidona como um auxiliar de granulação.

As formas farmacêuticas, de acordo com a presente invenção contêm oxycodona numa quantidade correspondente a 40 mg de cloridrato de oxycodona anidro e naloxona numa quantidade correspondente a 20 mg de cloridrato de naloxona anidro. Novamente, os materiais retardantes são seleccionados, preferencialmente, entre etilcelulose e álcool estearílico. Nesta modalidade, as formas farmacêuticas, são seleccionados, preferencialmente, entre etilcelulose e álcool estearílico. Nesta modalidade, as formas farmacêuticas preferivelmente contêm pelo menos 22 mg ou pelo menos 24 mg ou pelo menos 26 mg de etilcelulose

e/ou pelo menos 55 mg ou pelo menos 59 mg ou pelo menos 61 mg de álcool estearílico. As quantidades preferidas para a etilcelulose nas formas farmacêuticas de acordo com esta modalidade são de pelo menos 8 ou pelo menos 10 ou pelo menos 12 mg de etilcelulose.

As formas farmacêuticas, de acordo com a presente invenção podem ser produzidas tal como todas as formas farmacêuticas comuns que, em princípio, são adequadas para as formulações retardadas e que providenciam os parâmetros *in vivo* dos compostos activos, isto é, oxicodona e naloxona, de acordo com a presente invenção. Especialmente preferidos são comprimidos, comprimidos de camadas múltiplas e cápsulas. Podem utilizar-se formas adicionais de aplicação como grânulos ou pós, sendo admissíveis apenas aquelas formas de aplicação que proporcionam um atraso suficiente e um comportamento de libertação de acordo com a presente invenção.

As preparações farmacêuticas podem também compreender revestimentos de película. Contudo, tem que se garantir que os revestimentos de película não influenciem negativamente as propriedades de libertação dos compostos activos da matriz e a estabilidade na armazenagem dos compostos activos dentro da matriz. Estes revestimentos de película, se necessário, podem ser coloridos ou podem compreender uma dose inicial de compostos activos. Os compostos activos desta dose inicial serão imediatamente libertados, de modo que se atinja, muito rapidamente, um nível eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, no plasma sanguíneo.

As preparações farmacêuticas ou os seus estágios preliminares que estão de acordo com a presente invenção, podem ser produzidas por granulação de desenvolvimento ou

de ruptura. Uma modalidade preferida é a produção por granulação por pulverização com a secagem subsequente dos grânulos. Uma outra modalidade preferida é a produção de grânulos por granulação por desenvolvimento num tambor ou num disco de granulação. Os grânulos podem então ser prensados, por exemplo, em comprimidos, usando substâncias e procedimentos adicionais apropriados. Um especialista na matéria está familiarizado com a tecnologia de granulação conforme aplicada à tecnologia farmacêutica.

A produção de preparações farmacêuticas ou dos seus estágios preliminares, que estão de acordo com a presente invenção, por tecnologia de extrusão, é especialmente vantajosa. Numa modalidade preferida, as preparações farmacêuticas ou os seus estágios preliminares são produzidos por extrusão de fusão com extrusoras co-giratórias ou inversamente giratórias de dois parafusos. Uma outra modalidade preferida é a produção por meio de extrusão, com extrusoras compreendendo um ou mais parafusos. Estas extrusoras podem também compreender elementos trituradores.

A extrusão é também um processo de produção bem estabelecido na tecnologia farmacêutica e é bem conhecida dos especialistas na matéria. Um especialista na matéria está bem ciente que, durante o processo de extrusão, vários parâmetros, tais como a taxa de alimentação, a velocidade do parafuso, a temperatura de aquecimento das diferentes zonas da extrusora (se disponíveis), o teor de água, etc., podem variar de modo a produzir produtos com as características desejadas.

Os parâmetros mencionados antes dependerão do tipo específico de extrusora usada. Durante a extrusão, a

temperatura das zonas de aquecimento, nas quais os componentes da formulação da presente invenção se fundem, pode estar entre 40 e 120 °C, preferivelmente entre 50 e 100 °C, mais preferivelmente entre 50 e 90 °C, ainda mais preferivelmente entre 50 e 85 °C e mais preferivelmente entre 65 e 80 °C, particularmente se se utilizarem extrusoras de rosca dupla de contracorrente (tal como a Leistritz Micro 18 GGL ou Leistritz Micro 27 GGL). Um especialista na matéria está bem ciente de que nem todas as zonas de aquecimento têm que ser aquecidas. Particularmente atrás do alimentador em que os componentes se misturam, pode ser necessário um arrefecimento por volta de 25 °C. A velocidade da rosca pode variar entre 100 e 500 rotações por minuto (rpm), preferivelmente entre 100 e 250 rpm, mais preferivelmente entre 100 e 200 rpm e mais preferivelmente a cerca de 150 rpm, particularmente se se utilizarem extrusoras de roscas duplas de contracorrente (tal como Leistritz Micro 18 GGL). A geometria e o diâmetro do bico da fierira podem ser seleccionados conforme necessário. O diâmetro do bico da fieira das extrusoras normalmente usadas está, normalmente entre 1 a 10 mm, preferivelmente entre 2 a 8 mm e, mais preferivelmente, entre 3 e 5 mm. A proporção do comprimento em relação ao diâmetro da rosca das extrusoras que podem ser usadas para a produção das preparações da presente invenção é, normalmente, de aproximadamente 40:1.

Geralmente, as temperaturas das zonas de aquecimento têm que ser seleccionadas de modo que não seja desenvolvida nenhuma temperatura que possa destruir os compostos activos sob o ponto de vista farmacêutico. A taxa de alimentação e a velocidade da rosca serão seleccionadas de modo que os compostos activos sob o ponto de vista farmacêutico sejam libertados das preparações produzidas por extrusão de uma

maneira sustentada, independente e invariável e sejam estáveis na matriz durante a armazenagem. Se, por exemplo, a taxa de alimentação for aumentada, a velocidade da rosca possivelmente terá que ser aumentada correspondentemente para garantir o mesmo atraso.

Um especialista na matéria sabe que todos os parâmetros mencionados antes dependem das condições específicas da produção (tipo da extrusora, geometria da rosca, número de componentes, etc.) e podem necessitar de adaptação para que as preparações produzidas pela extrusão proporcionem parâmetros *in vivo* de oxicodona de acordo com a presente invenção.

Apresentam-se a seguir exemplos que mostram modalidades altamente vantajosas da presente invenção. Os exemplos não devem ser interpretados como limitativos das modalidades possíveis da presente invenção.

EXEMPLOS DE MODALIDADES

Exemplo 1: Optimização da proporção de naloxona - oxicodona em doentes com dor

1. Objectivo

O objecto primário deste estudo foi investigar se uma combinação de oxicodona/naloxona, de acordo com a presente invenção conduzirá a uma analgesia comparável com uma diminuição da obstipação em doentes com dor crónica grave originária de tumor ou de outras causas não tumorais e necessidade de laxantes, quando comparada com oxicodona isoladamente. Um objecto adicional foi investigar qual a proporção da dose de oxicodona para naloxona mais efectiva

e mais adequada para desenvolvimento adicional em relação à melhoria da função intestinal, eficácia analgésica e segurança. Um terceiro objecto foi comparar a incidência de outros efeitos colaterais entre grupos de tratamento.

O processo para avaliação da função intestinal e as escalas analógicas para uso neste processo foram utilizadas num estudo clínico de fase II conduzido na Europa.

2. População do ensaio, critérios de inclusão e de exclusão

No total, distribuíram-se aleatoriamente 202 doentes e 152 doentes receberam tanto naloxona como oxycodona; 50 doentes receberam oxycodona e placebo de naloxona. A população com "Intenção de Tratamento" (ITT) consistiu em 196 (97,0 %) doentes. A população "Por Protocolo" (PP) consistiu em 99 (49 %) doentes.

Os participantes do estudo foram seleccionados de acordo com os critérios de inclusão e de exclusão. No geral, doentes do género masculino e feminino, com idade \geq 18 anos, sofrendo de dor crónica grave originária de tumor ou de outras causas não tumorais e que necessitavam de tratamento com opióide foram inscritos no estudo. Doentes com eficácia ou tolerabilidade insuficientes a analgésico OMS II ou III e doentes com tratamento estável com oxycodona (40 - 80 mg/dia) eram adequados para a triagem. Os doentes incluídos no período de tratamento duplamente cego estavam com um tratamento estável com oxycodona e tinham uma necessidade médica de ingestão regular de laxantes.

Os doentes foram seleccionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão.

Critérios de Inclusão

- Idade \geq 18 anos
- com dor crónica grave originária de tumor e de outras causas não tumorais que necessitava de tratamento com opióide
 - e/ou eficácia insuficiente com um analgésico OMS II ou III
 - e/ou tolerabilidade insuficiente com um analgésico OMS II ou III
 - ou doentes sob tratamento estável com oxycodona (40 - 80 mg/dia)
- eram capazes de participação voluntária e de dar consentimento informado por escrito
- podiam entender os requisitos do protocolo e estavam dispostos e capazes de cumpri-los.

Os doentes que destinados a ser incluídos no período de tratamento de manutenção (fase de manutenção) e titulação ou ensaio inicial eram aqueles que:

- estavam sob tratamento estável com oxycodona de 40 - 80 mg/dia com menos que 5 ingestões de medicação de auxílio (oxycodona) por semana
- apresentavam necessidade médica de ingestão regular de laxantes para ter pelo menos 3 avaliações intestinais/semana

Critérios de Exclusão

Os doentes a serem excluídos do estudo eram aqueles que:

- apresentaram abuso actual de álcool ou de fármacos

- apresentaram doença cardiovascular e respiratória grave actual (por exemplo, cancro pulmonar e metástases)
- apresentaram insuficiência hepática e renal grave actual (transaminases três vezes acima do intervalo normal) e/ou carcinoma e/ou metástases hepáticas/renais.
- apresentaram histórico de íleo paralítico
- apresentaram pancreatite aguda actual
- apresentaram um histórico de psicose
- apresentaram histórico de Morbus Parkinson
- estavam no processo de passar a reforma antecipada relacionada com a doença
- estavam a receber um outro tratamento com opióide além da oxicodona
- com hipersensibilidade conhecida a um dos medicamentos do estudo
- participaram num outro estudo clínico até 30 dias antes da entrada neste estudo
- eram do sexo feminino e estavam grávidas ou amamentando
- eram do sexo feminino com potencial para gravidez e não estavam adequadamente protegidas contra a concepção

Podem obter-se dados específicos sobre a população do ensaio das figuras 3 e 4.

3. Tratamento, Dose, e Modo de Administração do ensaio

Preparações administradas

Prepararam-se comprimidos com uma potência de dosagem de 20 mg de oxicodona, 10 mg de oxicodona, 5 mg de naloxona e 10 mg de naloxona, por granulação por pulverização. As potências de dosagens de oxicodona de 30 mg foram

administradas usando um comprimido com uma potência de dosagem de 10 mg e um comprimido com uma potência de dosagem de 20 mg. Administraram-se doses com uma potência de 40 mg de oxicodona usando dois comprimidos com uma potência da dose de 20 mg.

Comprimidos de cloridrato de oxicodona PR de 10 mg

Os comprimidos de cloridrato de oxicodona PR de 10 mg são redondos, biconvexos, revestidos com película branca com a inscrição OC numa face e 10 na outra face. A seguir indica-se a composição dos comprimidos de cloridrato de oxicodona PR de 10 mg:

Composição de comprimidos de cloridrato de oxicodona PR de 10 mg

Constituintes	mg/com-primido	Função	Referência ao padrão
Núcleo do Comprimido			
<u>Constituinte activo</u>			
Cloridrato de oxicodona ¹ (equivalente base de oxicodona)	10,00 (9,00)	Ingrediente activo	Ph Eur
<u>Outros constituintes</u>			
Mono-hidrato de lactose (lactose seca por pulverização)	69,25	Diluente	Ph Eur
Povidona (K 30)	5,00	Ligante	Ph Eur
Dispersão de copolímero de metacrilato de amónio (Eudragit RS 30 D) ² (sólidos)	10,00	Retardante	USP/NF
Triacetina	2,00	Plastificante	Ph Eur
Álcool de estearilo	25,00	Retardante	Ph Eur
Talco	2,50	Ag. Desliz.	Ph Eur
Estearato de magnésio	1,25	Lubrificante	Ph Eur
Peso total do núcleo ³	130		
Revestimento de película			
Opadry branco Y-5R-18024-A ⁴	5,00	Revestimento	
Água purificada ⁵		Dissolvente	Ph Eur
Peso total do comprimido	135		
Composição do revestimento de película			

A composição aproximada de um revestimento de película de 5 mg é a seguinte:

Componente

Hipromelose 3 mPa.s (E464)	1,750	Formador da película	Ph Eur
Hipromelose 50 mPa.s (E464)	0,250	Formador da película	Ph Eur
Hidroxipropilcelulose	1,500	Formador da película	Ph Eur
Dióxido de titânio (E171)	1,000	Corante	Ph Eur
Macrogol 400	0,500	Plastificante	Ph Eur

¹ Base anidra. A quantidade do lote é ajustada para o ensaio/teor da mistura

² O Eudragit RS 30 D consiste numa dispersão a 30 % de copolímero de metacrilato de amónio NF [cloreto de metacrilato de poli[etilacrilato-co-metilmacrilato-co-(2-trimetil-amónio-etilo)] {1:2:0.1) NF) em água purificada Ph Eur, conservada com ácido (E,E)-hexa-2,4-dienóico a 25 % (ácido sórbico) Ph Eur/NF

³ inclui ~4 % de humidade residual, isto é, 5 mg por núcleo do comprimido.

⁴ A quantidade actual de revestimento é de cerca de 5 mg. Aplica-se o revestimento ao núcleo dos comprimidos para se obter um aumento de peso de 3-4 % e uma aparência uniforme.

⁵ Eliminado durante o processo.

Comprimidos de cloridrato de oxicodona PR de 20 mg

Os comprimidos de cloridrato de oxicodona PR de 20 mg são redondos, biconvexos, revestidos com uma película cor-de-rosa com a inscrição OC numa face e 20 na outra face. A seguir indica-se a composição dos comprimidos de cloridrato de oxicodona PR de 20 mg.

Composição de Comprimidos de Cloridrato de Oxicodona PR de 20 mg

Constituintes	mg/comprimido	Função	Referência ao padrão
---------------	---------------	--------	----------------------

Núcleo do Comprimido

<u>Constituinte activo</u>			
Cloridrato de oxicodona ¹ (equivalente base de oxicodona)	20,00 (18,00)	Ingrediente activo	Ph Eur
<u>Outros constituintes</u>			
Mono-hidrato de lactose (lactose seca por pulverização)	59,25	Diluente	Ph Eur
Povidona (K 30)	5,00	Ligante	Ph Eur
Dispersão de copolímero de metacrilato de amónio (Eudragit RS 30 D) ² (sólidos)	10,00	Retardante	USP/NF
Triacetina	2,00	Plastificante	Ph Eur
Álcool de estearilo	25,00	Retardante	Ph Eur
Talco	2,50	Ag. Desliz.	Ph Eur
Estearato de magnésio	1,25	Lubrificante	Ph Eur
Peso total do núcleo ³	130		

Revestimento de película

Opadry cor-de-rosa YS-1R-14518-A ⁴	5,00	Revestimento	
Água purificada ⁵	-	Dissolvente	Ph Eur
Peso total do comprimido	135		

Composição do revestimento de película

A composição aproximada de um revestimento de película de 5 mg é a seguinte:

Componente

Hipromelose 3 mPa.s (E464)	1,5625	Formador da película	Ph Eur
Hipromelose 6 mPa.s (E464)	1,5625	Formador da película	Ph Eur
Dióxido de titânio (E171)	1,4155	Corante	Ph Eur
Macrogol 400	0,4000	Plastificante	Ph Eur
Polisorbato 80	0,0500	Agente de molhagem	Ph Eur
Óxido de ferro vermelho(E172)	0.095	Corante	HSE

¹ Base anidra. A quantidade do lote é ajustada para o ensaio/teor da mistura

² O Eudragit RS 30 D consiste numa dispersão a 30 % de copolímero de metacrilato de amónio NF [cloreto de metacrilato de poli[etilacrilato-co-metilmetacrilato-co-(2-trimetil-amónio-etilo)] {1:2:0,1) NF) em água purificada Ph Eur, conservada com ácido (E,E)-hexa-2,4-dienóico a 25 % (ácido sórbico) Ph Eur/NF

³ inclui ~4 % de humidade residual, isto é, 5 mg por núcleo do comprimido.

⁴ A quantidade actual de revestimento é de cerca de 5 mg. Aplica-se o revestimento ao núcleo dos comprimidos para se obter um aumento de peso de 3-4 % e uma aparência uniforme.

⁵ Eliminado durante o processo.

Comprimidos de Naloxona

Os comprimidos de naloxona de libertação prolongada são comprimidos de libertação controlada usando uma matriz de álcool estearílico e etilcelulose como retardante. Os comprimidos contêm 10 mg de cloridrato de naloxona por comprimido. A seguir indica-se a descrição completa dos componentes e a composição quantitativa dos comprimidos de naloxona de libertação prolongada.

Comprimidos de libertação prolongada de naloxona

Componente		Quantidade (mg/comprimido)		Função	Referência ao padrão
	NaI 5 mg	Na I 10 mg	NaI 15 mg		
Di-hidrato de cloridrato de naloxona	5,45	10,90	16,35	Activo	Ph. Eur.*
<i>correspondendo a</i>					
Cloridrato anidro de naloxona	5,00	10,00	15,00		
Base de naloxona	4,50	9,00	13,50		
Povidona K30	5,00	5,00	5,00	Ligante	Ph. Eur.*
Suspensão retardante (Surelease E-7-7050) (massa anidra) compreendendo	10,00	10,00	10,00		
1. Etilcelulose	6,93	6,93	6,93	Componentes do retardante da matriz de controlo da libertação	Ph.Eur.*
2. Sebacato de dibutilo	1,60	1,60	1,60		Ph.Eur.*
3. Ácido oleico	0,77	0,77	0,77		Ph.Eur.*
4. Sílica coloidal anidra	0,70	0,70	0,70		Ph.Eur.*
Álcool de estearilo	25,00	25,00	25,00	Retardante	Ph.Eur.*
Mono-hidrato de lactose	74,25	69,25	64,25	Diluyente	Ph.Eur.*
Talco purificado	2,50	2,50	2,50	Agente de deslizamento	Ph.Eur.*
Estearato de magnésio	1,25	1,25	1,25	Lubrificante	Ph.Eur.*
PESO TOTAL DO COMPRIMIDO	123,0	123,0	123,0		*Edição actual

Desenho do Estudo

O estudo clínico foi conduzido na Alemanha como um estudo multicêntrico, prospectivo, controlado, aleatório, duplamente cego (com placebo simulado), de quatro grupos paralelos com oxicodeona de libertação controlada oral (CR), naloxona de libertação controlada oral (CR) e o placebo de naloxona correspondente.

A duração total do estudo foi até 10 semanas, incluindo um período de triagem, um período mínimo de duas semanas de titulação (máximo de 3 semanas) (ou um período de uma semana de ensaio inicial), um período de tratamento de quatro semanas (oxicodeona e naloxona/placebo de naloxona) e uma fase de acompanhamento de duas semanas.

Os doentes com controle de dor estável, que preencheram todos os critérios de inclusão/exclusão foram distribuídos aleatoriamente para um tratamento duplamente cego num dos três grupos de tratamento de naloxona ou um grupo de tratamento com placebo de naloxona.

O estudo tinha três fases nucleares: uma fase de pré-distribuição aleatória, um período de tratamento duplamente cego de 4 semanas (fase de manutenção) e uma fase de acompanhamento. A fase de pré-distribuição aleatória consistiu numa triagem e titulação/ensaio inicial. Após a triagem, os doentes entraram quer num período de titulação, quer num período de ensaio inicial. Os doentes com pré-tratamento da dor insuficiente entraram num período de titulação mínimo de 2 semanas e foram individualmente titulados e estabilizados numa dose de oxicodeona de 40 mg, 60 mg ou 80 mg por dia. Os doentes em pré-tratamento estável com oxicodeona na triagem (entre 40-80 mg/dia) e com

obstipação concomitante, entraram num período de ensaio inicial de 1 semana e ficaram elegíveis para a fase de manutenção sem titulação anterior. Para todos os doentes, a dose de oxicodona podia ser ajustada durante a titulação ou o ensaio inicial e os investigadores mantiveram contacto telefónico compulsório de 2 em 2 dias para avaliar o controlo da dor e efectuar alterações da dose.

No final do período de titulação/ensaio inicial, os doentes que receberam uma dose de manutenção estável de 40 mg, 60 mg ou 80 mg de oxicodona por dia (com menos que 5 ingestões de medicação de resgate por semana) e tinham uma necessidade médica de ingestão regular de laxantes foram distribuídos aleatoriamente por um dos 3 grupos de tratamento com naloxona ou por um grupo de tratamento com placebo de naloxona. Cada doente recebia a sua dose de manutenção de oxicodona mais comprimidos CR de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo de naloxona diariamente (ver quadro 2).

Após o período de tratamento, os doentes mantiveram a sua dose de manutenção de oxicodona isoladamente durante uma fase de acompanhamento adicional de duas semanas (40 mg, 60 mg ou 80 mg de oxicodona por dia). Os doentes mantiveram um diário e as avaliações da eficácia e segurança foram feitas durante o decorrer do estudo.

Quadro 1: Grupos de tratamento para a fase de manutenção com base na dose diária de naloxona.

Dose diária de naloxona (mg)	Grupo 1 Placebo 0	Grupo 2 5+5 10	Grupo 3 10+10 20	Grupo 4 20+20 40
Dose diária de oxicodona (mg)	2x20, 2x40, 2x30 40 60 80	2x20, 2x40, 2x30 40 60 80	2x20, 2x40, 2x30 40 60 80	2x20, 2x40, 2x30 40 60 80

Dose de oxycodona + naloxona (mg)	40/pl 60/pl 80/pl	40/10 60/10 80/10	40/20 60/20 80/20	40/40 60/40 80/40
Proporção	40/pl 60/pl 80/pl	4/1, 6/1, 8/1	2/1, 3/1, 4/1	1/1, 1,5/1, 2/1
Nota: Obtiveram-se proporções idênticas de doses para 40/10 mg e 80/20 mg (4/1) e para 40/20 mg e 80/40 mg (2/1).				

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Dose diária de naloxona (mg)	Placebo 0	5 + 5 10	10 + 10 20	20 + 20 40
Dose diária de oxycodona (mg)	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80	2x20, 2x30, 2x40 40 60 80

Dose de Oxycodona + Naloxona (mg)	40/pl 60/pl 80/pl	40/10, 60/10, 80/10	40/20, 60/20, 80/20	40/40, 60/40, 80/40
Proporção	40/pl 60/pl 80/pl	4/1, 6/1, 8/1	2/1, 3/1, 4/1	1/1, 1,5/1, 2/1

Nota: Proporções idênticas de doses foram obtidas para 40/10 mg e 80/20 mg (4/1) e para 40/20 mg e 80/40 mg (2/1). Distribuíram-se aleatoriamente 202, 196 estavam nas populações ITT e 166 completaram o estudo. O esquema da concepção do estudo para o estudo clínico está ilustrado na figura 5.

Forneceram-se comprimidos de naloxona CR em modo cego (5 mg e 10 mg), em frascos. O regime posológico foi constante durante todo o período inteiro de tratamento duplamente cego e não foi permitido nenhum ajuste da dose. Os doentes receberam 5, 10 ou 20 mg de naloxona oral todos os dias, de manhã e à noite.

Os comprimidos de oxycodona CR em ensaio aberto (10 mg e 20 mg) foram fornecidos em *blisters* de PP. Os ajustes da dose puderam ser feitos durante o período de titulação/ensaio inicial e os comprimidos de oxycodona CR de 10 mg estiveram disponíveis como medicamento de resgate

durante todo o estudo. O regime posológico foi constante para todo o período de tratamento duplamente cego. Os doentes receberam 20, 30 ou 40 mg de oxicodona oral todos os dias, de manhã e à noite.

Comprimidos de placebo de naloxona em modo cego eram opticamente idênticos aos comprimidos de naloxona de 5 mg e de 10 mg. A dose e o modo de administração eram iguais aos dos comprimidos de naloxona CR.

A população de Intenção de Tratamento (ITT) incluiu todos os doentes distribuídos aleatoriamente que receberam pelo menos uma dose do fármaco do estudo e tiveram pelo menos uma avaliação de eficácia após a distribuição aleatória. Para algumas análises, a última observação foi feita antecipadamente para os indivíduos ITT que foram descontinuados após a visita 4 (ITT/LOCF). Noutros casos, só se utilizaram os dados disponíveis (ITT não ausente).

A população Por Protocolo (PP) incluiu todos os doentes distribuídos aleatoriamente que completaram o estudo (incluindo a fase de acompanhamento) sem violações importantes do protocolo. Violações importantes do protocolo foram definidas como:

- Doentes que receberam mais que 50 mg de oxicodona por semana como medicamento de resgate durante a fase de manutenção ou que não seguiram um dos regimes de dose de oxicodona programados (40 mg, 60 mg ou 80 mg de oxicodona por dia).

- Menos que 4 avaliações pela manhã e 4 à noite da intensidade média da dor foram documentadas durante os últimos 7 dias anteriores a cada visita.

- Desvios muito grandes das visitas programadas, isto é, a data da visita estava fora da respectiva janela de

visita. Apenas desvios da janela de visita das visitas da fase de manutenção (visitas 4 e 5) foram considerados como violações importantes do protocolo. Desvios de outras visitas foram considerados como violações menores do protocolo. Para a identificação de uma violação importante do protocolo, as janelas de visita para as visitas 4 e 5 foram ligeiramente aumentadas após uma análise cega dos dados e foram definidas como se segue:

- visita 4 (durante a fase de manutenção):
- visita 3 mais 6 a 12 dias
- visita 5 (ao final da fase de manutenção):
- visita 3 mais 25 a 31 dias.

4. Variáveis principais da eficácia

As avaliações da eficácia foram determinadas com base nos dados registados na ficha clínica e nos diários do doente.

As principais variáveis da eficácia de interesse foram a dor e a função intestinal como se segue:

a) Dor média durante os últimos 7 dias anteriores a cada visita, com base na avaliação do doente, duas vezes por dia, da intensidade da dor usando a escala analógica numérica de 0-100 (NAS) (0= nenhuma dor e 100 = a pior dor possível). A Dor média foi calculada para cada visita do estudo como o valor médio dos valores médios diários de todas as entradas no diário do doente dos últimos 7 dias.

b) Função intestinal média: a avaliação do doente, em cada visita do estudo, da função intestinal, durante os últimos 7 dias anteriores a cada visita. A função intestinal média foi calculada a partir da média das três pontuações NAS 0-100: evacuação fácil (0=fácil/sem dificuldade, 100 = dificuldade grave), sensação de evacuação intestinal incompleta (0 = inexistente, 100 = muito forte) e julgamento de obstipação (0 = inexistente, 100 = muito forte).

As variáveis secundárias de interesse da eficácia incluíram, entre outras:

c) A análise global da eficácia, tolerabilidade e preferência. A avaliação para avaliação global da eficácia foi medida usando uma escala analógica numérica de 0 a 7 (1 = muito boa, 2 = boa, 3 = razoavelmente boa, 4 = moderada, 5 = um pouco má, 6 = má, 7 = muito má). A tolerabilidade foi medida usando a mesma escala analógica numérica de 0 a 7. A preferência foi medida pela análise da preferência para a manutenção (combinação de oxicodona/naloxona) ou titulação/ensaio inicial (apenas oxicodona) considerando eficácia/tolerabilidade da medicação do estudo usando uma NAS de 0 a 3 (1 = titulação/ensaio inicial, 2 = manutenção, 3 = sem preferência).

Para a avaliação global da eficácia, tolerabilidade e preferência, foram fornecidas estatísticas resumidas da proporção da dose dos grupos de oxicodona e naloxona, a dose absoluta de naloxona e a dose absoluta de naloxona em relação à mesma proporção de oxicodona/naloxona, para a população ITT.

d) Ingestão de laxante/dose média de laxante, que foi calculada a partir das entradas nas respectivas fichas clínicas (CRF). Uma análise da dose de laxante média durante os últimos sete dias foi feita para doentes que receberam apenas um laxante durante o estudo inteiro. As entradas da página da CRF de registo de medicamento foram usadas para todos os cálculos (os laxantes foram identificados pelo Código ATC OMS A06A). O número de dias de ingestão de laxante com laxação durante os últimos 7 dias e a percentagem de dias com laxação durante os últimos 7 dias foram calculados para cada visita do estudo. Além disso, a percentagem de dias com laxação durante a fase inteira de manutenção e durante a fase de acompanhamento foi calculada.

e) Sintomas subjetivos de supressão (SOWS), que foram registados diariamente pelo doente no diário durante os primeiros sete dias da fase de manutenção, incluíram: Eu estou ansioso; Eu tenho de bocejar; Eu transpiro; Os meus olhos lacrimejam; O meu nariz pinga, Eu tenho arrepios; Eu tremo; Eu sinto calor; Eu sinto frio; Os meus ossos e músculos doem; Eu estou inquieto; Eu sinto enjão; Eu tenho que vomitar; Os meus músculos contraem-se; Eu tenho cólicas abdominais; Eu não consigo estar quieto sentado. Todos os sintomas foram classificados como "0 = nenhum", "1 = pouco", "2 = médio", "3 = forte" ou "4 = extremo".

Os SOWS foram registados, no diário do doente, durante os primeiros 7 dias da fase de manutenção. Para a análise *post-hoc* adicional, a pontuação total (= pontuação acumulada) dos itens dos SOWS foi calculada para cada doente e cada dia. Adicionalmente, para cada doente, calcularam-se as pontuações mínima, média e máxima das 7 doses diárias. Estes parâmetros foram resumidos por meio de

características simples para cada proporção de oxicodona/naloxona e a dose absoluta de naloxona.

As avaliações de segurança foram determinadas com base nos dados registados na ficha clínica e nos diários dos doentes.

As avaliações de segurança consistiram, entre outras coisas, na monitorização e registo de todos os eventos adversos (AEs).

f) Um evento adverso foi qualquer ocorrência médica adversa num doente ou num indivíduo sob investigação clínica que recebeu um produto farmacêutico, incluindo placebo e que não teve, necessariamente, uma relação causal com o tratamento. Portanto, um evento adverso poderia ser

- um sinal desfavorável ou acidental (incluindo uma observação laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada com o uso de um produto medicinal se se considerar ou não estar relacionado com o produto medicinal,

- qualquer nova doença ou agravamento de uma doença existente,

- qualquer deterioração nas medições não requeridas pelo protocolo de valores laboratoriais ou de outros ensaios clínicos que resultaram em sintomas, uma alteração no tratamento ou a descontinuação do fármaco do estudo.

A avaliação de causalidade em eventos adversos suspeitos, em resposta a um produto medicinal, baseou-se nas seguintes considerações: conexões associadas (tempo ou lugar); explicações farmacológicas; conhecimento prévio do fármaco; presença de fenómenos característicos, clínicos ou

patológicos; exclusão de outras causas e/ou ausência de explicações alternativas. A relação causal com o fármaco do estudo foi avaliada usando uma classificação variando de 0 a 4 (0 = não relacionada: a relação temporal com a administração do fármaco não existe ou é improvável, 1 = improvável: a relação temporal com a administração do fármaco torna a relação causal improvável e outros medicamentos, produtos químicos ou doença subjacente providenciam explicações plausíveis; 2 = possível: sequência de tempo razoável em relação à administração do fármaco, mas o evento poderia também ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou produtos químicos; informação sobre a retirada do medicamento pode ser inexistente ou imprecisa; 3 = provável: sequência de tempo razoável em relação à administração do medicamento, mas improvável de ser atribuída à doença concomitante ou outros medicamentos ou produtos químicos e que ocorre após a resposta clinicamente razoável na retirada (retirada do desafio), informação sobre novo desafio não é requerida; 4 = definida: relação de tempo plausível em relação à administração do fármaco; evento não pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou produtos químicos; a resposta à retirada do medicamento (retirada do reforço) deve ser clinicamente plausível; o evento deve ser definido farmacologicamente ou fenomenologicamente usando um procedimento de novo reforço satisfatório, se necessário). Todos os eventos adversos durante o curso do estudo foram recolhidos na CRF de evento adverso. Eventos adversos provocados (náusea, emese, dor abdominal, cólicas, diarreia, sedação, vertigem, dor de cabeça, suores, desassossego, reações cutâneas (prurido, urticária e outros)) e eventos adversos voluntários foram documentados (dor e obstipação não foram classificadas como eventos adversos para o estudo)).

Todas as análises, excepto as análises dos eventos adversos provocados típicos de naloxona e típicos de opióides, foram feitas para a população de segurança. A análise de eventos adversos provocados, típicos de opióide e típicos de naloxona foi feita na população ITT visto que foram previamente considerados para a análise de eficácia. Os eventos adversos foram resumidos por número absoluto e percentagem de doentes que:

- tiveram qualquer evento adverso,
- tiveram um evento adverso em cada classe de órgão do sistema definido,
- experimentaram cada evento adverso individual.

A pontuação acumulada da gravidade de eventos adversos provocados, típicos de opióide ou típicos de naloxona foi calculada para cada visita do estudo como a soma das pontuações atribuídas a cada um dos eventos adversos mencionados antes excluídos os últimos 7 dias. Atribui-se uma pontuação de 0 se o efeito secundário respectivo não foi observado durante os últimos 7 dias, uma pontuação de 1, se o evento adverso foi fraco, uma pontuação de 2, se o evento adverso foi moderado e uma pontuação de 3, se o evento adverso foi grave. Se, para um efeito secundário, mais do que para um evento adverso com gravidades diferentes foram registados durante os últimos 7 dias, utilizou-se a pior gravidade.

Foram fornecidas estatísticas resumidas sobre a pontuação acumulada de gravidade de eventos adversos provocados, típicos de opióide e típicos de naloxona durante os últimos 7 para cada visita do estudo, para as proporções de dose dos grupos de oxicodona e naloxona, dose

absoluta de naloxona e dose absoluta de naloxona dada a mesma proporção de oxicodona/naloxona. Adicionalmente, fizeram-se ensaios de Wilcoxon (modificados para tratar o problema de Behrens-Fischer) de dose absoluta de naloxona contra placebo, na população ITT para valores na Visita 4 (após 1 semana de tratamento com naloxona) e para valores no final da fase de manutenção (após 4 semanas de tratamento com naloxona).

Foram fornecidas estatísticas resumidas adicionais sobre a pontuação acumulada da gravidade de eventos adversos provocados, típicos de opióides e típicos de naloxona durante toda a fase de manutenção sobre a proporção da dose dos agrupamentos de oxicodona e naloxona, dose absoluta de naloxona e dose absoluta de naloxona provida a mesma proporção de oxicodona/naloxona e para a pontuação acumulada da gravidade de eventos adversos provocados típicos de opióide e típicos de naloxona durante a fase de acompanhamento, por dose absoluta de oxicodona. Esta análise foi feita usando a população ITT.

Eventos adversos, conforme mencionado antes, foram identificados de acordo com o "Medical Dictionary for Regulatory Affairs" (MeDRA). Eventos adversos provocados, típicos de opióide foram considerados como sendo náusea, emese, sedação, reações cutâneas, conforme identificado no MeDRA mencionado antes (conduzindo a uma pontuação acumulada máxima de 12). Eventos adversos provocados, típicos de naloxona foram considerados como sendo dor abdominal, cólicas e diarreia com as definições aplicadas conforme descrito no MeDRA (conduzindo a uma pontuação acumulada máxima de 9).

5. Resultados da eficácia analgésica

Os resultados finais da média da dor no final da fase de manutenção estão resumidos a seguir:

Quadro 2: Dor Média no Final da Visita de Titulação (V3) e Visita do fim da Manutenção (V5) por Dose Absoluta de Naloxona - ITT (sem falta de dados) e Populações de Análise PP.

População	Estatística	Naloxona Placebo	Naloxona 10 mg	Naloxona 20 mg	Naloxona 40 mg
ITT que não faltou	N	46	42	43	41
	Média (DP) V3	36,9	35,9	39,8	38,1
		(15,9)	(16,3)	(18,4)	(15,8)
	Média (DP) V5	37,8	37,2	37,5	38,7
		(18,2)	(17,3)	(20,5)	(17,0)
	Intervalo de confiança de 95 % para a diferença vs. placebo*		(-5,04, 4,58)	(-2,36, 7,22)	(-4,76, 4,93)
PP	N	29	26	22	22
	Média (DP) V3	34,0	38,0	40,1	39,0
		(16,0)	(17,7)	(20,0)	(16,1)
	Média (DP) V5	32,6	38,8	36,1	38,7
		(16,6)	(18,4)	(19,5)	(16,6)
	Intervalo de confiança de 95 % para a diferença vs. placebo*		(-9,10, 2,94)	(-5,01, 7,64)	(-8,41, 4,22)
* Os intervalos de confiança de 95 % para a diferença vs. placebo na Visita 5 (final da manutenção) baseiam-se num modelo ANCOVA com tratamento e intensidade de dor iniciais como factores no modelo.					

As diferenças foram pequenas e os intervalos de confiança foram razoavelmente estreitos em relação à escala de dor de 0-100 e não indicaram uma diferença na eficácia analgésica entre a naloxona activa e placebo de naloxona.

Assim, as pontuações de dor média na população ITT (\pm DP) variaram de 38,3 (\pm 18,49) a 38,8 (\pm 16,59) comparadas com 36,9 (\pm 15,74) para o placebo durante os últimos 7 dias anteriores à visita 4 e de 37,2 (\pm 17,24) a 38,7 (\pm 17,05) comparadas com 37,8 (\pm 18,22) para o placebo durante os últimos 7 dias no final da fase de manutenção. A eficácia analgésica não se alterou na V4 e na V5 com a dose de oxicodona ou a proporção de oxicodona/naloxona num modelo de superfície de resposta quadrática usando a dose de oxicodona e a proporção como factores e a dor média na linha de base como co-variante.

Um modelo de superfície de resposta quadrática, com dose de naloxona e oxicodona como factores e dor da linha de base como co-variante mostra que o único factor que afecta a dor média ao final da fase de manutenção é a medição da dor na linha de base. Não existe evidência de alterações na dor média devido às quantidades variantes de naloxona. Entretanto, o estudo não foi concebido nem era funcional como uma demonstração formal de não inferioridade de oxicodona/ naloxona em relação a oxicodona/placebo de naloxona.

6. Resultados de eficácia da função intestinal

A função intestinal média foi calculada para cada visita do estudo a partir da média dos três valores de NAS de facilidade/dificuldade de defecação, sensação de evacuação intestinal incompleta e classificação de obstipação. Deram-se estatísticas resumidas para a função intestinal média durante os últimos 7 dias, para cada visita do estudo para a proporção de dose dos agrupamentos de oxicodona e naloxona, dose absoluta de naloxona e dose

absoluta de naloxona dada a mesma proporção de oxicodona/naloxona.

Para ensaiar a diferença de dose absoluta de naloxona em relação a placebo, fizeram-se testes t para os valores obtidos durante o final da fase de manutenção (após 4 semanas de tratamento com naloxona). Adicionalmente, providenciaram-se os IC de 95 % dos dois lados (IC, intervalo de confiança) para a diferença nas médias entre os grupos de tratamento. Uma análise da superfície da resposta foi também feita para o final da fase de manutenção (após 4 semanas de tratamento com naloxona). Estas análises foram feitas para as populações ITT e PP. Somente para a população ITT, fizeram-se testes t para a diferença para explorar a função intestinal média na visita 4 (após uma semana de tratamento com naloxona).

Adicionalmente, forneceram-se estatísticas resumidas da função intestinal média durante os últimos 7 dias para o final da fase de acompanhamento para o agrupamento da dose absoluta de oxicodona na população ITT.

Para avaliar os efeitos do período de titulação/ensaio inicial, fez-se um ensaio t em paralelo para diferença para a função intestinal média durante os últimos 7 dias antes do final da titulação/ensaio inicial, comparado com a função intestinal média durante os últimos 7 dias antes da visita basal. Esta análise foi feita na população da fase de titulação. Além disso, deram-se os IC de 95 % para cada lado, nas médias entre os períodos de tratamento.

Mostram-se as figuras para as populações ITT e PP. Os valores obtidos para a função intestinal média durante os últimos 7 dias antes do final da fase de manutenção (média

± IC de 95 %) foram foram desenhados num gráfico em função da proporção de dose de oxicodona/naloxona e a dose absoluta de naloxona. Adicionalmente, mostram-se gráficos de superfície para os resultados obtidos no final da fase de manutenção.

Para investigar que a função intestinal depende da proporção de oxicodona e de naloxona ou da dose absoluta de naloxona, fizeram-se análise adicionais e mostram-se as figuras para a população ITT. Realizou-se uma análise de superfície da resposta para a dose total de oxicodona consumida durante a última semana da fase de manutenção em relação à dose de naloxona. As estimativas de parâmetro derivadas foram consideradas para apresentar um gráfico de superfície de todo o intervalo da dose investigada. Além disso, fez-se um gráfico de contorno da função intestinal com a granulação de 10.

Os valores para função intestinal média em cada visita do estudo, por proporção de dose, por dose absoluta de naloxona e por dose absoluta de naloxona deram a mesma proporção de dose de oxicodona/naloxona na população ITT que se apresentam nas figuras 6 a 8. O ensaio para diferença para cada dose de naloxona em relação ao placebo está resumido na figura 9.

O gráfico de superfície da faixa posológica total investigada, com base nas estimativas RSREG dos parâmetros do modelo, está ilustrado na figura 10. O gráfico de contorno da função intestinal com granulação de 10 está ilustrado na figura 11.

Dentro da população ITT, observou-se uma tendência da melhoria da direcção da função intestinal média com dose

aumentada de naloxona. Durante os últimos 7 dias no final da fase de manutenção, a função intestinal média (\pm DP) foi a menor nas proporções de dose de 1/1, 1,5/1 e 2/1 (21,9 \pm 22,25, 21,8 \pm 21,35 e 26,7 \pm 23,98 para as proporções de dose de 1/1, 1,5/1 e 2/1, respectivamente). Além disso, a função intestinal média piorou à medida que a quantidade de naloxona diminuiu, até a um valor máximo de 47,8 (\pm 23,20) para uma proporção de dose de 6/1. Durante os últimos 7 dias antes da visita 4, a função intestinal média variou de 20,7 (\pm 19,24) a uma proporção de 1/1 até 45,7 (\pm 26,86) numa proporção de 8/1 (vidé figura 6). Os valores para função intestinal média nas proporções de dose de oxicodona/placebo de naloxona foram maiores que nas proporções de dose de 1/1, 1,5/1 e 2/1 em ambas as visitas.

A análise por dose absoluta de naloxona mostrou valores de 45,4 (\pm 22,28), 40,3 (\pm 23,09), 31,3 (\pm 25,82) e 26,1 (\pm 25,08) para placebo, 10 mg, 20 mg e 40 mg, respectivamente, no final da manutenção ($p < 0,05$ para 20 mg e 40 mg de naloxona em relação ao placebo, teste t para diferença) e 43,3 (\pm 26,41), 42,1 (\pm 25,53), 34,2 (\pm 30,04) e 27,9 (\pm 22,68) na visita 4 ($p = 0,004$ para 40 mg de naloxona em relação ao placebo, teste t para diferença) (vidé figuras 7 e 9).

A análise por dose absoluta de naloxona, considerando a mesma proporção de dose de oxicodona/naloxona mostrou que, dentro de ambos os grupos de proporção de dose (4/1 e 2/1), os doentes que receberam a dose mais elevada de oxicodona tiveram valores de função intestinal média mais elevados nas visitas 4 e 5 (vidé figura 8).

A partir do final da fase de manutenção até ao final do acompanhamento, a função intestinal média piorou. O

intervalo para a função intestinal média foi de 21,8 (\pm 21,35) até 48,2 (\pm 21,71) para grupos de proporção de dose ao final da manutenção e 33,2 (\pm 20,76) até 52,1 (\pm 26,79) para grupos de proporção de dose no final do acompanhamento. A alteração maior foi no grupo de naloxona de 40 mg; a função intestinal média foi de 26,1 (\pm 25,08) no final da manutenção e 42,4 (\pm 23,19) no final do acompanhamento.

A análise usando a população PP geralmente repetiu as tendências observadas na população ITT em relação à função intestinal média. Durante os últimos 7 dias no final da fase de manutenção, a função intestinal média (\pm DP) foi menor na proporção de dose de 1/1 (10,7 \pm 15,35) e piorou até a um máximo de 57,3 (\pm 17,38) para uma proporção de dose de 6/1. Os valores médios da função intestinal foram maiores do que as proporções de 1/1, 1,5/1 e 2/1 para todas as proporções de dose de oxycodona/placebo. Observaram-se valores similares nos últimos 7 dias antes da visita 4 com a exceção da proporção de dose de 3/1. Ao final da fase de manutenção, a função intestinal média foi de 42,3 (\pm 24,03), 39,4 (\pm 23,44), 29,8 (\pm 29,29) e 29,6 (\pm 28,34) para placebo, 10 mg, 20 mg e 40 mg de naloxona. O pequeno número de doentes em cada grupo de tratamento na população PP representou valores de p estatisticamente significativos não foram obtidos na análise PP para testes t para a diferença referente à função intestinal média.

Os resultados da função intestinal média do final da manutenção estão resumidos a seguir:

Quadro 3: Pontuações da Função Intestinal Média no final da Visita de Titulação (V3) e na visita do Final da

Manutenção (V5) por Dose Absoluta de Naloxona - ITT (sem perda) e Populações de Análise ITT/LOCF.

População	Estatística	Placebo de Naloxona	Naloxona 10 mg	Naloxona 20 mg	Naloxona 40 mg
ITT sem perda	N	45	41	42	40
	Média (DP) V3	48,2 (23,5)	53,5 (22,2)	51,3 (21,6)	48,2 (20,6)
	Média (DP) V5	45,4 (22,3)	40,3 (23,1)	31,3 (25,8)	26,1 (25,1)
	Valor P *		0,1658	0,0025	0,0002
ITT/LOCF	N	48	47	47	42
	Média (DP) V3	47,7 (24,0)	53,6 (22,8)	49,9 (23,1)	47,7 (20,5)
	Média (DP) V5	44,8 (22,9)	40,1 (24,7)	33,2 (28,4)	26,5 (25,7)
	Valor P *		0,1795	0,0140	0,0005
*Comparações em relação a Placebo de Naloxona usando o modelo ANCOVA com dose de Naloxona e função intestinal de de base como factores no modelo.					

Conforme mencionado antes, dentro da população ITT, observou-se que a função intestinal média melhorou com uma dose aumentada de naloxona, com valores médios (\pm DP) de 45,4 (\pm 22,3), 40,3 (\pm 23,1), 31,3 (\pm 25,8) e 26,1 (\pm 25,1) para placebo, 10 mg, 20 mg e 40 mg, respectivamente, no final da manutenção ($p < 0,05$ para 20 mg e 40 mg de naloxona em relação ao placebo). Os intervalos de confiança de 95 % para as diferenças da função intestinal média de placebo de naloxona foram de (-2,83, 16,69) para 10 mg de naloxona, (5,46, 24,82) para 20 mg de naloxona e (9,54, 29,11) para

40 mg de naloxona. Os resultados mostram um aumento da melhoria na função intestinal com doses crescentes de naloxona, com a diferença de dose de 20 mg e 40 mg em relação ao placebo de naloxona, estatisticamente significativo no final da manutenção.

A análise quadrática de superfície da resposta confirma a melhoria na função intestinal com o aumento da dose de naloxona, com o efeito linear da dose de naloxona estatisticamente significativo. O quadro 5 mostra as melhorias estimadas nas pontuações da função intestinal média em relação ao placebo de naloxona para as diferentes proporções de oxycodona/naloxona estudadas; estas estimativas correspondem tanto às combinações de oxycodona/naloxona realmente representadas no desenho do estudo como a algumas combinações para as quais a interpolação da superfície quadrática foi apropriada.

As estimativas indicam que a melhoria da função intestinal média é em geral constante para cada proporção, e independente da variação das doses de oxycodona e de naloxona. A única exceção possível é a combinação de 80/40 mg, em que existe uma sugestão de um efeito inferior previsto em relação às combinações de 60/30 mg e 40/20 mg; esta observação, contudo, tem que ser interpretada tendo presente o valor do desvio padrão.

Quadro 4: Análise de Superfície de Resposta da Eficácia da Função Intestinal pela proporção das doses de Oxycodona Oxycodona/Naloxona (Melhoria Estimada (SE) contra Placebo de Naloxona)

Dose de Oxycodona	40 mg oxycodona/dia	60 mg Oxycodona/dia	80 mg Oxycodona/dia

Proporção Oxicodona/Naloxona			
4:1	10,2 (3,7)	11,8 (4,3)	11,0 (5,6)
3:1	13,1 (4,5)	14,5 (4,8)	12,5 (6,3)
2:1	18,0 (5,7)	18,2 (4,9)	12,4 (7,7)

Para além da estimativa do efeito do tratamento para combinações individuais de oxicodona/naloxona, obtiveram-se estimativas gerais do efeito do tratamento para proporções específicas. As estimativas foram calculadas pela combinação dos resultados das diferentes combinações de oxicodona/ naloxona, por exemplo, a estimativa de proporção de 2:1 foi formada pelo cálculo da média dos resultados previstos das combinações de oxicodona/naloxona de 40/20 mg, 60/30 mg e 80/40 mg, em relação ao placebo de naloxona. As diferenças médias estimadas (SE) na função intestinal média para os grupos de várias proporções de oxicodona/naloxona, em relação ao grupo de placebo de naloxona, são apresentadas a seguir.

Quadro 5: Análise de Superfície da Resposta da Eficácia de Função Intestinal por proporção de Oxicodona/Naloxona (Melhoria Estimado (SE) em relação ao Placebo de Naloxona).

Proporção de Oxicodona/Naloxona	Melhoria Geral (SE) vs Placebo
6:1	8,0 (3,3)
4:1	11,1 (4,1)
3:1	13,4 (4,6)
2:1	16,2 (4,5)
1,5:1	16,5 (5,1)

As estimativas indicam que a melhoria da função intestinal aumenta à medida que a proporção de oxicodona/naloxona diminui, com uma melhoria estimada a 2:1 de

aproximadamente 50 %, maior que a 4:1 ($p < 0,05$) e com uma melhoria mínima da proporção de 2:1 até à proporção de 1,5:1.

Dessa maneira, demonstrou-se que as proporções de 2/1 e 1,5/1 apresentaram diferenças significativas se comparadas com a dose correspondente de oxicodona mais placebo de naloxona na V4 e na V5. A combinação de oxicodona/naloxona proporcionou melhorias na facilidade de defecação, sensação de evacuação intestinal incompleta e avaliação de obstipação. As maiores melhorias foram observadas nas proporções de dose de 1/1, 1,5/1 e 2/1.

7. Avaliação Global - Resultados de Eficácia, Tolerabilidade e Preferência

Os resultados para a avaliação global da eficácia, tolerabilidade e preferência estão ilustradas nas figuras 12 a 15. A proporção de dose de 1/1 foi classificada como boa ou muito boa por um número maior de doentes e investigadores do que qualquer outra proporção da dose. No total, 73,3 % dos investigadores e 66,6 % dos doentes classificaram a eficácia da proporção de dose de 1/1 como boa ou muito boa. A proporção de dose de 2/1 foi classificada como boa ou muito boa por 50,4 % dos investigadores e 59,4 % dos doentes.

Uma tendência similar pode ser observada para a tolerabilidade do medicamento com 86,7 % dos investigadores e 80 % dos doentes classificando a tolerabilidade da dose de 1/1 como boa ou muito boa. Classificações elevadas foram também observadas no grupo de proporção de dose de 80 mg de placebo (81,3 % para investigadores e 68,8 % para doentes), proporção de dose de 8/1 (77,3 tanto para investigadores

como para doentes) e uma proporção de dose de 2/1 (68,7 % para investigadores e 68,8 % para doentes).

Para uma preferência global, a fase de manutenção foi preferida pela maioria dos investigadores e doentes para a proporção de dose de 1/1. Isto foi confirmado pelos resultados obtidos nos grupos de tratamento com 20 mg e 50 mg de naloxona. Para o placebo de naloxona, a distribuição de preferência entre titulação, manutenção e sem preferência foi, de forma geral, uniforme, no que se refere à eficácia e à tolerabilidade.

8. Resultados da Escala de Supressão de Opióide do Indivíduo

Pediu-se aos indivíduos para relatararem a ocorrência da privação de opióide nos seus diários durante a primeira semana de tratamento com naloxona. Isto foi avaliado pela classificação dos 16 sintomas mencionados antes numa escala de 0 (nenhum) até 4 (extremo). Uma classificação SOWS total variando de 0 a 64 foi computada pela soma das classificações nos 16 sintomas.

As classificações médias acumuladas para SOWS estão indicadas no quadro 6 a seguir.

Quadro 6: Classificação média acumulada para SOWS

Classificação média	40 mg Placebo N = 17	60 mg Placebo N = 17	80 mg Placebo N = 16	40/20 mg Placebo N = 16	80/40 mg Placebo N = 16
Média	6,9	9,1	6,0	8,6	12,5
Mediana	7,3	53	5,5	6,6	9,2

Mínima	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Máxima	16,9	28,9	16,7	34,5	49,5

Pode-se observar uma tendência geral no facto de, com a administração de doses mais elevadas de naloxona, existe um ligeiro aumento nos valores previstos de SOWS total máximo numa dose baixa de oxicodona e um aumento moderado em doses mais elevadas de oxicodona. É digno de observar que a proporção de 2:1 não indica preocupações adicionais de segurança.

9. Resultados da ingestão de laxante/ Dose Média de Laxante

O número médio de dias com ingestão de laxante durante os últimos 7 dias antes do final da manutenção diminuiu com o aumento da dose absoluta de naloxona ($3,9 \pm 3,38$, $2,6 \pm 3,34$, $2,0 \pm 3,14$, $1,6 \pm 2,93$ para placebo, 10 mg, 20 mg e 40 mg de naloxona, respectivamente). A percentagem de dias (média \pm DP) com laxação durante a fase de manutenção inteira mostrou uma diminuição clara para placebo com dose aumentada de naloxona. Os valores sendo $46,4 \pm 42,78$, $36,5 \pm 33,50$, $31,3 \pm 41,38$ e $27,8 \pm 41,25$ para placebo, 10 mg, 20 mg e 40 mg de naloxona. O número médio de dias de ingestão de laxante durante os últimos 7 dias antes do final da manutenção foi menor na proporção de 3/1 e na proporção de 1,5/1. Análise por dose absoluta de naloxona dada a mesma proporção de dose de oxicodona/naloxona não mostra diferença entre a dose absoluta de naloxona em nenhum grupo de proporção de dose (4/1 e 2/1). As indicações podem ser obtidas das figuras 16 e 17 e do quadro 7 a seguir.

Quadro 7: Ingestão de Laxantes (dias) por proporção de dose de oxycodona/naloxona (população ITT)

Visita	40 mg Placebo N=17	60 mg Placebo N=17	80 mg Placebo N=16	40/20 mg OXN N=16	80/40 mg OXN N=16
MÉDIA (D.P.)	N=17	N=17	N= 16	N=16	N=16
Visita 3 - Distribuição aleatória	4,5 (3,12)	4,8 (2,54)	4,6 (2,79)	4,8 (2,88)	5,5 (2,50)
Visita 4 - Manutenção bx	1,8 (2,76)	2,3 (2,46)	2,3 (2,79)	2,1 (2,71)	1,6 (26,19)
Visita 5 - Fim da manutenção	3,9 (3,30)	3,8 (3,55)	4,1 (3,52)	1,9 (3,20)	2,0 (3,22)
Visita 6 - Fim do acompanhamento	3,8 (3,63)	4,0 (3,09)	4,5 (3,35)	4,2 (3,38)	3,7 (3,53)

10. Eventos Adversos - Resultados

As figuras 18 a 21 dão um resumo geral de eventos adversos durante a fase de manutenção por proporção de dose de oxycodona/naloxona e pela quantidade de dose absoluta de naloxona. O número de doentes que experimentam qualquer evento adverso durante a fase de manutenção foi comparável, por dose absoluta de naloxona e placebo (intervalo de 62,7 % - 70 %), embora o número de eventos tenha aumentado com o aumento da dose de naloxona. Não se identificou nenhuma relação com a proporção da dose. A incidência de eventos adversos durante a fase de acompanhamento foi também comparável entre os grupos da dose de oxycodona.

No que respeita à gravidade de eventos adversos provocados, típicos de opióide, as pontuações médias acumuladas foram geralmente baixas em cada visita do estudo e durante a fase de manutenção para todos os grupos de tratamento e para todas as proporções da dose. Durante a fase de manutenção, houve uma tendência clara para a

redução nas pontuações acumuladas médias para todos os grupos de tratamento com naloxona e para todas as proporções de dose de naloxona, quando comparadas com placebo. No final da fase de manutenção, as pontuações acumuladas médias foram menores nos grupos de tratamento com naloxona do que no grupo de placebo, com uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) para todos os grupos de tratamento com naloxona (vidé também figura 49 e 50).

No que se refere à gravidade de eventos adversos provocados, típicos da naloxona, houve uma tendência na direcção do aumento das pontuações acumuladas médias com o aumento da dose de naloxona. Contudo, as pontuações acumuladas médias para eventos adversos, típicos de naloxona, melhoraram durante a fase de manutenção em todos os grupos de tratamento com naloxona activa e não houve diferenças, estatisticamente significativas, em relação ao placebo, para qualquer grupo de tratamento com naloxona activa no final da fase de manutenção (vidé figuras 51 e 52).

Isto poderia indicar que, durante o estado estável, os eventos adversos provocados, típicos de opióide, são reduzidos enquanto não ocorre aumento para eventos adversos provocados, típicos de naloxona se se utilizarem as preparações da presente invenção.

11. Incidência de Diarreia - Resultados

O número de indivíduos que tiveram diarreia, que começou durante a fase de manutenção, foi mais elevado nos grupos com tratamento com naloxona activa, com o número de eventos aumentando com doses mais elevadas. Observou-se uma

tendência em que com o aumento das doses de naloxona administradas, há um aumento na duração absoluta da diarreia nos indivíduos que completaram o estudo clínico.

Apesar disso, comparativamente, podem detectar-se dados de segurança favoráveis para a proporção de 2:1 de oxicodona e naloxona, enquanto a proporção de 1,5:1 pareceu resultar numa incidência maior e numa duração mais longa da diarreia.

O quadro 8 mostra que a proporção de 2:1 deu resultados comparáveis aos do placebo.

Quadro 8: Comparação de dias com diarreia por tratamento

Dias de diarreia	Agrupamento			
	OXI/Placebo	OXN 40/20	OXN 80/40	OXN total ¹
N	6 (12 %)	5	5	10 (29 %)
Média	7,3	2,0	5,6	3,8
Mediana	5,5	1,0	2,0	2,0
Mínimo	1,0	1,0	1,0	1,0
Máximo	20,0	5,0	22,0	22,0
¹ proporção de 2:1				

O mesmo pode ser observado em relação à incidência de descontinuação do estudo devido à diarreia (vidé quadro 9).

Quadro 9: Incidência de Descontinuações devidas à Diarreia

Dose Total Diária de Oxycodona (mg) \ Dose Total Diária de Naloxona (mg)	40	60	80
0	0/17 (0,0%)	0/17 (0,0%)	0/16 (0,0%)
10	0/17 (0,0%)	0/12 (0,0%)	1/22 (4,5%)
20	1/17 (5,9%)	3/18 (16,7%)	0/16 (0,0%)
40	1/15 (6,7%)	3/18 (16,7%)	2/17 (11,8%)

12. Conclusões do Estudo

Embora o estudo não tenha sido desenhado nem potenciado como uma demonstração formal de não inferioridade da oxycodona/naloxona em relação a oxycodona/placebo de naloxona, a administração prolongada de oxycodona e naloxona em combinação não foi associada, descritivamente, com diferenças na intensidade de dor média quando analisada para proporções de dose ou dose absoluta de naloxona.

O estudo demonstrou que a adição de naloxona de libertação controlada à oxycodona de libertação controlada resulta numa melhoria estatisticamente significativa na função intestinal média nas duas doses mais elevadas de naloxona (20 mg e 40 mg). A melhoria aumenta com a diminuição da proporção de oxycodona/naloxona e parece atingir um patamar na proporção de 2:1, com o efeito geral na proporção de 2:1 aproximadamente 50 % maior que na proporção de 4:1. Os dados indicam que a melhoria na função intestinal é, de modo geral, uma função da proporção; isto

é, a melhoria é, de forma geral, constante dentro de cada proporção, e independente da variação das doses de oxicodona e naloxona. A única exceção é a combinação de 80/40, em que existe uma sugestão de um efeito previsto menor do que para combinações de 60/30 mg e 40/20 mg.

As maiores melhorias foram observadas nas proporções de dose de 1/1, 1,5/1 e 2/1 na dose absoluta de 40 mg. Estimativas do modelo do efeito de tratamento oral para proporções específicas mostram uma melhoria mínima na função intestinal entre a proporção de 2/1 e a proporção de 1,5/1, sugerindo que a melhoria na função intestinal atinge um patamar na proporção de 2/1.

Uma avaliação global de eficácia e tolerabilidade indicou uma preferência geral na direção da proporção da dose de 1/1 tanto para os investigadores como para os doentes. As proporções de doses de oxicodona/placebo de 80 mg, de 8/1 e 2/1 também tiveram uma tolerabilidade elevada. A avaliação global da preferência também indicou que a maioria dos doentes e investigadores preferiam a fase de manutenção para a proporção de dose de 1/1, mas informaram que a proporção de 2/1 também era adequada.

A incidência de efeitos adversos típicos de naloxona e de opióide foi resumida pelas pontuações acumuladas de incidência e gravidade.

A maioria dos eventos adversos relatados foram aqueles conhecidos por estarem associados com naloxona ou oxicodona e a diarreia foi o evento adverso mais frequentemente relatado como aumentando com doses mais elevadas de naloxona. A diarreia foi o evento adverso mais comum e o evento adverso mais vulgarmente apresentando como uma

relação causal. A incidência da diarreia foi substancialmente reduzida para as proporções de dose de 1,5/1 para 2/1. A diarreia pode ser considerada como um sintoma típico de supressão para doentes com obstipação induzida por opióide, que receberam um antagonista de opióide.

Resumindo, parece que, se todos os aspectos de tratamento forem considerados, isto é, a redução da intensidade da dor, a melhoria do IFI, a ocorrência de efeitos adversos, a prevenção de diarreia e a tolerabilidade e a preferência, a proporção de 2/1 parece ser a melhor escolha. Dentro da proporção de 2/1, a dose de 40/20 mg parece especialmente adequada.

Exemplo 2: Características farmacocinéticas e de biodisponibilidade de diferentes potências de uma combinação fixa de oxicodona e naloxona e de uma combinação de Oxygesic® mais Naloxona CR

1.Objectivo

Os objectivos deste estudo foram (i) avaliar os parâmetros de farmacocinética e biodisponibilidade de oxicodona e naloxona e dos seus principais metabólitos quando administrados como uma formulação de comprimido de combinação fixa de libertação controlada; (ii) avaliar a possibilidade de troca entre as 3 diferentes potências da combinação fixa, OXN 10/5, OXN 20/10 e OXN 40/20; e (iii) comparar a farmacocinética e a biodisponibilidade da formulação de combinação fixa com Oxygesic® comercializada e administrada com comprimidos de Naloxona CR.

2.População do Ensaio

Distribuí-se aleatoriamente um total de 28 indivíduos adultos saudáveis, do género masculino e feminino, para receberem os fármacos do estudo com o objecto de que 24 indivíduos completassem o estudo e fornecessem dados válidos de farmacocinética.

Crítérios de Inclusão

Os indivíduos que foram incluídos no estudo foram aqueles que cumpriram a todos os critérios que se seguem:

- Indivíduos do género masculino ou feminino de qualquer grupo étnico;

- Com idades entre ≥ 18 e ≤ 45 anos;

- BMI dentro do intervalo de 19 - 29 kg/m², e dentro do intervalo de peso de 60 - 100 kg para homens e 55 - 90 kg para mulheres;

- As mulheres não devem estar a amamentar, não devem estar grávidas e devem ter um ensaio negativo de urina β -hCG para gravidez no período de 24 horas antes de receber o medicamento do estudo. Os indivíduos do género feminino com potencial para gravidez devem estar a usar uma forma fiável de contracepção (por exemplo, dispositivo intra-uterino, contraceptivo oral, processo de barreira). Os indivíduos do género feminino que estiverem na pós-menopausa devem estar na pós-menopausa há ≥ 1 ano e, na ausência de HRT, terem FSH sérico elevado.

- Boa saúde geral, evidenciada por falta de observações significativamente anormais na história clínica, exame físico, ensaios clínicos laboratoriais, sinais vitais, e ECG. Os sinais vitais (após 3 minutos de descanso na posição de supinação) devem estar dentro dos intervalos seguintes: temperatura corporal oral entre 35,0 - 37,5 °C;

pressão arterial sistólica, 90 - 140 mmHg; pressão arterial diastólica, 50 - 90 mmHg; e pulsação, 40 - 100 bpm. A pressão arterial e a pulsação foram medidas novamente após 3 minutos numa posição em pé. Após 3 minutos em pé, vindo de uma posição de supinação, não deve haver uma queda maior que 20 mmHg na pressão arterial sistólica, 10 mmHg de queda na pressão arterial diastólica e não mais que 20 bpm de aumento na pulsação. Obteve-se o consentimento informado por escrito; Disposição para ingerir todos os alimentos fornecidos durante o estudo.

Critérios de Exclusão

Indivíduos que foram excluídos do estudo foram aqueles que cumpriram qualquer um dos critérios a seguir:

- Exposição a qualquer medicamento investigativo ou placebo nos 3 meses anteriores à primeira dose do medicamento do estudo;

- Presença de qualquer doença significativa nos 30 dias anteriores à primeira dose do medicamento do estudo;

- Presença de quaisquer anormalidades clinicamente significativas identificadas na triagem de pré-estudo para a história clínica, o exame físico ou as análises laboratoriais;

- Uso de qualquer medicamento prescrito (exceto HRT para mulheres na pós-menopausa e medicamento contraceptivo) nos 21 dias ou medicamento não prescrito, incluindo controladores de ácido, vitaminas, produtos fitoterapêuticos e/ou suplementos minerais nos 7 dias anteriores à primeira dose do medicamento do estudo;

- Estado clínico concomitante que interfira com a absorção gastrointestinal do fármaco (por exemplo, esvaziamento gástrico retardado, síndromes de má absorção),

distribuição (por exemplo, obesidade), metabolismo ou excreção (por exemplo, hepatite, glomerulonefrite);

- Histórico ou estado clínico concomitante que, na opinião do investigador, comprometeria a capacidade do indivíduo para completar seguramente o estudo;

- Histórico de convulsões para as quais o indivíduo necessitou de tratamento farmacológico;

- Histórico actual de consumo de mais que 5 cigarros por dia;

- Indivíduos com evidência de histórico activo ou passado de abuso de substâncias ou de álcool, de acordo com DSM-IV critério 3 ou indivíduos que, na opinião do investigador, demonstraram comportamentos de dependência ou abuso de substâncias; indivíduos que informaram sobre o consumo regular de 2 ou mais doses de bebida alcoólica por dia ou que tenham apresentado níveis séricos de álcool de $\geq 0,5$ % na triagem;

- Doação de mais que 500 mL de sangue ou hemoderivados ou outra perda sanguínea importante nos 3 meses anteriores à primeira dose do medicamento do estudo;

- Apresentam risco de transmissão de infecção por meio de amostras sanguíneas, tal como apresentar um ensaio positivo do VIH na triagem ou terem participado na actividade de alto risco para contrair VIH; produzir um ensaio positivo do antigénio de superfície para a hepatite B na triagem; apresentar um ensaio positivo de anticorpo de hepatite C na triagem;

- Qualquer resultado positivo na triagem do pré-estudo para etanol, opióides, barbitúricos, anfetaminas, metabólitos de cocaína, metadona, propoxifeno, fenciclidina, benzo-diazepinas e canabinóides na amostra de urina colhida na triagem;

- Sensibilidade conhecida a oxicodona, naloxona, ou compostos relacionados;

- Contra-indicações e precauções conforme detalhado na folha de dados do Oxygesic®

- Recusa em permitir que seu médico de clínica geral seja informado (se aplicável);

- O investigador considerar o indivíduo inadequado por uma razão não declarada especificamente nos critérios de exclusão.

-

Os dados demográficos estão ilustrados no quadro 10.

Quadro 10: Dados demográficos dos indivíduos e outras características básicas: população de segurança

	Masculino (N = 22)	Feminino (N = 6)	Total (N = 28)
Características			
Raça, n (%)			
Caucasiana	22 (100 %)	6 (100 %)	28 (100 %)
Idade (anos)			
Média \pm DP	32,6 \pm 5,28	31,0 \pm 6,32	32,3 \pm 5,44
Intervalo (mín., máx.)	25,41	24,42	24,42
Altura (cm)			
Média \pm DP	179,1 \pm 4,84	168,0 \pm 8,72	176,7 \pm 7,33
Intervalo (mín., máx.)	165,187	159,181	159,187
Peso (kg)			
Média \pm DP	77,8 \pm 9,04	67,0 \pm 3,03	75,5 \pm 9,25
Intervalo (mín., máx.)	62,97	63,71	62,97
Índice de Massa Corporal (kg/m²)			

Média \pm DP	24,2 \pm 2,56	23,9 \pm 2,50	24,2 \pm 2,50
Intervalo (mín., máx.)	20,29	20,27	20,29

3. Desenho do estudo, dose do tratamento do ensaio e modo de administração

Preparação dos produtos ensaiados

Produziu-se, por extrusão por fusão, uma formulação de comprimido de libertação controlada de oxicodona/naloxona com uma proporção de oxicodona:naloxona de 2:1. Existem três potências de dose disponíveis, que são OXN 10/5, OXN 20/10 e OXN 40/20, em que o primeiro número é a quantidade em mg de cloridrato de oxicodona e o segundo número é a quantidade, em mg, de cloridrato de naloxona (vidé quadro 12). OXN 20/10 e OXN 40/20 são do mesmo granulado, enquanto OXN 10/5 tem uma fórmula ligeiramente diferente em relação à proporção de princípios activos e excipientes.

Os comprimidos de oxicodona/naloxona (comprimidos de OXN), de acordo com este exemplo, contêm uma combinação fixa de oxicodona e naloxona na proporção de 2:1. As formulações de comprimidos estão resumidas a seguir (vidé quadro 12).

Os comprimidos de 20/10 mg e 40/20 mg serão fabricados a partir da mesma granulação, com estas duas potências de comprimidos sendo de composição proporcional. Os comprimidos de libertação prolongada de oxicodona/naloxona (OXN), de acordo com este exemplo, são comprimidos de libertação controlada usando uma matriz de álcool estearílico e etilcelulose como retardante. Os comprimidos

contêm a combinação de cloridrato de oxicodona e cloridrato de naloxona nas potências de 10/5 mg, 20/10 mg e 40/20 mg (ambos como o cloridrato). A seguir, no quadro 11, dá-se a descrição completa dos componentes e composição quantitativa de comprimidos de liberação prolongada de oxicodona/naloxona.

Quadro 11: Comprimidos de liberação prolongada de oxicodona/naloxona

Componente	Quantidade (mg/comprimido)			Função	Referência ao Padrão
	OXN 10/5	OXN 20/10	OXN 40/20		
Cloridrato de oxicodona 1)	10,50	21,00	42,00	Activa	USP*/H.S.E.
<i>correspondendo a</i>					
Cloridrato de oxicodona anidro	10,00	20,00	40,00		
Base de oxicodona	9,00	18,00	36,00		
Di-hidrato de cloridrato de naloxona	5,45	10,90	21,80	Activa	Ph. Eur.*
<i>correspondendo a</i>					
Cloridrato de oxicodona anidro	5,00	10,00	20,00		
Base de naloxona	4,50	9,00	18,00		
Povidona K30	5,00	7,25	14,50	Ligante	Ph. Eur.*
Etilcelulose N 45	10,00	12,00	24,00	Retardante	Ph. Eur.*
Álcool de estearilo	25,00	29,50	59,00	Retardante	Ph. Eur.*
Mono-hidrato de lactose	64,25	54,50	109,00	Diluente	Ph. Eur.*
Talco purificado	2,50	2,50	5,00	Ag. de deslizamento	Ph. Eur.*
Estearato de magnésio	1,25	1,25	2,50	Lubrificante	Ph. Eur.*

Total do núcleo	123,95	138,90	277,80		
Revestimento de película					
Opadry II HP branco - 85F18422	3,72			Revestimento	Especificação do fabricante
Opadry II HP cor-de-rosa - 85F24151		4,17		Revestimento	Especificação do fabricante
Opadry II HP amarelo 85F32109			8,33	Revestimento	Especificação do fabricante
Talco purificado	0,12	0,14	0,28	Brilho	Ph. Eur.*
Total da película do comprimido	127,79	143,21	286,41		*edição actual
¹⁾ calculado com base no teor de humidade esperado ° composição qualitativa: ver quadro 12					

Quadro 12: Composição qualitativa do revestimento de película.

Opadry II HP	branco 85F18422	Cor-de-rosa 85F24151	amarelo 85E32109	Referência ao padrão
Parte de álcool de polivinilo hidrolisado	+	+	+	Ph. Eur.*
Dióxido de titânio (E 171)	+	+	+	Ph. Eur.*
Macrogol 3350	+	+	+	Ph. Eur.*
Talco	+	+	+	Ph. Eur.*
Óxido de ferro vermelho (E 172)		+		NF* /Directiva da CE
Óxido de ferro amarelo (E 172)			+	NF*/Directiva da CE
				* Edição actual

Delineamento do Estudo

O estudo foi um estudo aberto, de dose única, com 4 tratamentos, com 4 períodos, de indivíduos distribuídos aleatoriamente durante todo o estudo e saudáveis. Os tratamentos foram feitos oralmente, no estado de jejum como se segue:

- Tratamento A: 4 x comprimidos de Oxn 10/5
- Tratamento B: 2 x comprimidos de Oxn 20/10
- Tratamento C: 1 x comprimido de Oxn 40/20

O tratamento de referência foi um comprimido de Oxygesic® de 20 mg. Utilizou-se a naloxona sob a forma de comprimido de granulação por pulverização de Naloxona CR de 10 mg. Assim, o tratamento de referência foi:

- Tratamento D: 2 comprimidos de Oxygesic® de 20 mg e dois comprimidos de Naloxona CR de 10 mg.

A duração do tratamento incluiu um período de triagem de 21 dias e quatro períodos de estudo, cada um com uma dose única do fármaco do estudo, por um período de adaptação de sete dias. Houve um pós-estudo médico de 7 a 10 dias após a administração do período de estudo 4 e de 7 a 10 dias após a descontinuação do estudo. A duração total foi de 49 a 52 dias.

O programa de tratamento foi uma dose única do fármaco do estudo em cada um dos quatro períodos do estudo. Cada dose do medicamento do estudo foi separada por um período de adaptação de 7 dias.

A população inscrita foi definida como a população de indivíduos que deram o consentimento informado por escrito para participar no estudo. A população total da análise para a farmacocinética foi definida como a população de

indivíduos que tiveram pelo menos um parâmetro farmacocinético válido calculado em pelo menos um tratamento.

4. Avaliações farmacocinéticas

Medições da concentração do medicamento

As amostras de sangue para a determinação das concentrações de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6β -naloxol e naloxona-3-glicurónido foram obtidas para cada indivíduo durante cada um dos 4 períodos do estudo imediatamente antes da administração; e a 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 e 96 horas (22 amostras de sangue durante o período do estudo) após administração. Sangue foi também retirado quando possível no primeiro relato de um evento adverso sério ou grave inesperado e na sua resolução.

Em cada momento de determinação plasmática, retirou-se 6 mL de sangue venoso de uma veia no antebraço e colocou-se num tubo contendo anticoagulante K2 EDTA. Todas as amostras foram tratadas de acordo com os procedimentos de manuseamento de amostra comuns.

Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos que se seguem foram calculados das concentrações plasmáticas de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6β -naloxol e naloxona-3-glicurónido:

- Área sob a curva de concentração plasmática x tempo calculada até a última concentração mensurável (ASCT);

- Área sob a curva de concentração plasmática x tempo, a partir do momento da administração até o infinito (AUCINF);
- Concentração plasmática máxima observada (C_{max});
- Ponto no tempo de concentração plasmática máxima observada (t_{max});
- Constante de taxa de fase terminal (λ_Z);
- Semi-vida de fase terminal aparente ($t_{1/2Z}$).

Para oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, e naloxona-3-glicurónido, os valores da ASC foram dados em $ng \cdot h/mL$ e os valores de C_{max} em ng/mL . Para a naloxona e o 6β -naloxol, os valores de ASC, devido às baixas concentrações, foram dados em $pg \cdot h/mL$ e os valores de C_{max} em pg/mL .

A ASCT, a ASCINF e a C_{max} foram consideradas como os parâmetros primários.

A ASCT foi calculada usando o processo trapezoidal linear. Quando possível, λ_Z foi estimado usando os pontos determinados como estando na fase logarítmica linear terminal. Determinou-se $t_{1/2Z}$ a partir da proporção de $\ln 2$ em relação a λ_Z . As áreas sob a curva de concentração plasmática x tempo entre o último ponto medido e o infinito foram calculadas a partir da proporção da concentração plasmática final observada ($C_{última}$) para λ_Z . Adicionou-se então a ASCT para resultar na ASCINF.

Todos os cálculos farmacocinéticos foram feitos com o "WinNonlin Enterprise Edition", Versão 4.1.

Processos Estatísticos

C_{max} e ASCINF de oxicodona foram importantes para avaliar a equivalência dos 4 tratamentos. A ASCT foi calculada usando o processo trapezoidal linear. Quando possível, λ_z foi estimado usando aqueles pontos determinados como estando na fase de registro linear terminal. $t_{1/2}$ foi determinado a partir da proporção de $\ln 2$ para λ_z . As áreas sob a curva da concentração plasmática x tempo entre o último ponto medido e o infinito foram calculadas a partir da proporção da concentração plasmática final observada ($C_{última}$) para λ_z . Adicionou-se à ASCT para se obter a área sob a curva de concentração plasmática x tempo entre o momento de administração e o infinito (ASCINF).

As disponibilidades sistêmicas relativas, ajustadas à dose (Frelt, e FrelINF) e a proporção da C_{max} foram obtidas a partir da proporção dos valores de ASCT, ASCINF e C_{max} , respectivamente, para as diferenças definidas nas comparações de interesse que se seguem:

Combinação fixa A vs. combinação aberta D

Combinação fixa B vs. combinação aberta D

Combinação fixa C vs. combinação aberta D

Combinação fixa A vs. combinação fixa B

Combinação fixa A vs. combinação fixa C

Combinação fixa B vs. combinação fixa C

A população completa de análise da farmacocinética foi usada para estas análises.

O metabólito: as proporções de ASCT e ASCINF do fármaco precursor foram estimadas para cada tratamento, quando possível.

5. Resultados de farmacologia clínica

As curvas da concentração plasmática média observada em função do tempo para oxicodona, naloxona-3-glicurónido, naloxona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona e 6- β -naloxol estão ilustradas nas figuras 22 a 28.

Os parâmetros farmacocinéticos para oxicodona, naloxona-3-glicurónido e naloxona estão representados nos quadros 13 a 26 respectivamente.

Quadro 13: Resumo dos parâmetros Farmacocinéticos para Oxicodona por Tratamento: População completa de Análise para a Farmacocinética

Parâmetro	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10			
Farmacociné-tico	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	
ASCT (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	473,49	491,22	488,89	502,28
(DP)	(72,160)	(82,181)	(91,040)	(84,128)
Média Geométrica	468,29	484,58	481,08	495,72
AUCINF (ng.h/mL)				
N	24	22	22	22
Média Aritmética	475,06	497,17	491,22	509,11
(DP)	(72,182)	(81,687)	(93,458)	(82,963)
Média Geométrica	469,87	490,65	483,04	502,80
C_{max} (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	34,91	35,73	34,46	40,45
(DP)	(4,361)	(4,931)	(5,025)	(4,706)
Média Geométrica	34,66	35,41	34,12	40,19
t_{max} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	3,5	4,0	3,0	2,5
(Min,Max)	(1,0; 6,0)	(2,0; 8,0)	(1,0; 6,0)	(0,5; 8,0)
t_{1/2Z}				
N	24	22	22	22
Média Aritmética	4,69	4,87	4,83	5,01
(DP)	(0,775)	(0,995)	(0,975)	(0,802)

Quadro 14. Resumo das Proporções de ASCT, ASCINF, C_{max} e Diferenças para t_{max} e Meia-Vida de Oxycodona - População de Análise Completa para a Farmacocinética.

Métrica	da	4 x OXN	2 x OXN	1 x OXN	4 x OXN	4 x OXN	2 x OXN
farmacocinética		10/5 / 2x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	10/5 / 2 x OXN 20/10	10/5 / 1 x OXN 40/20	20/10 / 1 x OXN 40/20
ASCT (ng.h/mL)							
Proporção (%)		94,9	98,2	98,0	96,7	96,8	100,2
IC 90%		91,5; 98,5	94,5; 102,0	94,4; 101,7	93,1; 100,4	93,3; 100,5	96,5; 104,0
ASCINF (ng.h/mL)							
Proporção (%)		94,5	98,2	97,8	96,2	96,5	100,4
IC 90%		90,9; 98,1	94,5; 102,1	94,1; 101,7	92,6; 99,9	92,9; 100,3	96,5; 104,3
C_{max} (ng/mL)							
Proporção (%)		86,2	88,4	85,8	97,5	100,5	103,1
IC 90%		82,2; 90,4	84,2; 92,8	81,8; 90,0	92,9; 102,3	95,8; 105,4	98,2; 108,1
t_{max} (h)							
Diferença		0,49	1,11	0,14	-0,63	0,35	0,97
IC 90%		-0,19; 1,16	0,42; 1,80	-0,54; 0,82	-1,31; 0,05	-0,33; 1,02	0,29; 1,66
t_{1/2Z} (h)							
Diferença		-0,27	-0,11	-0,11	-0,16	-0,16	0,00
IC 90%		-0,60; 0,05	-0,44; 0,23	-0,44; 0,22	-0,49; 0,16	-0,49; 0,16	-0,33; 0,33

Quadro 15. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos por tratamento com a Naloxona-3-glicurônido: População de Análise Completa para a Farmacocinética.

Parâmetro farmacociné-tico	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
----------------------------	--------------	---------------	---------------	-----------------------------------

ASCt (pg.h/mL)					
N		24	23	23	23
Média Aritmética		539,93	522,45	520,10	523,37
(DP)		(142,241)	(128,569)	(133,175)	(119,752)
Média Geométrica		520,14	506,63	502,26	509,38
ASCINF (pg.h/mL)					
N		22	21	22	22
Média Aritmética		562,53	520,97	527,94	537,25
(DP)		(130,732)	(133,172)	(135,424)	110,829
Média Geométrica		546,73	504,34	509,62	525,91
C_{max} (pg/mL)					
N		24	23	23	23
Média Aritmética		62,01	63,62	61,95	63,55
(DP)		(15,961)	(19,511)	(18,369)	(16,748)
Média Geométrica		59,93	60,70	59,34	61,55
t_{max} (h)					
N		24	23	23	23
Mediana		1,0	0,5	1,0	1,0
(Min,Max)		(0,5; 3,0)	(0,5; 6,0)	(0,5; 3,0)	(0,5; 6,0)
t_{1/2Z}					
N		22	21	22	22
Média aritmética		8,48	7,93	7,81	7,66
(DP)		(3,066)	(2,402)	(2,742)	(1,717)

Quadro 16. Resumo das Proporções de Naloxona-3-Glicurónico para ASCt, AUCINF, C_{max} e Diferenças para T_{max} e semi-Vida - População Completa de Análise para a Farmacocinética.

Métrica Farmaco- cinética	4 x OXN /2x	10/5 2x	OXN 1 / 2x	x 40/20	OXN 4 / 2x	4 x 10/5	OXN 4 / 10/5	x /1 x	OXN 2 20/10	x /
------------------------------	----------------	------------	---------------	------------	---------------	-------------	-----------------	-----------	----------------	--------

		Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	2x OXN 20/10	OXN OXN 40/20	1 x OXN 40/20
ASct (pg.h/mL)							
Proporção (%)		101,0	98,8	98,6	102,2	102,4	100,2
IC 90%		95,6; 106,8	93,4; 104,5	93,3; 104,3	96,7; 108,1	97,0; 108,2	94,8; 105,9
AUCINF (pg.h/mL)							
Proporção (%)		102,1	98,2	99,0	104,0	103,1	99,2
IC 90%		96,3; 108,3	92,3; 104,2	93,4; 105,0	97,9; 110,5	97,3; 109,3	93,5; 105,2
C_{max} (pg/mL)							
Proporção (%)		95,4	96,5	95,1	98,8	100,3	101,5
IC 90%		88,5; 102,8	89,4; 104,1	88,2; 102,5	91,7; 106,6	93,1; 108,0	94,1; 109,3
t_{max} (h)							
Diferença		-0,34	-0,16	-0,42	-0,18	0,08	0,26
IC 90%		-0,84; 0,17	-0,67; 0,35	-0,93; 0,10	-0,69; 0,33	-0,43; 0,59	-0,26; 0,77
t_{1/2Z} (h)							
Diferença		0,87	0,37	0,32	0,50	0,56	0,06
IC 90%		-0,02; 1,77	-0,53; 1,28	-0,58; 1,21	-0,41; 1,41	-0,33; 1,45	-0,85; 0,96

Quadro 17. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos para o Tratamento com naloxona: População Completa da Análise da Farmacocinética.

Parâmetro farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
ASct (pg.h/mL)				
N	24	23	23	23

Média Aritmética	0,84	0,89	0,87	0,97
(DP)	(0,656)	(0,749)	(0,718)	(0,976)
Média Geométrica	0,67	0,70	0,68	0,72
AUCINF (pg. h/mL)				
N	2	6	0	1
Média Aritmética	-	1,64	-	-
(DP)	-	(1,043)	-	-
Média Geométrica	-	1,45	-	-
C_{max} (pg/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	0,07	0,08	0,08	0,08
(DP)	(0,065)	(0,106)	(0,071)	(0,101)
Média Geométrica	0,06	0,06	0,06	0,06
t_{max} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	4,0	5,0	2,0	1,0
(Min,Max)	(0,5; 12,0)	(0,5; 24,0)	(0,5; 12,0)	(0,5; 24,0)
t_{1/2Z}				
N	4	9	4	4
Média aritmética	9,89	12,85	13,83	11,02
(DP)	(3,137)	(11,924)	(1,879)	(1,075)

Quadro 18. Resumo das Proporções de Naloxona de ASCT, ASCINF, C_{max} e Diferenças para T_{max} e semi-Vida - População Completa da Análise da Farmacocinética.

Métrica Farmaco-	4 x OXN	2 x OXN	1 x OXN	4 x OXN	4 x OXN	2 x OXN	20/10 OXN
cinética	10/5 / 2 x	20/10 / 2 x	40/20 / 2 x	10/5 /	10/5 / 1 x	/	
	Oxygesic 20	Oxygesic 20	Oxygesic 20	2 x OXN	OXN	OXN 40/20	1 x OXN
	+ 2 x	+ 2 x	+ 2 x	20/10			40/20
	Naloxona 10	Naloxona 10	Naloxona 10				
ASCT							
(pg. h/mL)							
Proporção (%)	94,2	99,4	94,1	94,7	100,1	105,7	
IC 90%	82,0; 108,2	86,3; 114,5	81,8; 108,1	82,4; 108,9	87,3; 114,9	92,0; 121,5	

AUCINF						
(pg.h/mL)						
Proporção (%)	-	-	-	-	-	-
IC 90%	--	--	--	--	--	--
C_{max} (pg/mL)						
Proporção (%)	102,4	108,8	104,1	94,1	98,4	104,5
IC 90%	88,0; 119,2	93,1; 127,0	89,3; 121,2	80,8; 109,7	84,6; 114,4	89,7; 121,8
t_{max} (h)						
Diferença	-0,71	0,12	-2,03	-0,83	1,32	2,15
IC 90%	-2,96; 1,54	-2,17; 2,42	-4,31; 0,24	-3,10; 1,44	-0,93; 3,57	-0,12; 4,43
t1/2Z (h)						
Diferença	-3,55	0,79	2,30	-4,35	-5,85	-1,51
IC 90%	-12,92; 5,82	-23,09; 24,67	-22,06; 26,67	-28,49; 19,80	-30,48; 18,77	-8,80; 5,78

Quadro 19. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos para o Tratamento com noroxicodona: População Completa de Análise da Farmacocinética.

Parâmetro farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
ASCT (ng.h/mL)				
N	23	23	23	23
Média Aritmética	439,71	442,70	436,15	451,35
(DP)	(194,093)	(208,868)	(192,795)	(219,059)
Média Geométrica	405,22	403,63	401,90	408,91
ASCINF (ng.h/mL)				
N	23	22	22	22
Média Aritmética	447,28	453,05	440,75	462,53
(DP)	(197,697)	(210,830)	(197,780)	(221,201)
Média Geométrica	411,57	413,50	404,89	419,45
C_{max} (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	24,69	25,55	24,26	26,67
(DP)	(6,507)	(6,986)	(6,415)	(8,428)
Média Geométrica	23,83	24,56	23,42	25,38
t_{max} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	5,0	5,0	3,5	4,0
(Min,Max)	(2,0; 8,0)	(2,5; 8,0)	(2,0; 8,0)	(1,0; 8,0)
t1/2Z (h⁻¹)				
N	23	22	22	22
Média Aritmética	7,03	7,10	7,25	6,95
(DP)	(1,679)	(1,598)	(1,587)	(1,539)

Noroxicodona:oxicodona

Proporção ASCt (ng.h/mL)

N		24	23	23	23
Média Aritmética		0,93	0,91	0,91	0,91
(DP)		(0,368)	(0,393)	(0,404)	(0,444)

Noroxicodona:oxicodona

Proporção ASCINF (ng.h/mL)

N		23	21	21	22
Média Aritmética		0,94	0,92	0,90	0,92
(DP)		(0,374)	(0,408)	(0,420)	(0,449)

Quadro 20. Resumo das Proporções de Noroxicodona para ASCt, ASCINF, C_{max} e Diferenças para T_{max} e Semi-Vida - População Completa de Análise da Farmacocinética.

Métrica Farmaco- cinética		4 x OXN 10/5 / 2x Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 2x Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	1 x OXN 40/20 / 2x Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 2x Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10	4 x OXN 10/5 / 1x Oxygesic 40/20 Naloxona 10	2 x OXN 20/10 / 1x Oxygesic 40/20 Naloxona 10
ASCt (ng.h/mL)							
Proporção (%)		98,0	97,2	97,7	100,8	100,3	99,5
IC 90%		95,3; 100,8	94,4; 100,1	95,0; 100,5	98,0; 103,7	97,5; 103,2	96,7; 102,4
ASCINF (ng.h/mL)							
Proporção (%)		97,2	97,3	97,7	99,8	99,5	99,6
IC 90%		94,4; 100,0	94,5; 100,3	94,9; 100,6	97,0; 102,8	96,7; 102,3	96,8; 102,6
C_{max} (ng/mL)							
Proporção (%)		91,7	94,5	90,4	97,0	101,4	104,5
IC 90%		87,7; 95,8	90,4; 98,8	86,5; 94,5	92,8; 101,4	97,1; 105,9	100,0; 109,2
t_{max} (h)							
Diferença		0,18	0,30	0,20	-0,12	-0,02	0,10
IC 90%		-0,47; 0,84	-0,37; 0,97	-0,46; 0,86	-0,78; 0,54	-0,67; 0,64	-0,56; 0,76
t_{1/2Z} (h)							
Diferença		0,13	0,25	0,33	-0,12	-0,20	-0,08
IC 90%		-0,20; 0,46	-0,09; 0,59	-0,00; 0,66	-0,45; 0,21	-0,53; 0,12	-0,41; 0,25

Quadro 21. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos para o tratamento com Oximorfona: População Completa de Análise da Farmacocinética.

Parâmetro farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2x Oxygesic 20 + 2x Naloxona 10
ASCT (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	8,08	8,30	8,72	8,61
(DP)	(4,028)	(4,276)	(4,586)	(4,463)
Média Geométrica	6,81	6,11	6,73	6,95
ASCINF (ng.h/mL)				
N	4	5	4	6
Média Aritmética	13,73	12,69	17,69	11,28
(DP)	(3,538)	(4,176)	(3,200)	(4,400)
Média Geométrica	13,37	12,09	17,48	10,48
C_{max} (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	0,57	0,58	0,61	0,72
(DP)	(0,223)	(0,248)	(0,234)	(0,328)
Média Geométrica	0,53	0,52	0,56	0,63
t_{max} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	2,0	2,0	2,0	2,0
(Min,Max)	(0,5; 6,0)	(0,5; 8,0)	(0,5; 4,0)	(0,5; 6,0)
t_{1/2Z} (h⁻¹)				
N	14	9	13	12
Média Aritmética	11,06	10,66	14,09	12,14
(DP)	(3,261)	(1,766)	(8,540)	(4,803)
N	24	23	23	23
Média Aritmética	0,02	0,02	0,02	0,02
(DP)	(0,009)	(0,009)	(0,010)	(0,011)
Oximorfona : oxycodona				
Proporção AUCINF (ng.h/mL)				
N	4	5	4	5
Média Aritmética	0,03	0,02	0,03	0,03
(DP)	(0,006)	(0,008)	(0,012)	(0,011)

Quadro 22. Resumo das Proporções de Oximorfona para ASCT, ASCINF, C_{max} e Diferenças para T_{max} e semi-Vida - Análise Completa da população para a Farmacocinética.

Métrica		4 x OXN	2 x OXN	1 x OXN	4 x OXN	4 x OXN	2 x OXN
Farmacocinética		10/5 / 2x	20/10 / 2x	40/20 / 2x	10/5 /	10/5 / 1x	20/10 /
		Oxygesic	Oxygesic	Oxygesic	2x OXN	OXN 40/20	1x OXN
		20 + 2x	20 + 2x	20 + 2x	20/10		40/20
		Naloxona	Naloxona	Naloxona			
		10	10	10			
ASCT							
(ng.h/mL)							
Proporção (%)		98,2	89,9	97,4	109,3	100,8	92,2
IC 90%		82,4;	75,1;	81,7;	91,6;	84,7;	77,4;
		117,0	107,5	116,2	130,4	119,9	110,0
AUCINF							
(ng.h/mL)							
Proporção (%)		112,9	101,2	138,2	111,6	81,7	73,2
IC 90%							
C_{max} (ng/mL)							
Proporção (%)		82,3	81,6	88,3	100,8	93,2	92,5
IC 90%		73,3; 92,3	72,6; 91,8	78,6; 99,1	89,7;	83,1;104,5	82,4;
					113,2		103,8
t_{max} (h)							
Diferença		0,48	0,51	-0,05	-0,03	0,53	0,56
IC 90%		-0,22;	-0,2; 1,23	-0,76;	-0,74;	-0,17;	-0,15;
		1,18		0,66	0,68	1,23	1,27
t_{1/2Z} (h)							
Diferença		-1,46	-1,70	2,48	0,24	-3,94	-4,18
IC 90%		-5,33 2,40	-5,72 2,32	-1,26 6,23	-3,61 4,08	-7,51	-8,07
						0,38	0,29

Quadro 23. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos para o Tratamento com Noroximorfona: População Completa analisada quanto à Farmacocinética.

Parâmetro farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
ASCT (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	104,26	97,58	100,69	97,36
(DP)	(37,930)	(35,393)	(37,876)	(35,559)
Média Geométrica	94,39	88,51	91,01	87,67
ASCINF (ng.h/mL)				
N	24	21	21	22

Média Aritmética	108,47	101,03	105,73	104,77
(DP)	(38,451)	(37,666)	(36,655)	(33,155)
Média Geométrica	98,86	91,47	97,11	97,17
C_{max} (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	5,36	4,97	5,16	4,90
(DP)	(2,337)	(2,496)	(2,424)	(2,346)
Média Geométrica	4,69	4,20	4,50	4,12
t_{max} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	5,0	5,0	4,0	5,0
(Min,Max)	(2,0; 12,0)	(3,0; 16,0)	(2,0; 12,0)	(1,5; 10,0)
t_{1/2Z}				
N	24	21	21	23
Média Aritmética	10,82	10,04	10,37	10,32
(DP)	(2,626)	(2,056)	(2,533)	(2,791)
Noroximorfona:Oxicodona				
Proporção ASCt				
(ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	0,23	0,21	0,22	0,20
(DP)	(0,100)	(0,099)	(0,106)	(0,092)
Noroximorfona:oxicodona				
Proporção ASCINF				
(ng.h/mL)				
N	24	20	20	21
Média Aritmética	0,24	0,21	0,23	0,21
(DP)	(0,102)	(0,100)	(0,106)	(0,091)

Quadro 24. Resumo das Proporções de Noroximorfona para ASCt, ASCINF, C_{max} e Diferenças para T_{max} e semi-Vida - População total da Análise da Farmacocinética.

Métrica		4x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN	4 x OXN 10/5	4 x OXN 10/5	2 x OXN
Farmacocinética		/ 2x	/ 2 x	40/20 / 2 x	/	/ 1 x OXN	20/10 /
		Oxygesic 20	Oxygesic 20 +	Oxygesic 20	2 x OXN	40/20	1 x OXN
		+ 2x	2 x Naloxona	+ 2 x	20/10		40/20
		Naloxona 10	10	Naloxona 10			
ASCt							
(ng.h/mL)							
Proporção	(%)	102,9	98,4	101,2	104,5	101,6	97,2
IC 90%		99,0; 107,0	94,6; 102,4	97,4; 105,3	100,5;108,7	97,8; 105,6	93,5; 101,1
ASCINF							
(ng.h/mL)							
Proporção	(%)	102,7	99,3	100,7	103,4	102,0	98,6
IC 90%		98; 106,8	95,2; 103,5	96,6; 104,8	99,3; 107,7	98,0; 106,1	94,6; 102,8
C_{max} (ng/mL)							
Proporção	(%)	108,9	97,8	104,6	111,4	104,1	93,4

IC 90%	95,3; 124,6	85,3; 112,1	91,4; 119,7	97,3; 127,5	91,1; 118,9	81,7; 106,9
t_{max} (h)						
Diferença	0,37	0,86	0,42	-0,48	-0,05	0,44
IC 90%	-0,63; 1,37	-0,16; 1,88	-0,59; 1,43	-1,49; 0,52	-1,04; 0,95	-0,57; 1,45
t1/2Z (h)						
Diferença	0,38	-0,42	-0,07	0,80	0,46	-0,35
IC 90%	-0,43; 1,20	-1,29; 0,45	-0,93; 0,78	-0,05; 1,66	-0,38; 1,30	-1,22; 0,53

Quadro 25. Resumo da Farmacocinética para o Tratamento com 6-β Naloxol: População Completa de Análise da Farmacocinética.

Parâmetro farmacocinético	4 x OXN 10/5	2 x OXN 20/10	1 x OXN 40/20	2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10
ASCT (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	13,16	12,39	13,55	13,77
(DP)	(4,375)	(5,330)	(5,285)	(5,121)
Média Geométrica	12,48	11,55	12,57	12,91
ASCINF (ng.h/mL)				
N	13	15	16	19
Média Aritmética	13,38	13,85	14,24	15,07
(DP)	(2,870)	(6,057)	(5,750)	(5,261)
Média Geométrica	13,10	12,84	13,22	14,31
C_{max} (ng/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	0,39	0,44	0,47	0,40
(DP)	(0,175)	(0,352)	(0,238)	(0,206)
Média Geométrica	0,37	0,38	0,43	0,37
t_{max} (h)				
N	24	23	23	23
Mediana	1,0	0,5	8,0	2,5
(Min,Max)	(0,5; 32,0)	(0,5; 32,0)	(0,5; 24,0)	(0,5; 36,0)
t1/2Z				
N	13	15	16	19
Média Aritmética	15,16	14,37	15,87	15,39
(DP)	(1,906)	(3,459)	(5,607)	(5,340)
6-β-Naloxol: Naloxona				
Proporção de ASCT (ng.h/mL)				
N	24	23	23	23
Média Aritmética	22,49	21,60	24,73	24,72
(DP)	(14,103)	(18,348)	(24,359)	(25,824)
6-β-Naloxol: Naloxona				
Proporção de ASCINF				

		(ng.h/mL)			
N		2	5	0	1
Média	Aritmética	-	9,79	-	-
(DP)		-	(5,010)	-	-

Quadro 26. Resumo das Proporções de 6-β Naloxol para ASCT, ASCINF, C_{max} e Diferenças para T_{max} e semi-Vida - População Completa de Análise da Farmacocinética.

Métrica	4 x OXN	2 x OXN	1 x OXN	4 x OXN	4 x OXN	2 x OXN
Farmacocinética	10/5 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	20/10 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	40/20 / 2 x Oxygesic 20 + 2 x Naloxona 10	10/5 / 2 x OXN 20/10	10/5 / 1 x OXN 40/20	20/10 / 1 x OXN 40/20
ASCT						
(ng.h/mL)						
Proporção (%)	93,6	88,1	94,0	106,2	99,6	93,8
IC 90%	88,7; 98,7	83,5; 93,1	89,1; 99,1	100,6;112, 1	94,5; 105,0	88,9; 99,0
ASCINF						
(ng.h/mL)						
Proporção (%)	89,3	89,1	93,0	100,3	96,1	95,8
IC 90 %	84,1; 94,9	84,1; 94,4	88,0; 98,3	93,8; 107,2	90,2; 102,3	90,3; 101,6
C_{max} (ng/mL)						
Proporção (%)	97,8	103,0,	113,8	95,0	85,9	90,5
IC 9 0%	86,4;110,7	90,8; 116,9	100,5;128, 9	83,8; 107,6	76,0; 97,2	79,9; 102,5
t_{max} (h)						
Diferença	-3,84	-5,07	-2,71	1,23	-1,13	-2,36
IC 90 %	-8,41; 0,74	-9,73; 0,41	-7,32; 1,91	-3,38;5,84	-5,70; 3,43	-6,97; 2,24
t_{1/2Z} (h)						
Diferença	-0,56	-0,97	0,94	0,41	-1,51	-1,91
IC 90 %	-2,55; 1,43	-2,90; 0,96	-0,90; 2,79	-1,79; 2,60	-3,59; 0,58	-3,89; 0,06

6. Análise de dados

a) Resultados da Oxycodona

- ASCT

Os valores da ASCt obtidos para a oxicodona foram muito consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram valores médios de ASCt entre 473 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) e 502 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Em termos de ASCt, cada um dos comprimidos de combinação fixa proporcionou uma disponibilidade equivalente de oxicodona, em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade relativa tiveram intervalos de confiança de 90 % que estiveram dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{1/2Z}

Os valores t_{1/2Z} obtidos para a oxicodona foram consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram valores médios de t_{1/2Z} entre 4,69 h (4 x OXN 10/5) e 5,01 h (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg). Não houve diferenças estatísticas entre os valores de t_{1/2Z} para os tratamentos, em nenhuma das comparações que foram feitas.

- ASCINF

Os valores obtidos para a oxicodona foram muito consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram valores médios de ASCINF entre 475 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) e 509 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Em termos de ASCINF, cada um dos comprimidos de combinação fixa proporcionou uma disponibilidade

equivalente de oxicodona em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade relativa tiveram intervalos de confiança de 90 % que estiveram dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- C_{max}

Os valores de C_{max} obtidos para a oxicodona foram consistentes entre os tratamentos de combinação fixa e variaram de 34,46 ng/mL (1 x OXN 40/20) até 35,73 ng/mL (2 x OXN 20/10). O valor médio de C_{max} para 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg foi um pouco maior a 40,45 ng/mL.

As proporções de C_{max} que comparam os comprimidos de combinação fixa entre si variaram de 97,5 % até 103,1 % e cada qual apresentando intervalos de confiança de 90 % dentro de 80 a 125 %. Quanto maior for o valor médio de C_{max} para 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg significa que as proporções de C_{max} que comparam o comprimido de combinação fixa com o produto de referência foram menores, variando entre 85,8 % e 88,4 %. Contudo, essas proporções de C_{max} ainda estiveram associadas a intervalos de confiança de 90 % que estavam dentro de 80 a 125%.

- t_{max}

Os valores medianos de t_{max} dos comprimidos de combinação fixa variaram entre 3 h (1 x OXN 40/20) a 4 h (2 x OXN 20/10). A diferença entre estes dois tratamentos, apesar de aparentemente pequena, foi estatisticamente significativa. O t_{max} mediano para 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg foi de 2,5 h, havendo uma diferença

estatisticamente significativa entre este tratamento de referência e 2 x OXN 20/10.

b) Resultados de Naloxona-3-Glicurónido

- ASCT

Os valores de ASCT obtidos para naloxona-3-glicurónido foram muito consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos tiveram valores médios de ASCT entre 520 ng.h/mL (1 x OXN 40/20) e 540 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

Em termos de ASCT, cada um dos comprimidos de combinação fixa proporcionou uma disponibilidade equivalente de naloxona-3-glicurónido em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade relativa tiveram intervalos de confiança de 90 % que estiveram dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para bioequivalência.

- t_{1/2Z}

Os valores de t_{1/2Z} obtidos para a naloxona-3-glicurónido foram consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram valores médios de t_{1/2Z} entre 7,66 h (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) e 8,48 h (4 x OXN 10/5). Não houve diferenças estatísticas entre os valores de t_{1/2Z} dos tratamentos em quaisquer das comparações que foram feitas.

- ASCINF

Os valores de ASCINF obtidos para naloxona-3-glicurónido foram muito consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram valores médios de ASCINF

entre 521 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) e 563 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

Em termos de ASCINF, cada um dos comprimidos de combinação fixa proporcionou uma disponibilidade equivalente de naloxona-3-glicurónido em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de bio-disponibilidade relativa tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- C_{max}

Os valores de C_{max} obtidos para a naloxona-3-glicurónido foram consistentes entre os tratamentos. Cada um dos tratamentos apresentou um valor médio de C_{max} que variou de 61,95 ng.mL (1 x OXN 40/20) a 63,62 ng.mL (2 x OXN 20/10).

Todos os comprimidos de combinação fixa providenciaram C_{max} equivalentes de naloxona-3-glicurónido em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos da relação C_{max} tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125% de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{max}

Os valores medianos de t_{max} para todos os tratamentos variaram de 0,5 h (2 x OXN 20/10) a 1 h (4 x OXN 10/5, 1 x OXN 40/20 e 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg). Não houve diferenças significativas entre os valores medianos de t_{max} em nenhum dos tratamentos.

- Proporções de ASCT de naloxona-3-glicurónido : naloxona

As proporções médias de ASCT de naloxona-3-glicurónido : naloxona variaram de 852,25 (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) a 933,46 (4 x OXN 10/5).

- Proporções de ASCINF de Naloxona-3-glicurónido : naloxona

A falta de estimativas de ASCINF para naloxona significou que as proporções médias de ASCINF de naloxona-3-glicurónido : naloxona só puderam ser calculadas para os 2 comprimidos OXN 20/10. Estes deram uma proporção média de ASCINF de naloxona-3-glicurónido : naloxona de 414,56, com base nos dados de 5 participantes.

d) Resultados de Naloxona

As concentrações de naloxona foram baixas, como esperado; por isso, esses resultados não confirmam uma avaliação farmacocinética completa.

- ASCT

Os valores de ASCT obtidos para a naloxona foram consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram um valor médio de ASCT entre 0,84 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) e 0,97 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Em termos da ASCT, cada um dos comprimidos de combinação fixa proporcionou uma disponibilidade equivalente de naloxona em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- $t_{1/2Z}$

Não foi possível calcular, com confiança, os valores de $t_{1/2Z}$ para a naloxona, para todos os participantes porque as concentrações plasmáticas, na parte terminal do perfil, nem sempre se aproximaram de uma linha recta quando desenhadas num gráfico em escala semi-logarítmica.

Os valores médios basearam-se em números de participantes variando entre 4 e 9.

Os valores médios de $t_{1/2Z}$ obtidos para a naloxona variaram entre 9,89 h (4 x OXN 10/5) e 13,83 h (1 x OXN 40/20). Houve um grande intervalo de valores de $t_{1/2Z}$ que contribuiu para as médias; contudo, não houve diferenças estatísticas entre os valores de $t_{1/2Z}$ dos tratamentos em quaisquer das comparações que foram feitas.

- ASCINF

Os valores de ASCINF foram calculados para os participantes com um valor de $t_{1/2Z}$ estimado. Alguns dos valores de ASCINF não foram comunicáveis, devido à porção extrapolada da ASC ter sido responsável por mais de 20 % do valor de ASCINF. Foi comunicável um valor médio de ASCINF de 1,64 ng.h/mL somente para os 2 comprimidos de OXN 20/10. Nenhum dos outros tratamentos apresentou dados suficientes para a comunicação de um valor médio de ASCINF. Não houve dados suficientes para fazer comparações entre os tratamentos.

- C_{max}

Todos os tratamentos apresentaram um valor médio de C_{max} entre 0,07 ng/mL (4 x OXN 10/5) e 0,08 ng/mL (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 e 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Todos os comprimidos de combinação fixa proporcionaram uma C_{max} de naloxona equivalente entre si. Todas as proporções de C_{max} , comparando os comprimidos de combinação fixa, tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

Quando se compararam os comprimidos de combinação fixa com o produto de referência, os 2 comprimidos OXN 20/10 versus 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg apresentaram um intervalo de confiança de 90 % acima dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência. Os outros comprimidos de combinação fixa proporcionaram uma C_{max} equivalente de naloxona em relação ao produto de referência.

- t_{max}

Os valores medianos de t_{max} dos tratamentos variaram entre 1 h (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) e 5 h (2 x OXN 20/10). Houve um grande intervalo de valores de t_{max} para cada um dos tratamentos. Não houve diferenças significativas entre os valores medianos de t_{max} para cada um dos tratamentos.

e) Resultados de Noroxicodona

- ASCT

Os valores de ASCt obtidos para a noroxicodona foram muito consistentes entre os tratamentos. Cada um dos tratamentos apresentou um valor médio de ASCt entre 436 ng.h/mL (1x OXN 40/20) e 451 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Em termos de ASCt, cada uma das ASCt, cada um dos comprimidos de combinação fixa proporcionou uma disponibilidade equivalente de noroxicodona em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade relativa tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t1/2Z

Os valores de t1/2Z obtidos para a noroxicodona foram consistentes entre os tratamentos. Cada um dos tratamentos apresentou um valor médio de t1/2Z entre 6,95 h (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) e 7,25 h (1 x OXN 40/20). Não houve diferenças estatísticas entre os valores de t1/2Z dos tratamentos em quaisquer das comparações que foram feitas.

- ASCINF

Os valores de ASCINF obtidos para a noroxicodona foram muito consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram valores médios de ASCINF entre 441 ng.h/mL (1 x OXN 40/20) e 463 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Em termos de ASCINF, cada um dos comprimidos de combinação fixa proporcionou uma disponibilidade

equivalente de oxicodona em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade relativa apresentaram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- C_{max}

Os valores de C_{max} obtidos para a noroxicodona foram consistentes entre tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram valores médios de C_{max} entre 24,26 ng/mL (1 x OXN 40/20) e 26,67 ng/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Todos os comprimidos de combinação fixa forneceram C_{max} de noroxicodona equivalentes em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos da proporção da C_{max} apresentaram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{max}

Os valores medianos de t_{max} de todos os tratamentos variaram de 3,5 h a 5 h. Não houve diferenças significativas entre os valores medianos de t_{max} em nenhum dos tratamentos.

- Proporções de ASCT de noroxicodona : oxicodona

As proporções médias de ASCT de noroxicodona : oxicodona variaram entre 0,91 (2 x OXN 20/10, 1 x OXN 40/20 e 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) e 0,93 (4 x OXN 10/5).

- Proporções de ASCINF de noroxicodona : oxicodona

As proporções médias de ASCt de noroxicodona : oxicodona variaram entre 0,90 (1 x OXN 40/20) e 0,94 (4 x OXN 10/5).

f) Resultados da Oximorfona

- ASCt

Os valores da ASCt obtidos para a oximorfona foram muito consistentes entre tratamentos. Cada um dos tratamentos apresentou um valor médio de ASCt entre 8 ng.h/mL (4 x OXN 10/5) e 9 ng.h/mL (1 x OXN 40/20).

Em termos de ASCt, os 4 comprimidos de OXN 10/5 e 1 comprimido de OXN 40/20 proporcionaram uma disponibilidade equivalente de oximorfona em relação ao tratamento de referência. Os 2 comprimidos de OXN 20/10 versus 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg tiveram um intervalo de confiança de 90 % que ficou fora do limite inferior de aceitabilidade para a bioequivalência. Quando os comprimidos de combinação fixa foram comparados entre si, os 2 comprimidos de OXN 20/10 versus o comprimido de 1 x OXN 40/20 tiveram um intervalo de confiança de 90 % fora do limite inferior de aceitabilidade para a bioequivalência. As outras comparações entre os comprimidos de combinação fixa tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t1/2Z

Não foi possível calcular os valores de $t_{1/2Z}$ da oximorfona para todos os participantes com confiança, porque as concentrações plasmáticas, na parte terminal dos perfis, nem sempre se aproximaram de uma linha recta quando desenhadas num gráfico em escala semi-logarítmica. Os valores médios basearam-se nos números de participantes que variaram entre 9 para 2 comprimidos de OXN 20/10 a 14 para 4 comprimidos de OXN 10/5. Os valores médios de $t_{1/2Z}$ obtidos para a oximorfona variaram entre 10,66 h (2 x OXN 20/10) e 14,09 h (1 x OXN 40/20). Não houve diferenças estatísticas entre os valores da semi-vida dos comprimidos de combinação fixa e do produto de referência; contudo, o valor da semi-vida para 1 x OXN 40/20 foi estatisticamente maior que os das duas outras potências de comprimidos de combinação fixa.

- ASCINF

Os valores médios de ASCINF basearam-se num pequeno número de participantes em cada tratamento. Os valores de ASCINF só puderam ser calculados para os participantes com um valor estimado de $t_{1/2Z}$ e alguns valores de ASCINF não foram comunicáveis devido à porção extrapolada da ASC responsável por mais de 20 % do valor de ASCINF. O número de doentes com valores de ASCINF comunicáveis variaram de 4 para 4 comprimidos OXN 10/5 e 1 comprimido OXN 40/20, a 6 para 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg.

Os valores médios de ASCINF variaram entre 11 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) e 18 ng.h/mL (1 x OXN 40/20). Não houve dados suficientes para fazer comparações entre os tratamentos ou calcular os intervalos de confiança de 90 %.

- C_{max}

Todos os tratamentos apresentaram valores de C_{max} médios entre 0,57 ng/mL (4 x OXN 10/5) e 0,72 ng/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Todos os comprimidos de combinação fixa tinham uma C_{max} de oximorfona inferior às do tratamento de referência. Os intervalos de confiança de 90 % associados às proporções de C_{max} que comparam os comprimidos de combinação fixa com o produto de referência estiveram todos abaixo do limite inferior de aceitabilidade para a bioequivalência.

Todos os comprimidos de combinação fixa tinham uma C_{max} de oximorfona equivalentes entre si. Todas as proporções de C_{max} , comparando os comprimidos de combinação fixa, tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{max}

O valor mediano de t_{max} de todos os tratamentos foi de 2 horas. Não houve diferenças significativas entre os valores medianos de t_{max} em qualquer dos tratamentos.

- Proporções da ASCT de oximorfona : oxicodona

As proporções médias da ASCT de oximorfona : oxicodona foram de 0,02 para todos os tratamentos.

- Proporções da ASCINF de oximorfona : oxicodona

As proporções médias da ASCINF de oximorfona : oxicodona variaram entre 0,02 (2 x OXN 20/10) e 0,03 (4 x

OXN 10/5, 1 x OXN 40/20 e 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

g) Resultados da noroximorfona

- ASCT

Os valores de ASCT obtidos para a noroximorfona foram muito consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram valores médios da ASCT entre 97 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) e 104 ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

Em termos de ASCT, cada um dos comprimidos de combinação fixa proporcionou uma disponibilidade equivalente de noroximorfona em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{1/2Z}

Os valores de t_{1/2Z} obtidos para a noroximorfona foram consistentes entre os tratamentos. Cada um dos tratamentos apresentou um valor médio de t_{1/2Z} entre 10,04 h (2 x OXN 20/10) e 10,82 h (4 x OXN 10/5). Não houve diferenças estatísticas entre os valores de t_{1/2Z} dos tratamentos em quaisquer das comparações que foram feitas.

- ASCINF

Os valores de ASCINF obtidos para a noroximorfona foram muito consistentes entre os tratamentos. Cada um dos

tratamentos apresentou um valor médio de ASCINF entre 101 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) e 108ng.h/mL (4 x OXN 10/5).

Em termos de ASCINF, todos os comprimidos de combinação fixa proporcionaram uma disponibilidade equivalente de noroximorfona em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade relativa tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- C_{max}

Os valores de C_{max} obtidos para a noroximorfona foram consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram um valor médio de C_{max} variando entre 4,90 ng/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) e 5,36 ng/mL (4 x OXN 10/5).

As proporções de C_{max} , comparando os comprimidos de combinação fixa com o produto de referência, variaram entre 97,8 % e 108,9 %, tendo intervalos de confiança de 90 % dentro de 80 a 125 %. Quando os comprimidos de combinação fixa foram comparados entre si, os 4 comprimidos OXN 10/5 versus os 2 comprimidos OXN 20/10 tiveram um intervalo de confiança de 90 % fora do limite superior de aceitabilidade para a bioequivalência. As outras comparações entre os comprimidos de combinação fixa tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{max}

Os valores medianos de t_{max} dos tratamentos variaram de 4 h a 5 h. Não houve diferenças significativas entre os valores medianos de t_{max} para qualquer um dos tratamentos.

- Proporções de ASCT de noroximorfona : oxicodona

As proporções médias de ASCT de noroximorfona : oxicodona variaram entre 0,20 (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) e 0,23 (4 x OXN 10/5).

- Proporções de ASCINF de noroximorfona : oxicodona

As proporções médias de AUCINF de noroximorfona : oxicodona variaram de 0,21 (2 x OXN 20/10 e 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg) até 0,24 (4 x OXN 10/5).

h) Resultados de 6 β -naloxol

- ASCT

Os valores da ASCT obtidos para 6 β -naloxol foram muito consistentes entre tratamentos. Cada um dos tratamentos apresentou um valor médio da ASCT entre 12 ng.h/mL (2 x OXN 20/10) e 14 ng.h/mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Em termos de ASCT, todos os comprimidos de combinação fixa proporcionaram uma disponibilidade equivalente de 6 β -naloxol em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos da biodisponibilidade apresentaram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- $t_{1/2Z}$

Os valores de $t_{1/2Z}$ obtidos para 6 β -naloxol foram consistentes entre os tratamentos. Todos os tratamentos médios apresentaram valores médios de $t_{1/2Z}$ entre 14,37 h (2 x OXN 20/10) e 15,87 h (1 x OXN 40/20). Não houve diferenças estatísticas entre os valores de $t_{1/2Z}$ dos tratamentos em nenhuma das comparações que foram feitas.

- ASCINF

Os valores da ASCINF obtidos para 6 β -naloxol foram muito consistentes entre tratamentos. Todos os tratamentos apresentaram um valor médio de ASCINF entre 13 ng.mL (4 x OXN 10/5) e 15 ng.mL (2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg).

Em termos de ASCINF, todos os comprimidos de combinação fixa proporcionaram uma disponibilidade equivalente de 6 β -naloxol em relação ao tratamento de referência e entre si. Todos os cálculos de biodisponibilidade relativa tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- C_{max}

Os valores médios de C_{max} obtidos para 6 β -naloxol em cada um dos tratamentos variaram entre 0,39 ng/mL (4 x OXN 10/5) e 0,47 ng/mL (1 x OXN 40/20).

Quando os comprimidos de combinação fixa foram comparados com o produto de referência, 1 comprimido OXN 40/20 versus 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg apresentaram um intervalo de confiança de 90 % acima do limite superior de aceitabilidade para a bioequivalência.

Quando os comprimidos de combinação fixa foram comparados entre si, os 4 comprimidos OXN 10/5 versus 1 comprimido OXN 40/20, e 2 comprimidos OXN 20/10 versus 1 comprimido OXN 40/20, tiveram ambos intervalos de confiança de 90 % que estiveram um pouco abaixo do limite inferior de aceitabilidade para bioequivalência. Todas as demais comparações tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{max}

Os valores medianos de t_{max} dos tratamentos variaram de 0,5 h (2 x OXN 20/10) a 8 h (1 x OXN 40/20) e, para cada tratamento, consistiram num amplo intervalo de valores individuais de t_{max} formando os valores medianos. O valor mediano de t_{max} para 2 comprimidos de OXN 20/10 foi significativamente menor que para 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg. Não houve outras diferenças significativas entre os valores medianos de t_{max} nos outros tratamentos.

- Proporções da ASCt de 6 β -naloxol : naloxona

As proporções médias de ASCt de 6 β -naloxol : naloxona variaram de 21,60 (2 x OXN 20/10) a 24,73 (1 x OXN 40/20).

- Proporções da ASCINF de 6 β -naloxol : naloxona

A falta de estimativas de ASCINF para a naloxona significou que as proporções médias de ASCINF de 6 β -naloxol :naloxona só puderam ser calculadas para 2 comprimidos de OXN 20/10. Estes deram uma proporção média da ASCINF de 6 β -naloxol : naloxona de 9,79, com base nos dados de 5 participantes.

7. Discussão e Conclusões sobre a Farmacologia Clínica

A baixa biodisponibilidade oral evita a avaliação farmacocinética completa da naloxona. Isto foi confirmado por as baixas concentrações plasmáticas indicarem que não era possível estimar os valores da ASCINF para a naloxona na maioria dos participantes. A naloxona-3-glicurônido estava presente no plasma em concentrações bem maiores, e as estimativas da ASCINF foram obtidas para a naloxona-3-glicurônido na maioria dos participantes. As conclusões para a componente naloxona dos comprimidos de combinação fixa basearam-se nos parâmetros da naloxona-3-glicurônido.

a) Oxycodona

b)

As curvas de concentração média da oxycodona plasmática x tempo, para 2 comprimidos de Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR de 10 mg e os comprimidos de combinação fixa puderam ser quase sobrepostas.

Foi feita uma avaliação da bioequivalência para a oxycodona. Todas as comparações de bioequivalência apresentaram intervalos de confiança de 90 % que estavam dentro dos limites de aceitabilidade para a bioequivalência para a proporção de F_{rel} , F_{relINF} e C_{max} . Os resultados da oxycodona indicam que todas as potências dos comprimidos de combinação fixa foram bioequivalentes, tanto entre si como também em relação ao Oxygesic administrado em conjunto com o comprimido de naloxona CR. Não houve diferenças estatísticas entre quaisquer dos valores de t_{max} ou de $t_{1/2Z}$ em nenhum dos tratamentos, confirmando assim a similaridade dos produtos. As concentrações plasmáticas de oxycodona obtidas após a administração do produto de referência foram

similares às concentrações, ajustadas à dose de oxicodona, observadas após a administração do OxyContin, num estudo anterior. Os valores médios de C_{max} dos comprimidos de combinação fixa foram um pouco mais baixos, mas quando foram comparados com o produto de referência, as proporções de C_{max} apresentaram intervalos de confiança dentro dos limites de aceitabilidade para a bioequivalência.

b) Metabólito: Proporções das ASCINF precursoras

Como esperado, os níveis de noroxicodona observados no plasma, após a administração dos comprimidos de combinação fixa e Oxygesic mais naloxona, foram similares aos níveis de oxicodona que foram atingidos, resultando em proporções de ASCINF de noroxicodona : oxicodona próximas de 0,9. Os níveis de oximorfona e de noroximorfona, comparados com os da oxicodona, foram muito menores, com proporções de ASCINF próximas de 0,02. Essas proporções da ASCINF de metabólito : precursoras foram consistentes em todos os comprimidos de combinação fixa e tratamento de referência.

c) Noroxicodona, oximorfona e noroximorfona

Os dados da noroxicodona confirmaram os resultados da oxicodona. Todas as comparações de bioequivalência apresentaram intervalos de confiança de 90 % que estavam dentro dos limites de aceitabilidade para a bioequivalência para a proporção de Frelt, FrelINF e C_{max} .

Observaram-se diferenças entre os valores da ASCT para a oximorfona com 2 x OXN 20/10 versus 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg e 2 x OXN 20/10 versus 1 x OXN 40/20; contudo essas diferenças foram pequenas, situando-se apenas o limite inferior do intervalo de confiança de 90 % fora

dos limites de aceitabilidade para a bioequivalência. Os comprimidos de combinação fixa foram bioequivalentes entre si em termos de C_{max} e cada um proporcionou um valor de C_{max} médio entre 80 % e 90 % da C_{max} do produto de referência.

Os dados da noroximorfona também confirmaram os resultados da oxycodona. A exceção de uma das comparações de bioequivalência, todas tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de aceitabilidade para a bioequivalência da proporção de Frelt, FrelINF e C_{max} .

d) Naloxona

As concentrações médias da naloxona no plasma foram baixas, inferiores a 0,1 ng/mL, parecendo ser bifásicas, com um segundo pico ocorrendo entre as 8 e as 16 horas.

Apesar de todos os indivíduos terem apresentado concentrações quantificáveis de naloxona no plasma, as concentrações plasmáticas individuais de naloxona foram baixas e altamente variáveis. As concentrações máximas de naloxona no plasma observadas foram 0,07 a 0,08 ng/mL.

Foram examinados os perfis farmacocinéticos da naloxona provenientes de estudos anteriores. Em média, os valores de C_{max} médios desses estudos, com a dose ajustada para uma dose única de 1 mg, variaram entre 4 e 15 pg/mL, confirmando que as baixas concentrações plasmáticas de naloxona ora observadas foram consistentes com os níveis medidos nos estudos anteriores.

Foi feita a avaliação da bioequivalência para a naloxona. A variabilidade das concentrações plasmáticas da naloxona não permitiu uma estimativa de ASCINF e, portanto,

dos valores de FrelINF. A estimativa de bioequivalência baseou-se nos valores de Frelt. Todas as comparações de biodisponibilidade apresentaram intervalos de confiança de 90 % que estiveram dentro dos limites de aceitabilidade para a bioequivalência. Os valores de C_{max} médios para a naloxona foram comparáveis e cinco das seis comparações de biodisponibilidade tiveram intervalos de confiança de 90 % em conformidade com os critérios de bioequivalência.

Contudo, os valores de t_{max} e de $t_{1/2Z}$ dos tratamentos foram variáveis. Não houve diferenças significativas desses dois parâmetros entre os tratamentos.

Como se esperava, os níveis de naloxona-3-glicurônido observados no plasma após a administração dos comprimidos de combinação fixa e Oxygesic mais naloxona, foram muito maiores que os níveis de naloxona atingidos, resultando em proporções de ASCT de naloxona-3-glicurônido : naloxona por volta de 900. O 6β -naloxol foi também medido em maiores quantidades que a naloxona, resultando em proporções da ASCT de 6β -naloxol : naloxona por volta de 22. Essas proporções da ASCT de metabólito : precursoras foram consistentes em todos os comprimidos de combinação fixa e do tratamento de referência.

e) Naloxona-3-glicurônido

Os níveis plasmáticos médios de naloxona-3-glicurônido foram maiores que os de naloxona, sendo possível fazer uma avaliação de biodisponibilidade com base nos valores de FrelINF.

Foi feita uma avaliação de bioequivalência para a naloxona-3-glicurônido. Todas as comparações de

bioequivalência tiveram intervalos de confiança de 90 % que estiveram dentro dos limites de aceitabilidade para a bioequivalência da proporção de Frelt, FrelINF e C_{max} . Os resultados da naloxona-3-glicurônido indicam que todas as potências dos comprimidos de combinação fixa foram bioequivalentes entre si, como também com o Oxygesic mais naloxona. Não houve diferenças estatísticas entre quaisquer dos valores de t_{max} ou de $t_{1/2Z}$ em nenhum dos tratamentos, confirmando assim a similaridade entre os produtos.

f) 6β -naloxol

Os dados de 6β -naloxol confirmaram os resultados de naloxona e de naloxona-3-glicurônido. Na maioria das comparações, não houve diferenças significativas observadas entre os tratamentos como nas comparações de bioequivalência, estando a maioria dos intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de aceitabilidade para a bioequivalência. Houve pequenas diferenças entre os valores de C_{max} dos produtos de combinação fixa e a variabilidade dos dados t_{max} levou a uma significativa diferença entre os comprimidos 2 x OXN 20/10 e 2 x Oxygesic 20 mg e 2 x naloxona CR 10 mg.

8. Conclusão

Esses resultados confirmam a intermutabilidade dos comprimidos de combinação fixa em todo o intervalo de doses administradas. Isto é confirmado pelas comparações de biodisponibilidade feitas entre os tratamentos; todos os intervalos de confiança de 90 % da relação da média geométrica da população (ensaio vs referência) de ASCINF e C_{max} da oxicodona e da naloxona situaram dentro de 80 % - 125 %. Os comprimidos de combinação fixa também mostraram

ser bioequivalentes ao Oxygesic quando administrados em conjunto com o comprimido de naloxona CR.

Estes dados também demonstraram que a disponibilidade da oxycodona dos comprimidos de combinação fixa é similar àquela que seria esperada da oxycodona administrada individualmente, indicando que a biodisponibilidade da oxycodona não é influenciada pela co-administração da naloxona.

Assim, os resultados podem ser resumidos como se segue:

- Em termos de oxycodona e naloxona-3-glicurônio, todas as potências de comprimidos de combinação fixa são intermutáveis.
- Os comprimidos de combinação fixa também demonstraram ser bioequivalentes ao Oxygesic® + naloxona CR.
- Não houve diferença na incidência de eventos adversos emergentes do tratamento entre a oxycodona e a naloxona administradas como combinação fixa de OXN e a oxycodona e a naloxona administradas como combinação aberta.

Experiência 3: Efeito dos alimentos na farmacocinética da oxycodona e da naloxona

1. Objectivo:

O objectivo deste estudo foi investigar o efeito de um pequeno almoço com alto teor de gorduras na biodisponibilidade de oxycodona e naloxona (desde que as concentrações de naloxona e a métrica farmacocinética possam ser adequadamente quantificadas) quando administradas como comprimido de libertação prolongada de combinação fixa. Com esta finalidade, foram investigados comprimidos contendo 40 mg de oxycodona e 20 mg de naloxona

(OXN 40/20), 20 mg de oxycodona e 10 mg de naloxona (OXN 20/10).

2. População do ensaio

Distribuiu-se aleatoriamente um total de 28 participantes saudáveis para receber o fármaco do estudo, tendo como objectivo que 24 indivíduos completassem o estudo e fornecessem dados farmacocinéticos válidos.

Crítérios de Inclusão

Os indivíduos incluídos no estudo foram os que cumpriam os seguintes critérios:

- Homens e mulheres de qualquer grupo étnico. Com idades entre 18 e 45 anos.
- IMC no intervalo de 19-29 kg/m² e dentro do intervalo de peso de 60-100 kg para os homens e de 55-90 kg para as mulheres.
- As mulheres em idade fértil deviam estar a usar uma forma fiável de contracepção (por exemplo dispositivo intra-uterino [DIU], contraceptivo oral, processo de barreira). As mulheres em pós-menopausa deviam estar nessa condição há 1 ano e, na ausência de tratamento de substituição hormonal (TSH), ter alta proporção sérica da hormona estimulante do folículo (HEF).
- Boa saúde geral, evidenciada pela ausência de observações significativamente anormais na história clínica, no exame físico, nos exames clínico-laboratoriais, nos sinais vitais e no electrocardiograma (ECG). Os sinais vitais (após 3 minutos de repouso deitado de costas) devem estar dentro dos seguintes limites: temperatura corporal oral

entre 35,0 - 38,0 °C; pressão arterial sistólica, 90 - 140 mm Hg; pressão arterial diastólica, 50 - 90 mm Hg; frequência cardíaca, 40 - 100 bpm. A pressão arterial e o ritmo cardíaco sendo registados novamente após 3 minutos em pé. Após 3 minutos em pé depois de uma posição deitado de costas, não deve haver uma queda maior que 20 mm Hg na pressão arterial sistólica, 10 mm Hg na pressão arterial diastólica e não deve haver aumento maior que 20 bpm na frequência cardíaca.

- Deve querer comer todos os alimentos fornecidos durante o estudo.
- Se aplicável, o médico clínico geral do participante deve confirmar que nos últimos 12 meses o participante esteve apto para participar em estudos clínicos.

Critérios de Exclusão

Os participantes excluídos do estudo foram aqueles que não cumpriram os seguintes critérios:

- Mulheres grávidas (com exame positivo β -hCG de gravidez) ou em aleitamento.
- Exposição a qualquer fármaco em investigação ou placebo nos 3 meses anteriores à primeira dose de fármaco do estudo.
- Qualquer doença significativa nos 30 dias anteriores à primeira dose de fármaco do estudo.
- Quaisquer anomalias clinicamente significativas identificadas na selecção de pré-estudo da história clínica, do exame físico ou das análises de laboratório.
- Uso de qualquer prescrição médica (exceto TRH para mulheres em pós-menopausa e medicação contraceptiva) nos 21 dias antes do estudo ou medicação sem receita

médica incluindo controladores de ácidos, vitaminas, produtos de ervanária e/ou suplementos minerais nos 7 dias antes da primeira dose de fármaco do estudo.

A população de segurança incluiu todos os indivíduos que receberam o fármaco do estudo e deve ter pelo menos uma avaliação de segurança pós-dose.

A população completa da análise foi o grupo de indivíduos que tinha uma métrica válida dos parâmetros farmacocinéticos. Para terem parâmetros farmacocinéticos válidos, os indivíduos não podiam ter tido emese nas 12 horas após a administração.

Os dados demográficos podem ser obtidos no quadro 27 a seguir.

Quadro 27: Dados Demográficos Individuais e Outras Características Básicas: População Completa de Análise

	Homens	Mulheres	
Geral	(N = 18)	(N = 10)	(N = 28)
Idade (Anos)N	18	10	28
Média (DP)	32,7 (6,04)	30,7 (6,29)	32,0 (6,09)
Mediana	32	31	32
Min, Max	25,45	22,39	22,45

Género, n (%)			
Homens			18 (64)
Mulheres			10 (36)
<hr/>			
Raça, n (%)			
Caucasiana	18 (100)	10 (100)	28 (100)
<hr/>			
Peso Corporal(kg) n			
Média (DP)	78,7 (8,27)	64,2 (6,41)	
73,5(10,33)			
Mediana	78	66	73
Min, Max	68,98	55,74	55,98
Altura (cm) n			
Média (DP)	179,8 (5,36)	170,8 (4,87)	176,6 (6,72)
Mediana	180	170	178
Min, Max	169,191	163,178	163,191
Índice de Massa Corporal (kg/m ²) n			
Média (DP)	24,3 (1,90)	22,0 (1,36)	23,5 (2,05)
Mediana	24	23	23
Min, Max	22,29	19,23	19,29

3. Projecto do Estudo, Tratamento em Ensaio, Dose e Modo de Administração

Preparações utilizadas

Foram usados os mesmos comprimidos do Exemplo 2.

Projecto do Estudo

Tratou-se de um estudo cruzado, aleatório, de dose única, aberto, de 4 tratamentos, 4 períodos, com homens e mulheres adultos saudáveis.

Cada indivíduo foi alocado a cada um dos quatro tratamentos, de acordo com um programa de alocação aleatória (PAA). Houve um período mínimo de adaptação de 7 dias entre os períodos de administração do estudo. Os indivíduos compareceram a uma visita de selecção no período de ~1 dia antes do primeiro dia de administração (dia 1). Em cada período do estudo, os indivíduos compareceram no centro de estudo no dia anterior ao dia da administração (dia 1). Foi administrado o fármaco apropriado do estudo na manhã seguinte (dia 1) após um jejum nocturno de pelo menos 10 horas. Os indivíduos, distribuídos aleatoriamente para receber o tratamento, em estado alimentado, consumiram um pequeno almoço padronizado pela FDA com alto teor de gorduras, antes da administração da dose. Não foi permitido outro tipo de alimentação até 4 horas após a administração. Os indivíduos indicados para receber o tratamento em jejum não se alimentaram até 4 horas após a administração.

Colheram-se amostras farmacocinéticas de sangue (6 ml) até 96 horas após a administração da dose. Após a administração, os indivíduos permaneceram no centro de estudo durante 48 horas. Os indivíduos voltaram ao centro de estudo para a colheita de amostras de sangue de 72 e 96 horas.

Os eventos adversos (EAs) foram registados durante todo o estudo. Os participantes compareceram a uma avaliação pós-estudo 7-10 dias após a administração da dose no

período 4 do estudo ou 7-10 dias após a última dose, no caso de descontinuação do estudo.

Na figura 29 dá-se uma visão geral do programa de tratamento.

Tratamentos Administrados

Os tratamentos administrados no estudo são apresentados a seguir:

A = 1 comprimido de OXN 40/20, alimentado.

B = 1 comprimido de OXN 10/5, alimentado.

C = 1 comprimido de OXN 40/20, em jejum.

D = 1 comprimido de OXN 10/5, em jejum.

4. Parâmetros ensaiados

Os parâmetros primários considerados foram os parâmetros farmacocinéticos e os parâmetros de segurança.

4.1 Parâmetros farmacocinéticos

Medições da Concentração do fármaco

Colheram-se amostras de sangue (6 mL) para a determinação das concentrações de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6 β -naloxol, naloxona-3-glicurónico e 6 β -naloxol-3-glicurónico de cada indivíduo durante cada um dos quatro períodos de estudo como se segue:

Imediatamente antes da administração da dose e depois às 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8; 10; 12; 16; 24;

28; 32; 36; 48; 72 e 96 horas após a dose (22 amostras de sangue por período de estudo).

Parâmetros Farmacocinéticos

Calcularam-se os parâmetros farmacocinéticos que se seguem a partir das concentrações plasmáticas de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6 β -naloxol, naloxona-3-glicurónido e 6 β -naloxol-3-glicurónido:

- Área sob a curva de concentração plasmática x tempo, calculada a partir do momento da administração da dose até à última concentração mensurável (ASCt);
- Área sob a curva da concentração plasmática x tempo, calculada a partir do momento da administração da dose até o infinito (ASCINF);
- Concentração plasmática máxima observada (C_{max});
- Tempo estimado para a observação da máxima concentração plasmática (t_{max});
- Constante da relação de fase terminal (λ_z);
- Semi-vida aparente da fase terminal ($t_{1/2z}$);
- Proporções de metabólito: precursoras tanto para a oxicodona e metabólitos como para a naloxona e metabólitos.

Nas figuras 30 a 37, para oxicodona, noroxicodona, oximorfona e naloxona-3-glicurónido, os valores da ASC foram dados em ng.h/mL e os valores de C_{max} em ng/mL. Para a naloxona, 6- β -naloxol e 6- β -naloxol-3-glicurónido, os valores da ASC foram dados em pg.h/mL e os valores de C_{max} em pg/mL.

Análises Farmacocinéticas

Os valores da ASCT foram calculados usando o processo linear trapezoidal. Sempre que possível, os valores de LambdaZ foram estimados usando os pontos determinados como estando na fase logarítmica linear terminal. Os valores de $t_{1/2Z}$ foram determinados a partir da relação de logaritmo de 2 em relação a LambdaZ. As áreas sob a curva da concentração plasmática x tempo entre o último ponto medido e o infinito foram calculadas a partir da proporção da concentração plasmática final observada ($C_{\text{última}}$) para LambdaZ. Estas foram então somadas à ASCT para produzir a ASCINF.

Todos os cálculos foram feitos com o WinNolin Enterprise Edition, Versão 4.1.

A população de segurança foi usada para resumir e mostrar graficamente os dados de concentração plasmática. Os dados de concentração plasmática de cada analito (oxicodona, noroxicodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6 β -naloxol, naloxona-3-glicurónido e 6 β -naloxol-3-glicurónido) foram resumidos como dados contínuos por tempo estimado e tratamento e ainda por género. As concentrações plasmáticas individuais médias de cada analito também foram desenhadas num gráfico em função do tempo para cada tratamento.

A população completa da análise para a métrica farmacocinética foi usada para resumir a métrica farmacocinética. A métrica farmacocinética (ASCT, $t_{1/2Z}$, LambdaZ, ASCINF, C_{max} e t_{max}) para cada analito foi resumida como dados contínuos por tratamento e género sempre que houve um mínimo de 5 participantes de cada género. As amostras farmacocinéticas obtidas de participantes que não

passaram por emese, nas 12 horas após a administração, foram usadas para determinar essas métricas.

Os dados logarítmicos transformados de ASCT, ASCINF (se disponíveis) e C_{max} foram analisados usando um modelo linear de efeito misto, com termos fixos para o tratamento, sequência e período e um termo aleatório para o participante. Assumiu-se uma simetria do composto. As médias geométricas da população de tratamento foram estimadas a partir do tratamento das médias de LS. As proporções das médias geométricas da população de tratamento foram estimadas exponenciando a diferença (referência do ensaio) entre as médias dos mínimos quadrados do tratamento, sendo calculados os intervalos de confiança de 90 % das proporções.

Foram analisados os dados de t_{max} , $LambdaZ$ e $t^{1/2}Z$ usando um modelo linear de efeito misto, com termos fixos de tratamento, sequência e período e um termo aleatório para o indivíduo. Assumiu-se uma simetria do composto. A média da população de tratamento foi estimada a partir do procedimento das médias LS do tratamento. As diferenças de tratamentos e os respectivos intervalos de confiança associados de 90 % foram calculados a partir da média dos mínimos quadrados.

Foram de interesse as seguintes comparações:

Tratamento A vs. C:

A partir do qual foram estimadas as proporções de biodisponibilidade relativa (Freit, FreIlNF) e C_{max} de todos os analitos do comprimido de libertação prolongada de combinação fixa OXN 40/20 nas condições

alimentado vs. em jejum (isto é, o efeito do alimento sobre o OXN 40/20).

Tratamento B vs. D:

A partir do qual foram estimadas as proporções de biodisponibilidade relativa (Freit, FreIlNF) e C_{max} de todos os analitos do comprimido de libertação prolongada de combinação fixa OXN 10/5 nas condições alimentado vs. em jejum (isto é, o efeito do alimento sobre o OXN 10/5).

Além disso, as proporções de metabólito: precursores da ASCT e, quando possível, da ASCINF, foram resumidas usando número, média, desvio padrão, mínimo e máximo.

4.2 Avaliações de segurança

Foi feita a avaliação da segurança de todos os indivíduos que receberam o fármaco do estudo e que tiveram pelo menos uma avaliação de segurança após a dose (a população de segurança). Todos os dados de segurança foram listados para os indivíduos da população admitida. As avaliações de segurança consistiram na monitorização e registo de todos os eventos adversos e eventos adversos graves, na monitorização regular da hematologia, da bioquímica do sangue e valores da urina, medições regulares dos sinais vitais e do desempenho dos exames físicos, ECG e goniometria do pulso.

Eventos Adversos

Um evento adverso (EA) é qualquer ocorrência médica adversa num indivíduo que tenha recebido um produto

farmacêutico, incluindo o placebo, que ocorra durante o estudo e que não tenha necessariamente uma relação causal com o fármaco em estudo.

Um evento adverso pode ser:

- Qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo uma observação laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um medicamento, considerado ou não relacionado com o medicamento.

- Qualquer nova doença ou exacerbação de uma doença existente

- Qualquer deterioração, nas medidas não requeridas pelo protocolo, de valores laboratoriais ou de outros exames clínicos (por exemplo, ECG ou radiografia) que resultem em sintomas, alteração no tratamento ou descontinuação do fármaco em estudo.

-

Todos os EAs que ocorrerem durante o estudo com os indivíduos que receberam a fármaco do estudo (a partir da assinatura do consentimento livre e esclarecido até 7 dias após a última visita de estudo do participante) foram recolhidas na página dos EA da CRF. Para cada EA, foram registadas as seguintes informações:

- EA (por exemplo dores de cabeça).
- Hora e data de início.
- Hora e data de finalização.
- Gravidade.
- Acção tomada em relação ao fármaco do estudo.
- Outras acções tomadas.
- Relação com o fármaco do estudo.

- Resultados.
- Seriedade.

Um conjunto de sinais e sintomas resultantes de uma causa simples foi comunicado como um único evento adverso (por exemplo, febre, contagem elevada de leucócitos, tosse, radiografia de tórax anormal, etc. poderiam todos ser comunicados como "pneumonia.").

Eventos Adversos graves

Um evento adverso grave (EAG) foi qualquer ocorrência clínica adversa para qualquer dose:

- resultando em morte;
- risco para a vida;
- que exigiu hospitalização ou prolongamento da hospitalização existente do doente;
- que resultou em inaptidão/incapacidade persistente ou significativa; ou
- tenha sido uma anomalia congênita/defeito de nascimento.

Análises dos Eventos Adversos

Os eventos adversos que ocorreram após a assinatura do consentimento livre e esclarecido e em todas as fases do estudo até ao seu término foram registados em CRFs. Também foram incluídos os eventos adversos que ocorreram imediatamente após a administração da fármaco do estudo até 7 dias após a última dose da fármaco do estudo.

Os eventos adversos foram classificados numa terminologia padronizada a partir da descrição literal

(termo do investigador) de acordo com o Dicionário de Codificação MedDRA. Os EAs são apresentados pelos seus termos preferidos constantes na Classe de Sistemas e Órgãos.

Os EAs foram resumidos apresentando-se, para cada grupo de tratamento, a incidência dos EAs. A incidência dos EAs baseou-se no número e percentagem de indivíduos com EAs. Apesar do termo do MedDRA poder ter sido comunicado mais do que uma vez por cada indivíduo, este indivíduo foi contado somente uma vez na contagem de incidentes com aquele termo do MedDRA.

Os dados dos eventos adversos foram analisados usando a filosofia de sinais e sintomas emergentes do tratamento (TESS). Os sinais e sintomas emergentes do tratamento são definidos como eventos adversos que surgem durante o tratamento, não existindo no pré-tratamento ou que ressurgem durante o tratamento, já existentes na visita inicial, mas que cessaram antes do tratamento ou que se agravaram, em gravidade ou frequência, em relação ao estado de pré-tratamento. Neste relatório resumiram-se apenas os eventos adversos emergentes do tratamento do estudo.

5. Resultados

Parâmetros Farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos para a oxicodona, naloxona-3-glicurónico e naloxona são apresentados nas figuras 30 a 37.

Resultados da Oxicodona

- ASCT

Os valores da ASCT obtidos para a oxicodona foram consistentes, tanto entre os dois tratamentos de OXN 10/5 como entre os dois tratamentos de OXN 40/20. A administração de OXN, de qualquer potência, após refeição com alto teor de gorduras, proporcionou uma disponibilidade equivalente de oxicodona em relação à OXN administrada após um jejum noturno. Cada um dos cálculos de biodisponibilidade apresentou intervalos de confiança de 90 %, dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{1/2Z}

Os valores de t_{1/2Z} obtidos para a oxicodona pareceram consistentes entre os tratamentos. Cada um dos tratamentos apresentou um valor médio de t_{1/2Z} entre 4,12 h (OXN 10/5 em jejum) e 5,10 h (OXN 40/20 em jejum).

- ASCINF

Os valores da ASCINF obtidos para a oxicodona foram muito consistentes entre ambos os tratamentos de OXN 10/5 e os tratamentos de OXN 40/20. OXN administrado após uma refeição com alto teor de gorduras proporcionou uma biodisponibilidade equivalente de oxicodona em relação à OXN administrada após um jejum noturno, para ambas as potências de OXN 10/5 e de OXN 40/20. Os cálculos de biodisponibilidade apresentaram intervalos de confiança de 90 %, dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- C_{max}

Os alimentos aumentaram os valores médios de C_{max} de oxicodona observados em aproximadamente 24 % para OXN 10/5 e OXN 40/20.

- t_{max}

Os valores medianos de t_{max} para cada um dos tratamentos variaram de 2,5 h (OXN 40/20 em jejum) a 3,5 h (OXN 10/5 alimentado). O t_{max} mediano para OXN 40/20 em jejum foi numericamente inferior ao t_{max} mediano para OXN 40/20 alimentado, sendo o intervalo de confiança de 90 % da diferença entre OXN 40/20 alimentado e OXN 40/20 em jejum de 0,35 a 2,17. O intervalo de confiança de 90 % da diferença entre OXN 10/5 alimentado e OXN 10/5 em jejum foi de -0,61 a 1,11.

Resultados de noroxicodona, oximorfona e noroximorfona

Os dados da noroxicodona e da noroximorfona confirmaram as observações feitas para os dados de oxicodona.

Os dados de oximorfona foram variáveis nas comparações de ASC e C_{max} .

- Proporções da ASCT de noroxicodona:oxicodona

As proporções das ASCT médias de noroxicodona:oxicodona variaram de 0,66 (OXN 10/5 alimentado) a 0,91 (OXN 40/20 em jejum).

- Proporções de ASCINF de noroxicodona:oxicodona

As proporções médias de ASCINF de noroxicodona:oxicodona variaram de 0,66 (OXN 10/5 alimentado) a 0,91 (OXN 40/20 em jejum).

- Proporções de ASCt de oximorfona:oxicodona

As proporções médias de ASCt de oximorfona:oxicodona variaram de 0,01 (OXN 10/5 em jejum e alimentado) a 0,02 (OXN 40/20 em jejum e alimentado).

- Proporções de ASCINF de oximorfona:oxicodona

A falta de estimativas da ASCINF para a oximorfona significou que as proporções médias de oximorfona:oxicodona somente puderam ser calculadas para OXN 40/20 no estado alimentado. Este tratamento originou uma proporção média de oximorfona:oxicodona de 0,02, com base nos dados de 10 indivíduos

- Proporções de ASCt de noroximorfona:oxicodona

As proporções médias de ASCt de noroximorfona:oxicodona variaram de 0,20 (OXN 10/5 alimentado) a 0,28 (OXN 40/20 em jejum).

- Proporções de ASCINF de noroximorfona:oxicodona

As proporções médias de ASCINF de noroximorfona:oxicodona variaram de 0,22 (OXN 10/5 alimentado e OXN 40/20 alimentado) a 0,29 (OXN 20/40 em jejum).

Resultados de naloxona-3-glicurónido

- ASCt

Os valores da ASCt obtidos para a naloxona-3-glicurónido foram consistentes, tanto entre os dois tratamentos com OXN 10/5 como entre os dois tratamentos com OXN 40/20. A administração de OXN, de qualquer potência, após uma refeição com alto teor de gorduras, proporcionou uma disponibilidade equivalente de naloxona-3-glicurónido, em relação à OXN administrada após um jejum noturno. Os cálculos da biodisponibilidade tiveram individualmente intervalos de confiança de 90 %, dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t1/2Z

Os valores t1/2Z obtidos para a naloxona-3-glicurónido pareceram consistentes entre OXN 40/20 em jejum e OXN 40/20 alimentado (7,7 e 7,4 h respectivamente). O valor médio de t1/2Z de naloxona-3-glicurónido para OXN 10/5 em jejum (9,1 h) pareceu maior do que os demais tratamentos. OXN 10/5 alimentado teve um valor médio de t1/2Z de naloxona-3-glicurónido similar ao do OXN 40/20.

- ASCINF

Os valores da ASCINF obtidos para a naloxona-3-glicurónido foram consistentes, tanto entre os dois tratamentos com OXN 10/5 como entre os dois tratamentos com OXN 40/20. A administração de OXN, de qualquer potência, após uma refeição com alto teor de gorduras, proporcionou uma disponibilidade equivalente de naloxona-3-glicurónido em relação à OXN administrado após um jejum noturno. Os cálculos de biodisponibilidade individuais tiveram intervalos de confiança de 90 %, dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- C_{\max}

Os alimentos não aumentaram os valores médios de C_{\max} da naloxona-3-glicurónido observados para OXN 10/5 ou para OXN 40/20. As proporções de C_{\max} , comparando OXN alimentado com OXN em jejum tiveram intervalos de confiança de 90 %, dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{\max}

Os valores medianos de t_{\max} para cada um dos tratamentos variaram de 0,5 h (OXN 40/20 em jejum) a 2,5 h (OXN 40/20 alimentado). Como para a oxicodona, os alimentos pareceram aumentar os valores medianos de t_{\max} , tanto para OXN 10/5 como para OXN 40/20. O intervalo de confiança de 90 % da diferença entre OXN 10/5 alimentado e OXN 10/5 em jejum foi de 0,52 - 2,02. O intervalo de confiança de 90 % da diferença entre OXN 40/20 alimentado e OXN 40/20 em jejum foi de 1,13 - 2,70.

Resultados de naloxona, 6 β -naloxol e 6 β -naloxol-3/6-glicurónido

As concentrações de naloxona foram baixas, como previsto; portanto, os resultados de naloxona não confirmaram uma avaliação farmacocinética completa. A variabilidade nos dados de concentração plasmática levou a cálculos de biodisponibilidade com intervalos de confiança de 90 % que se eram muito amplos.

Os dados de naloxona plasmática não confirmaram a estimativa dos valores de λ_Z da maioria dos indivíduos. Por isso, não foi possível extrapolar as curvas de naloxona plasmática de maneira a obter valores da ASCINF. A falta de estimativas da ASCINF para a naloxona significou que as proporções de ASCINF metabólito: precursoras não puderam ser calculadas para OXN 10/5 em jejum ou alimentado.

Os dados de 6β -naloxol também foram variáveis, os intervalos de confiança de 90 % para a maioria das comparações de interesse estiveram fora dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

Os dados de 6β -naloxol-3-glicurónido confirmaram aquelas observações feitas para os dados de naloxona-3-glicurónido nas comparações de ASCT e ASCINF. Os alimentos provocaram um aumento nos valores médios de C_{max} do 6β -naloxol-3-glicurónido, com os valores médios de C_{max} de 6β -naloxol-3-glicurónido sendo de 35 a 42 % maiores na presença de alimentos.

- Proporções de ASCT de naloxona-3-glicurónido:naloxona

As proporções médias de ASCT de naloxona-3-glicurónido:naloxona variaram de 910 (OXN 40/20 alimentado) a 5091 (OXN 10/5 em jejum).

- Proporções de ASCINF de naloxona-3-glicurónido:naloxona

As proporções médias de ASCINF de naloxona-3-glicurónico:naloxona foram 360 para OXN 40/20 em jejum, com base nos dados de 3 indivíduos, e 614 para OXN 40/20 em jejum, com base nos dados de 6 indivíduos.

- Proporções de ASCt de 6 β -naloxol:naloxona

As proporções médias de ASCt de 6 β -naloxol:naloxona variaram de 17,9 (OXN 40/20 alimentado) a 99,7 (OXN 10/5 em jejum).

- Proporções de ASCINF de 6 β -naloxol:naloxona

As proporções médias de ASCINF de 6 β -naloxol:naloxona foram de 7,4 para OXN 40/20 em jejum, com base nos dados de 3 indivíduos e 13,5 para OXN 40/20 alimentado, com base nos dados de 5 indivíduos.

- Proporções de ASCt de 6 β -naloxol-3/6-glicurónico:naloxona

As proporções médias de ASCt de 6 β -naloxol-3/6-glicurónico:naloxona variaram de 790 (OXN 40/20 alimentado) a 5091 (OXN 20/5 em jejum).

- Proporções de ASCINF de 6 β -naloxol-3/6-glicurónico:naloxona

As proporções médias de ASCINF de 6 β -naloxol-3/6-glicurónico:naloxona foram de 302 para OXN 40/20 em jejum, com base nos dados de 3 indivíduos e 623 para OXN 40/20 alimentado, com base nos dados de 5 indivíduos.

Segurança

Um indivíduo experimentou um EAG de laringite aguda e dispneia durante o período de OXN 10/5 em jejum. O fármaco em estudo foi interrompido e o indivíduo foi retirado, mas recuperou-se totalmente dos eventos que não foram considerados como relacionados com a fármaco em estudo.

Náuseas, fadiga e dores de cabeça foram os EAs mais frequentemente comunicados nos tratamentos.

6. Conclusões

Discussão da Farmacologia Clínica

Previu-se que a baixa biodisponibilidade oral evitaria a avaliação farmacocinética completa da naloxona. Isto confirmou-se quando as baixas concentrações plasmáticas indicaram que não era possível estimar os valores de ASCINF da naloxona para a maioria dos indivíduos. A naloxona-3-glicurónido estava presente no plasma em concentrações muito maiores e obtiveram-se estimativas da ASCINF para a naloxona-3-glicurónido na maioria dos indivíduos. As conclusões para a componente de naloxona dos comprimidos de combinação fixa basearam-se nos parâmetros da naloxona-3-glicurónido.

Os alimentos não pareceram influenciar a disponibilidade da oxicodona nem a partir da potência da OXN, já que quantidades equivalentes de oxicodona estavam disponíveis a partir da OXN quando administrada após um jejum noturno ou após um pequeno almoço com altos teores de gorduras.

A administração de OXN, após um pequeno almoço com altos teores de gorduras, aumentou um pouco os valores

médios de C_{max} observados em ambas as potências de OXN. Contudo, o exame dos perfis médios plasmáticos mostra que esta diferença foi numericamente pequena e com significado clínico improvável para qualquer potência de OXN.

Os alimentos não tiveram efeito sobre a semi-vida da oxicodona. A semi-vida média da oxicodona foi similar para a OXN administrada após um jejum noturno ou um pequeno almoço com altos teores de gorduras, sendo consistente com as meias-vidas da oxicodona registadas anteriormente.

Os dados de noroxicodona e noroximorfona confirmam aquelas observações feitas para os dados de oxicodona.

Os alimentos não pareceram influenciar a bio-disponibilidade da naloxona-3-glicurónido nem a partir da potência da OXN, já que quantidades equivalentes de naloxona-3-glicurónido ficaram disponíveis a partir da OXN quando administrada após um jejum noturno ou após um pequeno almoço com altos teores de gorduras.

A administração de OXN, após um pequeno almoço com altos teores de gorduras, não afectou o valor médio de C_{max} da naloxona-3-glicurónido nem a partir da potência da OXN. Os intervalos de confiança de 90 %, associados às proporções de C_{max} , estiveram dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

Houve alguma variabilidade nos valores de $t_{1/2}$ e t_{max} da naloxona-3-glicurónido para OXN alimentado comparada com OXN em jejum; contudo, as diferenças observadas foram pequenas e sem probabilidade de serem clinicamente significativas.

Os dados da naloxona e 6 β -naloxol no plasma foram variáveis e não confirmaram as observações feitas para a naloxona-3-glicurónido. Os dados registados para o 6 β -naloxol-3-glicurónido foram mais consistentes com a naloxona-3-glicurónido, excepto no facto de a administração da OXN, após um pequeno almoço com altos teores de gorduras, aumentou significativamente a C_{max} média observada comparada com a administração após um jejum nocturno.

Segurança

Os alimentos não pareceram ter qualquer influência na ocorrência de EAs e não foi um problema de segurança.

7. Resumo

- A administração de OXN 40/20 e OXN 10/5 após um pequeno almoço com altos teores de gorduras não teve efeito sobre a biodisponibilidade da oxicodona ou da naloxona-3-glicurónido, comparada com a administração da OXN 40/20 e OXN 10/15 em estado de jejum.
- A presença dos alimentos não alterou o valor médio de C_{max} para a naloxona-3-glicurónido, aumentando um pouco o valor médio de C_{max} da oxicodona, apesar de isto não ser considerado como tendo significância clínica.

Experiência 4: (Exemplo de referência) Influência da naloxona na eficácia analgésica

1. Objectivo

O objectivo deste estudo foi avaliar se e em que medida os comprimidos de libertação sustentada de naloxona (5 mg, 15 mg e 45 mg) bloqueiam as propriedades agonistas opióides da oxicodona de 20 mg em voluntários saudáveis (normais).

Este estudo foi, portanto projectado para proporcionar evidências sobre as proporções de doses de naloxona e de oxicodona que exercem actividade analgésica suficiente. Os dados devem confirmar o desenvolvimento de um produto de combinação de comprimidos de oxicodona e naloxona com libertação prolongada.

2. População do ensaio

Seleccção da População do Estudo

Distribuiu-se aleatoriamente um total de 21 indivíduos saudáveis adultos, homens e mulheres. Os que abandonaram foram substituídos com o objectivo que 20 indivíduos (10 homens, 10 mulheres) completassem o estudo e fornecessem dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos válidos.

Critérios de Inclusão

Os indivíduos que foram incluídos no estudo foram aqueles que cumpriram todos os critérios que se seguem:

- Indivíduos com idades entre 21 e 45 anos;
- As mulheres em idade fértil devem apresentar um exame de urina negativo para gravidez na triagem;
- Peso corporal normal em relação à altura, de acordo com Broca: $\text{Peso [kg]} / (\text{Altura [cm]} - 100) = 0,8 \text{ a } 1,2$;
- Isentos de observações anormais significativas como determinado pela história inicial, exames físicos, sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca), hematologia, bioquímica do sangue, análise de urina e ECG;

- Desejo de seguir as exigências do protocolo como evidenciado pelo consentimento livre e esclarecido por escrito

Crítérios de Exclusão

Os indivíduos que foram excluídos do estudo foram aqueles que cumpriam qualquer um dos seguintes critérios:

- Qualquer história de hipersensibilidade à oxicodeona, naloxona, fármacos psicotrópicos ou hipnóticos;
- História de abuso de drogas ou de álcool, com triagem positiva de drogas na urina no pré-estudo;
- História de uso de opióides nos últimos 3 meses;
- Quaisquer problemas médicos ou cirúrgicos que possam interferir de forma significativa com a absorção gastrointestinal, distribuição, metabolismo ou excreção do fármaco de referência ou do ensaio. Isto inclui qualquer história de doença grave do tracto gastrointestinal, fígado, rins e/ou dos órgãos formadores de sangue;
- História de doença cardiovascular, pulmonar, neurológica, endócrina ou psiquiátrica;
- História de náuseas ou de emese frequentes, independentemente da etiologia;
- Participação em estudo clínico medicamentoso nos últimos 60 dias;
- Qualquer doença significativa nos 4 meses anteriores à admissão no estudo;
- Uso de qualquer medicação (excepto contraceptivos orais) nos 7 dias anteriores ao início do estudo ou no curso do presente estudo;

- Recusa em abster-se de alimentos nas 6 horas anteriores e 7 horas posteriores à administração do fármaco em estudo;
- Excessivo consumo de álcool (> 21 unidades por semana de cerveja ou bebida alcoólica forte ou equivalente sob outras formas);
- Consumo de bebidas alcoólicas nas 24 horas após a primeira administração;
- Doação de sangue ou produtos derivados do sangue nos últimos 90 dias anteriores à administração do fármaco em estudo; qualquer contra-indicação à colheita de sangue.

O quadro 28 a seguir resume as características demográficas por género.

Quadro 28: Dados Demográficos Individuais e Outras Características Básicas: População de Segurança

	Homens (N = 10)	Mulheres (N = 11)	Geral (N = 21)
Características			
Idade (anos)			
Média \pm DP	25,7 \pm 2,41	28,9 \pm 4,97	27,4 \pm 4,20
Int. (min, max)	22,29	23,37	22,37
Altura (cm)			
Média \pm DP	182,4 \pm 5,38	170,1 \pm 3,73	176,0 \pm 7,72
Int. (min, max)	170,189	162,174	162,189
Peso (kg)			
Média \pm DP	78,8 \pm 4,57	63,2 \pm 5,00	70,4 \pm 9,0
Inter. (min, max)	73,86	56,75	56,86

Índice de Massa Corporal (kg/m ²)			
Média ± DP	23,6 ± 2,14	21,9 ± 1,89	22,7 ± 2,16
Inter. (min, max)	21,26	19,27	19,27

Não houve diferenças demográficas características ou básicas significativas entre indivíduos homens e mulheres na população de segurança na visita inicial. As mulheres eram geralmente mais baixos e mais leves que os homens e apresentaram menor IMC. Como este estudo era um projecto cruzado, não houve diferenças demográficas entre os grupos de tratamento na visita inicial.

2. Projecto do Estudo, Tratamento do Ensaio, Dose e Modo de Administração

Preparações usadas

Foram usadas as mesmas preparações do exemplo 1.

Projecto do Estudo

Trata-se de um estudo cruzado, equilibrado, numa única unidade, de dose única, duplamente cego, controlado por placebo, com 5 tratamentos, 5 períodos, aleatório em indivíduos homens e mulheres adultos saudáveis. Foi feito para avaliar a proporção da dose de naloxona e oxicodona em que a oxicodona ainda exerce suficiente actividade analgésica. Cada um dos indivíduos foi alocado para um dos 5 tratamentos descritos na sinopse, de acordo com um programa de alocação aleatória (PAA). Foi feito um período de adaptação de 7 dias.

Os indivíduos compareceram a uma visita de triagem no prazo de 3 semanas a partir do primeiro dia de

administração. Durante cada período do estudo, os indivíduos foram avaliados, no centro de estudo pelo menos 1 hora antes da administração. Receberam a medicação do estudo, permanecendo no centro de estudo durante 12 horas, a menos que exibissem algum efeito opióide ou se verificassem outros factos que, na opinião do investigador principal exigisse uma permanência prolongada dos indivíduos no centro de estudo. Os indivíduos foram dispensados após a recolha de uma amostra de sangue de 12 horas, retornando ao centro de estudo para recolherem a amostra de sangue das 24 horas. A administração das medicações de ensaio ocorreu após um jejum nocturno de 6 horas e os doentes permaneceram em jejum por 7 horas pós-dose.

Foram feitas medições farmacodinâmicas, incluindo potenciais produzidos relacionados com a dor (EEG), estimativas de intensidade de dor fásica/tónica, actividade EEG retrospectiva, potenciais acústicos produzidos e desempenho de rastreio durante a dor fásica/tónica dentro de 40 minutos pré-dose e em 1, 3 e 6 horas pós-dose. Foram avaliados os sintomas procurados (cansaço, náuseas, tontura e sonolência) pré-dose e às 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 12 horas pós-dose.

Os indivíduos também compareceram a uma avaliação pós-estudo após o término do estudo ou após a administração do período 5 do estudo.

A figura 38 apresenta o projecto deste estudo.

Tratamentos

Realizaram-se os esquemas de tratamentos que se seguem, de acordo com um Programa de Alocação aleatória (PAA) definido:

A = 1 comprimido de Oxycodona PR 20 mg + 1 comprimido de Naloxona PR 5 mg + 2 comprimidos de Naloxona placebo (Oxynal 20/5)

B = 1 comprimido de Oxycodona PR 20 mg + 1 comprimido de Naloxona PR 15 mg + 2 comprimidos de Naloxona placebo (Oxynal 20/15)

C = 1 comprimido de Oxycodona PR 20 mg + 3 comprimidos de Naloxona PR 15 mg (Oxynal 20/45)

D = 1 comprimido de Oxycodona PR 20 mg + 3 comprimidos de placebo de naloxona (Oxycodona PR)

E = 1 comprimido de Oxycodona placebo + 3 comprimidos de placebo de naloxona (Placebo)

Dados de Concentração no plasma

As amostras farmacocinéticas de sangue (9 mL) foram colhidas para 24 horas após a administração do fármaco do estudo em cada período.

As amostras de sangue para a determinação das concentrações de oxycodona, noroxycodona, oximorfona, noroximorfona, naloxona, 6- β -naloxol, naloxona-3-glicurónio e naloxol-glicurónio foram colhidas de cada indivíduo durante cada um dos 5 períodos de estudo, imediatamente antes da administração; e às 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, e 24 horas após a administração (10 amostras de sangue por período de estudo).

4. Parâmetros de Eficácia

4.1 Modelo Experimental da Dor

Os efeitos analgésicos foram avaliados por meio de um modelo experimental da dor humana com base nos potenciais quimio-somatosensoriais corticais relacionados com a dor (CSSEPs) e nas classificações de dor após o estímulo nociceptivo fásico específico da mucosa nasal com CO₂ gasoso. Além disso, foram usadas estimativas da intensidade da dor tónica produzida pelo estímulo da mucosa nasal com ar seco sob fluidez e temperatura controlada.

Dentro do presente modelo de dor, foram usadas como indicadores de analgesia as indicações que se seguem:

- redução pós-tratamento nas classificações de dor e/ou
- redução pós-tratamento nas amplitudes dos potenciais produzidos relativos à dor e/ou
- aumento pós-tratamento das latências dos potenciais produzidos relativos à dor, relativos aos valores de pré-tratamento.

Cada concentração de CO₂ foi avaliada separadamente.

Os parâmetros principais do alvo foram os potenciais cerebrais evocados relativos à dor:

1. Amplitudes da base ao pico P1, N1 e P2 e amplitudes da base ao pico P1 N1 e N1 P2 dos potenciais evocados relativos à dor
2. Estados latentes P1, N1 e P2 dos potenciais evocados relativos à dor
3. Estimativas da intensidade da dor (CO₂-) fásica
4. Estimativas de intensidade de dor tónica

Está indicada na figura 39 uma apresentação esquemática do modelo experimental da dor. Durante as experiências, os indivíduos estiveram confortavelmente sentados numa sala com ar condicionado. Para disfarçar os cliques de ligação do estimulador químico, usou-se ruído neutro de aproximadamente 50 dB SPL.

Após o estímulo doloroso da mucosa nasal, os indivíduos classificaram a intensidade da dor percebida por meio de uma escala análoga visual. Concomitante aos estímulos, foi registado o EEG de 5 posições (Fz, Cz, Pz, C3, C4) e obtiveram-se os potenciais produzidos relativos à dor.

Cronograma de uma Sessão Experimental

Numa sessão de treinamento que ocorreu 2 semanas antes destas experiências, os indivíduos habituaram-se às condições e aos procedimentos experimentais. Em especial, treinaram uma técnica de respiração por meio da qual era possível evitar o fluxo respiratório dentro da cavidade nasal durante a estimulação (fechamento velofaríngeo). Por outro lado, a fluidez respiratória poderia ter influenciado a medição dos potenciais evocados, tornando-se impossível uma investigação das características temporais.

Fizeram-se medições analgesimétricas ao longo de um período de 6 horas após a administração do fármaco. Em cada dia do estudo, foram feitas 4 sessões analgesimétricas:

sessão 0 : Valores iniciais, imediatamente antes da administração do fármaco em estudo

sessões 1-3: 1, 3 e 6 horas após a administração do fármaco em estudo

Uma sessão durou 36 minutos.

Nos primeiros 20 minutos, aplicaram-se 40 estímulos fásicos de CO₂ (20 estímulos a uma concentração de 70 % e 20 a uma concentração de 60 %, com intervalos entre estímulos de 30 s). Em resposta a esses estímulos, foram registados os potenciais relativos à dor e as estimativas de intensidade subjectiva. Subsequentemente, induziu-se dor tónica durante 16 minutos e os indivíduos tiveram que classificar a intensidade da dor como dor entorpecente e dor de queimadura.

Estímulo Doloroso Fásico da Mucosa Nasal

O CO₂ estimulador foi-se misturando numa corrente de ar de fluidez constante, com uma temperatura (36,5 °C) e humidade (80 % de humidade relativa) controladas na narina esquerda (duração do estímulo 200 ms, intervalo entre estímulos 30 s). Como se mostrou em publicações anteriores, o aparecimento do CO₂ estimulador não activou simultaneamente os mecano-receptores ou os termo-receptores na mucosa nasal. Nos intervalos entre os estímulos fásicos, os indivíduos realizaram uma tarefa simples de rastreio num écran de vídeo. Usando uma alavanca de comando, os indivíduos têm que manter um pequeno quadrado dentro de um quadrado maior que se movimentava aleatoriamente.

Estímulo Doloroso Tónico da Mucosa Nasal

Após o período de estímulo fásico, foi induzido o estímulo doloroso tónico na narina direita por meio de uma corrente de ar anidro de temperatura (32 °C), fluxo (8 L *min⁻¹) e humidade (20 % de humidade relativa) controlados durante 16 minutos.

4.2 Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos que se seguem foram calculados a partir das concentrações de oxicodona, noroxicodona, oximorfona, naloxona, 6- β -naloxol, naloxona-3-glicurónico e naloxol-glicurónico no plasma:

- Área sob a curva da concentração plasmática x tempo medida a partir do momento da administração da dose até à última concentração mensurável (ASCt)
- Área sob a curva da concentração plasmática x tempo medida a partir do momento da administração da dose até ao infinito (ASCINF)
- Concentração máxima observada no plasma (C_{max});
- Tempo até se observar a concentração máxima no plasma (t_{max});
- Constante da proporção da fase terminal (λ_Z); semi-vida da fase terminal ($t_{1/2Z}$).

A ASCt foi calculada usando o processo trapezoidal linear. Quando possível, estimaram-se as constantes de proporções da fase terminal usando os pontos determinados como estando na fase logarítmica linear terminal.

Os valores das semi-vidas ($t_{1/2Z}$) foram determinados a partir da relação de $\ln 2$ para λ_Z . As áreas sob a curva da concentração plasmática x tempo entre o último ponto medido e o infinito foram calculadas a partir da proporção entre a concentração plasmática final observada ($C_{última}$) e λ_Z . Isto foi adicionado à ASCt para produzir a área sob a curva de concentração plasmática x tempo entre o momento da administração e o infinito (ASCINF).

Analisaram-se os dados logarítmicos transformados de ASCT, ASCINF (se disponível) e de C_{max} de cada analito usando um modelo linear de efeito misto, com termos fixos para tratamento, sequência e período e um termo aleatório para os indivíduos. Assumiu-se a simetria do composto. As médias geométricas da população de tratamento foram estimadas a partir do exponencial das médias de LS do tratamento. Foram estimadas as proporções da média geométrica da população de tratamento exponenciando a diferença (referência do ensaio) entre a média dos mínimos quadrados do tratamento das comparações de interesse e calcularam-se os intervalos de confiança de 90 %.

Os dados de t_{max} , λ_{Z} e $t_{1/2Z}$ também foram analisados usando um modelo linear de efeito misto, com termos fixos para tratamento, sequência e período e um termo aleatório para os indivíduos. Foi presumida a simetria do composto. As médias da população de tratamento foram estimadas pelas médias de LS do tratamento. Foram calculadas as diferenças de tratamento para as comparações de interesse e os intervalos de confiança associados de 90 %, a partir da média dos mínimos quadrados.

Foram obtidas as disponibilidades sistêmicas relativas (Freit e FreIINF) e a proporção de C_{max} a partir da proporção dos valores de ASCT, ASCINF e C_{max} respectivamente, para as diferenças definidas nas seguintes comparações de interesse para oxicodona, noroxicodona e oximorfona:

- Oxynal 20/5 A vs. Oxicodona PR D
- Oxynal 20/15 B vs. Oxicodona PR D
- Oxynal 20/45 C vs. Oxicodona PR D

Obtiveram-se as disponibilidades sistémicas relativas (Freit e FreIlNF) e a proporção de C_{max} a partir da proporção de dose ajustada dos valores de ASCt, ASCINF e C_{max} respectivamente, para as diferenças definidas nas seguintes comparações de interesse para a naloxona, 6- β -naloxol, naloxona-3-glicurónido e naloxol-glicurónido:

- Oxynal 20/15 B vs. Oxynal 20/5 A
- Oxynal 20/45 C vs. Oxynal 20/5 A

Como não deveria haver nenhuma oxycodona ou naloxona presente quando o tratamento com o placebo fosse administrado, somente quatro tratamentos foram incluídos na análise.

Todos os cálculos farmacocinéticos foram feitos com o WinNonlin Enterprise Versão 4.1.

4.3 Avaliações de Eficácia/Medições Farmacodinâmicas

Potenciais evocados relacionados com a dor

Foi registado o EEG de 5 posições do sistema internacional 10/20 (Cz, C3, C4, Fz e Pz; ver figura 40) referenciado com os lóbulos auriculares ligados (A1 +A2). Foram monitorizados possíveis problemas de movimento palpebral a partir de um outro sítio (Fp2/A 1 +A2). Foram feitas amostras dos segmentos EEG ligados aos estímulos, com a duração de 2040 ms, com uma frequência de 250 Hz (passe de banda 0,2 - 30 Hz, período de pré-estímulo 512 ms). Os segmentos de EEG análogos registados foram então convertidos em digitais e arquivados eletronicamente. O valor médio de cada posição de registo foi calculado separadamente, descartando todos os registos contaminados

com movimentos palpebrais. Por meio deste procedimento, foram obtidos os potenciais produzidos relativos à dor em resposta aos estímulos dolorosos de CO₂. Foram medidas as amplitudes da base a pico P1, N1 e P2 e as amplitudes de pico a pico P1 N1 e N1 P2 e as latências de P1, N2 e P2. Sempre que foi usado o tempo de medição na análise de dados, foi medido o tempo médio de uma sessão. A figura 40 apresenta as componentes dos potenciais produzidos relativos à dor.

Estimativas de Intensidade da Dor Fásica

No período de 3 - 4 segundos após a apresentação de cada estímulo de CO₂, os indivíduos compararam a intensidade percebida com um estímulo padrão (CO₂ a 70% v/v) apresentado no início da primeira sessão de cada dia do estudo. A intensidade da dor foi classificada por meio de uma escala análoga visual, visualizada num monitor de computador (ver figura 39). A intensidade do estímulo padrão foi definida como 100 unidades de estímulo (UE). O tempo médio de uma sessão foi visto como o tempo da medição. As estimativas de intensidade dos estímulos de CO₂ (60 % e 70 %) foram avaliadas separadamente para cada concentração. No dia da experiência, as classificações de cada sessão pós-tratamento foram avaliadas em relação aos valores básicos. O tempo médio de uma sessão foi visto como o tempo da medição.

Estimativas da Intensidade da Dor Tónica

A intensidade da dor provocada pelos estímulos tónicos foi estimada como descrito para os estímulos fásicos. Os indivíduos classificaram a intensidade da dor a de 30 em 30 segundos, durante um período de estimulação de 16 minutos. Como nos estudos anteriores, a dor tónica alcançou seu

estado estacionário após 8 minutos de estimulação, sendo somente analisadas as estimativas da segunda metade do período de estimulação de 16 minutos. Para outras avaliações estatísticas, foi calculada a média das estimativas simples de cada sessão. O tempo médio da segunda metade de um período de estimulação foi visto como o tempo da medição.

4.4 Avaliações de segurança

As avaliações de segurança consistiram no registro de todos os eventos adversos e eventos adversos graves, hematologia de pré e pós-estudo, bioquímica, valores urinários, ECG e exames físicos e medição regular dos sinais vitais (incluindo a saturação do oxigênio sanguíneo).

Eventos Adversos

Um evento adverso (EA) foi qualquer sinal desfavorável ou inesperado (incluindo uma observação laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada com o uso de um medicamento (em investigação), estando ou não relacionado com o medicamento (em investigação).

Uma pergunta não dirigida foi feita em todas as ocasiões das avaliações farmacodinâmicas, isto é, "Como se sente?" Caso tenha ocorrido um EA, o investigador decide sobre a continuação do indivíduo no estudo. Em caso de descontinuidade, o indivíduo deixa de receber a medicação do estudo e foi acompanhado até que as suas condições de saúde tivessem voltado aos valores iniciais. Nesse momento fazem-se exames físicos de final de exame, ECG de 12 derivações, análises hematológicas, bioquímicas e de urina.

Foram registados todos os eventos adversos que ocorreram durante o estudo para os indivíduos que receberam o fármaco do estudo. Para cada evento adverso, foram registadas as seguintes informações:

- Descrição (por exemplo, dor de cabeça);
- Data do início;
- Duração (minutos, várias horas, um dia, vários dias > 1 semana, em curso);
- Intensidade (ligeira, moderada, grave);
- Ações (nenhuma, observação intensificada);
- Causalidade (provável, improvável, não avaliável);
- Frequência (uma vez, ocasional, frequente);
- Gravidade (não grave, grave).

O Investigador avaliou cuidadosamente os comentários do indivíduo e a resposta ao tratamento para julgar a verdadeira natureza e a gravidade do evento adverso. O investigador avaliou a relação causal do EA com a medicação de estudo com base em todas as informações disponíveis.

Eventos Adversos graves e/ou inesperados

Caso fossem encontradas evidências de eventos adversos graves com origem no fármaco, seria administrado o tratamento adequado de suporte e/ou definitivo pelo investigador responsável. Foram utilizadas medidas clínicas, laboratoriais e de diagnóstico, conforme necessário, na tentativa de descobrir a etiologia do evento adverso. Os indivíduos foram acompanhados de perto pelo

pessoal do estudo até que a completa recuperação do EAS pudesse ser justificada pelos dados obtidos pelos exames laboratoriais. Foram tomadas as devidas medidas correctivas e registadas as respostas.

Um evento adverso grave (EAG) foi qualquer ocorrência clínica desfavorável provocada por qualquer dose:

- Tenha resultado em morte;
- Ponha em risco a vida;
- Tenha exigido hospitalização ou hospitalização prolongada que tenha resultado numa inaptidão/incapacidade persistente ou significativa.

De acordo com a definição descrita no protocolo do estudo, um evento adverso inesperado é qualquer evento adverso cuja natureza ou gravidade não tenha sido consistente com as informações de aplicação do produto (isto é, a brochura do investigador para um produto pré-aprovado ou a bula/resumo das características do produto aprovado, na embalagem).

5.Resultados da Eficácia/Farmacodinâmica

Resultados de Eficácia Primária

Os endpoints primários do estudo foram:

- Os potenciais provocados relacionados com a dor (EEG)
- Estimativas de intensidade da dor fásica
- Estimativas de intensidade da dor tónica

Potenciais Provocados Relacionados com a Dor

Pode ser demonstrado um efeito geral estatisticamente significactivo dos tratamentos activos, para os seguintes parâmetros:

- A amplitude P1 foi reduzida após o estímulo com CO₂ a 70 % na posição de registo - Cz:

- todos os tratamentos activos reduziram a amplitude significativamente quando comparada com o placebo sem naloxona significativa

- não se observou nenhum efeito significativo de naloxona

- Foi aumentada a latência P1 após o estímulo com CO₂ a 70 % nas posições de registo

- C3:

- todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo após a administração de Oxynal (oxicodona/naloxona) 20/5,20/45 e oxicodona isoladamente, sendo o aumento significactivo quando comparado com o placebo

- não se observou nenhum efeito significactivo da naloxona

- C4:

- todos os tratamentos activos aumentaram significativamente a latência quando comparados com o placebo

- não se observou nenhum efeito significactivo da naloxona

- Fz:

- todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo

- após a administração de Oxynal 20/5, 20/45 e de oxicodona individualmente, o aumento foi significativo comparado com o placebo

- não foi observado nenhum efeito significativo de naloxona

- Pz:

- todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo

- após a administração de Oxynal 20/5 e de oxicodona individualmente, o aumento foi significactivo comparado com o placebo

- não se observou nenhum efeito significativo da naloxona

- Cz:

- todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo

- após a administração de Oxynal 20/5 e de oxicodona, individualmente, o aumento foi significativo comparado com o placebo

- pode-se observar um efeito da naloxona

- após a administração de Oxynal 20/15 o aumento foi significativamente menor quando comparado com a oxicodona individualmente
- Foi aumentada a latência P2 após o estímulo com CO₂ a 70 % nas posições de registo
 - Cz:
 - todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo
 - após a administração de Oxynal 20/5, 20/15, e de oxicodona individualmente, o aumento foi significativo comparado com o placebo
 - não foi observado nenhum efeito significactivo da naloxona
 - Pz:
 - todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo
 - após a administração de Oxynal 20/5, 20/15 e de oxicodona individualmente, o aumento foi significativo comparado com o placebo
 - não foi observado nenhum efeito significativo da naloxona
 - A amplitude P1 N1 foi reduzida após o estímulo com CO₂ a 60 % na posição de registo
 - C4:
 - todos os tratamentos activos reduziram a latência quando comparados com o placebo

- após a administração de oxicodona individualmente, a redução foi significativa quando comparada com o placebo
 - observou-se um efeito da naloxona dependente da dose
 - após a administração de Oxynal 20/15 e Oxynal 20/45 a redução foi significativamente menor que a da oxicodona individualmente
- A latência P1 aumentou após o estímulo com CO₂ a 60 % nas posições de registo
 - C3:
 - todos os tratamentos activos aumentaram significativamente a latência quando comparados com o placebo
 - observou-se um efeito da naloxona dependente da dose
 - após a administração de Oxynal 20/45 o aumento foi significativamente menor quando comparado com a oxicodona individualmente
 - C4:
 - todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo
 - após a administração de Oxynal 20/5 e oxicodona individualmente, o aumento foi significactivo comparado com o placebo
 - observou-se um efeito da naloxona dependente da dose
 - após a administração de Oxynal 20/15 e 20/45 o aumento foi significativamente menor quando comparado com a oxicodona individualmente
 - Fz:

- todos os tratamentos activos aumentaram significativamente a latência quando comparados com o placebo

- observou-se um efeito da naloxona

- após a administração de Oxynal 20/15 e 20/45 o aumento foi significativamente menor quando comparado com a oxicodona individualmente

- Pz:

- todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo

- após a administração de Oxynal 20/5 e oxicodona individualmente, o aumento foi significativo comparado com o placebo

- observou-se um efeito da naloxona

- após a administração de Oxynal 20/15, o aumento foi significativamente menor quando comparado com a oxicodona individualmente

- Cz:

- todos os tratamentos activos aumentaram significativamente a latência quando comparados com o placebo

- observou-se um efeito da naloxona dependente da dose

- após a administração de Oxynal 20/15 e 20/45 o aumento foi significativamente menor quando comparado com a oxicodona individualmente

- A latência P2 aumentou após o estímulo com CO₂ a 60 % nas posições de registo

- Fz

- todos os tratamentos activos aumentaram a latência quando comparados com o placebo
- após a administração de Oxynal 20/5 e Oxynal 20/15 o aumento foi significativo comparado com o placebo
- não se observou nenhum efeito significativo da naloxona

A figura 41 apresenta alterações totais, estatisticamente significativas, em relação ao valor inicial, nos potenciais provocados relativos à dor, após estímulo com CO₂ a 60 % e 70 % para a população de segurança.

A figura 42 mostra os potenciais provocados relacionados com a dor e as alterações médias em relação ao valor inicial na latência P1 na Posição de registo Cz após a estimulação com CO₂ a 60 %, para toda a população da análise.

Estimativas de Intensidade da Dor Fásica

Foi observada uma redução nas estimativas de intensidade dos estímulos da dor fásica com CO₂ a 70 % após a administração dos tratamentos activos. Uma dose de 45 mg naloxona pareceu antagonizar parcialmente o efeito da oxicodona. Contudo, comparados com o placebo, esses efeitos simplesmente não tiveram significado estatístico.

O quadro 29 apresenta as estimativas da intensidade dos estímulos da dor fásica com CO₂ a 70%, alteração total em relação ao valor inicial por grupo de tratamento.

Quadro 29: Estimativas de Intensidade de Estímulos de Dor Fásica com CO₂ a 70 % em Unidades de Estimativa, Alteração Total a Partir do Valor inicial: População de Segurança

Tratamento	Tratamento geral	Oxi PR	Oxinal 20/5	Oxinal 20/15	Oxinal 20/45	Placebo
Média	-	-21,6	-36,1	-29,1	-8,1	21
DP	-	72,3	68,99	54,72	55,26	55,60
Valor de p Placebo	0,0735	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
Valor de p de oxi PR	-	-	n.d.	n.d.	n.d.	-

n.d. = não determinado devido ao efeito não significativo do tratamento geral

Estimativas de Intensidade da Dor Tónica

Todos os tratamentos contendo oxycodona demonstraram uma redução nas estimativas de intensidade da dor tónica (2ª metade do período de estimulação). Os resultados de todos os 4 tratamentos activos mostraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao valor inicial. Não foi possível distinguir entre os efeitos das diferentes doses de naloxona.

O quadro 30 apresenta as estimativas de intensidade da dor tónica, alteração total em relação ao valor inicial medida na 2ª metade do período de estimulação por grupo de tratamento.

Quadro 30. Estimativas de Intensidade de Dor Tónica em Unidades de Estimativa, Alteração Total em Relação ao Valor inicial Medida na 2ª Metade do Período de Estimulação:
População de Segurança

Tratamento	Tratamento geral	Oxi PR	Oxinal 20/5	Oxinal 20/15	Oxinal 20/45	Placebo
Média	-	-41,1	-57,6	-58,0	-57,0	4,9
DP	-	52,04	62A7	60,38	56,87	47,23
Valor de p Placebo	0,0005	0,0005	0,0002	0,0001	0,0005	-
Valor de p de oxi	-	-	0,2822	0,2307	0,4017	-

A alteração do valor inicial nas classificações médias de dor tónica (2ª metade do período de tratamento) ao longo do tempo de tratamento está apresentada graficamente na figura 43.

Resultados da Farmacologia Clínica

Foram feitas análises dos parâmetros farmacocinéticos usando os dados de todos os indivíduos na população farmacocinética.

Resultados de Oxycodona

- ASCT

Os valores médios de ASCT para a oxycodona foram muito consistentes entre tratamentos, variando de 213,6 ng.h./ml para o tratamento com Oxynal 20/45 a 239,6 ng.h./ml para o tratamento com Oxynal 20/5.

Em termos de ASCT, todos os tratamentos combinados de Oxynal proporcionaram uma disponibilidade equivalente de oxycodona com relação ao tratamento de referência, os comprimidos 20 mg de oxycodona PR. Todos os cálculos de biodisponibilidade relativa, com base na ASCT, tiveram intervalos de confiança de 90 % dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{1/2Z}

Os valores médios de t_{1/2Z} obtidos para a oxycodona variaram de 7,1 h para o Oxynal 20/15 a 9,0 h para o Oxynal I 20/5.

- ASCINF

Os valores médios da ASCINF para a oxicodona diferiram entre tratamentos, variando de 221,1 ng.h.ml⁻¹ para o Oxynal 20/45 a 291,1 ng.h.ml⁻¹ para o Oxynal 20/5.

Em termos de ASCINF, o tratamento combinado de Oxynal 20/5 proporcionou uma disponibilidade equivalente de oxicodona em relação ao tratamento de referência, os comprimidos 20 mg de oxicodona PR. Os tratamentos combinados de Oxynal 20/15 e OXN 20/45 proporcionaram uma disponibilidade ligeiramente reduzida de oxicodona comparada com o comprimido de 20 mg de oxicodona PR e tiveram intervalos de confiança de 90 % que estavam fora dos limites inferiores de aceitabilidade para a bioequivalência.

- C_{max}

Os valores médios de C_{max} da oxicodona foram consistentes entre tratamentos, variando de 19,7 ng./ml para o tratamento combinado de Oxynal 20/45 a 23,9 ng./ml para o tratamento de Oxynal 20/5.

Todos os tratamentos combinados de Oxynal proporcionaram uma C_{max} equivalente de oxicodona para o tratamento de referência, os comprimidos 20 mg de oxicodona PR. Todos os cálculos da proporção de C_{max} tiveram intervalos de confiança de 90 % que estavam dentro dos limites de 80 a 125 % de aceitabilidade para a bioequivalência.

- t_{max}

Os valores medianos de t_{max} pareceram consistentes entre todos os tratamentos e variaram de 2,4 h para os comprimidos de Oxynal 20/15 e oxicodona PR a 3,1 h para Oxynal 20/5 e Oxynal 20/45.

Os quadros 31 e 32 mostram resumos dos parâmetros farmacocinéticos da oxicodona.

Quadro 31. Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos para o Tratamento com oxicodona: População total da Análise da Farmacocinética

Parâmetro	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45	Oxicodona PR
Farmacocinético				
ASCINF (ng.h/m)				
N	11	12	13	13
Média aritmética	291,1 (93,08)	249,2 (53,55)	221,1 (36,36)	264,3 (58,13)
Média geométrica	280,2	243,9	218,2	258,4
ASCT (ng.h/ml)				
N	16	18	17	19
Média aritmética	239,6 (79,29)	223,7 (55,35)	213,6 (40,55)	223,0 (48,26)
Média geométrica	229,1	217,1	209,8	218,1
C_{max} (ng/ml)				
N	16	18	17	19
Média aritmética	23,9 (9,94)	21,3 (4,52)	19,7 (3,37)	21,4 (3,60)
Média geométrica	22,6	20,9	19,4	21,2
t_{max} (h)				
N	16	18	17	19
Média aritmética	2,50 (0,966)	2,44 (1,149)	3,06 (1,919)	2,84 (1,740)
(DP)				
Mediana	3,0	2,0	3,0	2,0
(Min, Max)	(1,00, 4,00)	(1,00, 5,00)	(1,00, 8,00)	(1,00, 6,00)
t_{1/2Z}				
N	13	13	15	15
Média aritmética	8,99 (3,434)	7,12 (1,580)	7,84 (2,449)	8,66 (3,440)

(DP)
 (Min, Max) (5,57, (3,90, 10,25) (4,69, 13,75) (4,75, 17,32)
 17,31)

Quadro 32. Resumo das Proporções de Oxycodona para a ASCT, ASCINF, C_{max} e as diferenças para t_{max} e t_{1/2Z}: População Completa da Análise para a Farmacocinética

Parâmetro	Oxynal 20/5	Oxynal 20/15	Oxynal 20/45
Farmacocinético Oxycodona PR	Oxycodona PR	Oxycodona PR	Oxycodona PR
ASCINF (ng.h/m)			
Proporção (%)	100,6	85,0	83,1
IC 90 %	89,2, 113,5	75,1, 96,3	73,4, 94,2
ASCT (ng.h/ml)			
Proporção (%)	104,9	99,1	98,3
IC 90 %	94,0, 117,0	89,3, 109,9	88,3, 109,5
C_{max} (ng/ml)			
Proporção (%)	106,3	96,5	94,9
IC 90 %	95,0, 119,0	86,8, 107,4	85,0, 106,0
t_{max} (h)			
Diferença (%)	-0,08	-0,37	0,30
IC 90 %	-0,88, 0,72	-1,13, 0,39	-0,49, 1,09
t_{1/2Z}			
Diferença (%)	0,02	-2,49	-1,28
IC 90 %	-1,85, 1,90	-4,43 -0,55	-3,20, 0,64

6. Conclusões

Resultados da Eficácia Primária

Neste estudo utilizou-se um modelo de dor como um sistema de avaliação da dor. Este modelo permitiu uma medição quantitativa dos potenciais provocados relacionados com a dor (EEG) e classificações de dor. A administração dos tratamentos activos neste estudo resultou em reduções significativas das amplitudes P1 e P1N1 e em significativos

prolongamentos das latências P1 e P2 dos potenciais produzidos relacionados com a dor (EEG) em resposta ao estímulo doloroso da mucosa nasal. Isto pode ser visto claramente como um indicador dos efeitos analgésicos opióides e foi demonstrado em vários estudos de analgésicos opióides e não opióides com este modelo experimental da dor.

Foi possível ver neste estudo uma significativa redução nas amplitudes do potencial produzido relativo à dor (P1, P1N1) induzidas pela oxycodona nas unidades centrais de registo C4 e Cz. Foram obtidos resultados similares em investigações anteriores de opióides com actividade agonística nos receptores μ . O aumento nas latências do potencial produzido relativo à dor induzida pela oxycodona pode ser observado em todas as unidades de registo e não foi pronunciado na latência P1 indicando efeitos analgésicos que são observados tipicamente em opióides.

A dimensão da redução de amplitude após o estímulo com CO₂ a 60% foi de 35,3 % na amplitude P1 N1 em C4 após a oxycodona de 20 mg, 24,5 % após a combinação com naloxona de 5 mg, 23,7 % após a combinação com naloxona de 15 mg e 12,8 % após a combinação com naloxona de 45 mg comparada com o valor inicial. Comparando com outras investigações com o mesmo modelo, a dimensão dos efeitos analgésicos da oxycodona é similar a outros analgésicos.

Neste estudo, a naloxona não produziu uma inversão significativa dos efeitos da oxycodona na amplitude P1 (Cz) após a administração de um forte estímulo de CO₂ a 70 %. Após a administração de um estímulo fraco de CO₂ a 60 %, a naloxona produziu uma inversão significativa, dependente da dose, dos efeitos da oxycodona na amplitude P1N1 (Cz). Um

efeito dependente da dose de naloxona nas latências ficou mais evidente na latência P1 (C4) após estímulo com CO₂ a 60 %, indicando uma redução dos efeitos da oxicodona. Não puderam ser observadas indicações claras de uma inversão induzida pela naloxona no efeito da oxicodona na latência P1 após estímulo com CO₂ a 70 % e na latência P2.

Neste estudo, os efeitos que antagonizam os opióides dependentes da dose de naloxona (inversão da redução nas amplitudes e prolongamento de latências) foram indicados como sendo mais pronunciados na resposta a estímulos mais fracos (CO₂ a 60 %) do que na resposta a estímulos mais fortes (CO₂ a 70 %).

Em conclusão, tendo em conta os resultados dos potenciais produzidos relacionados com a dor em todas as posições de registo, medidos em voluntários saudáveis, existe uma indicação de uma influência dependente da dose de naloxona nas alterações típicas de amplitude e latência, causadas pela oxicodona como opióide. Os dados deste modelo de dor parecem indicar que, com base na oxicodona PR 20 mg, uma dose de naloxona PR que não influencie de maneira significativa o efeito analgésico (EEG) da oxicodona estaria abaixo de 15 mg.

Observou-se uma redução nas estimativas de intensidade dos estímulos de dor fásica com CO₂ a 70 % após a administração dos tratamentos activos. Uma dose de 45 mg de naloxona pareceu antagonizar parcialmente o efeito da oxicodona. Contudo, comparados com o placebo, esses efeitos não conseguiram atingir significado estatístico.

As estimativas da intensidade da dor tónica reduziram significativamente, após a administração de tratamentos activos, quando comparadas com o placebo. Contudo, não

houve evidência de antagonismo ao efeito da naloxona. Uma tendência de resposta poderia ter tido uma função nesta situação. Logo que os indivíduos apresentaram qualquer efeito opióide, pareceram reunir as estimativas no mesmo nível.

Resultados farmacocinéticos

Antecipou-se que a baixa biodisponibilidade oral evitaria a avaliação farmacocinética completa da naloxona. Isto foi confirmado quando as baixas concentrações de naloxona indicaram que não era possível estimar os valores da ASCt da maioria dos indivíduos que tomaram Oxynal 20/5 ou os valores da ASCINF de qualquer das potências de dose. A naloxona-3-glicurónido esteve presente no plasma em concentrações muito maiores. Como em outros estudos farmacocinéticos sobre a OXN, as conclusões para a componente naloxona dos tratamentos de combinação aberta basearam-se nos parâmetros da naloxona-3-glicurónido.

Quantidades similares de oxycodona estiveram disponíveis em cada um dos tratamentos. Os valores da ASCt não foram afectados pelo aumento das doses de naloxona. Os valores da ASCINF foram um pouco reduzidos com o aumento das doses de naloxona; as avaliações de biodisponibilidade mostraram que o Oxynal 20/5 proporcionou uma disponibilidade de oxycodona equivalente à oxycodona PR, enquanto tanto o Oxynal 20/15 como o 20/45 tiveram avaliações de biodisponibilidade com intervalos de confiança de 90 % abaixo do limite inferior de aceitabilidade para a bioequivalência. O aumento das doses de naloxona não afectou os valores médios de C_{max} da oxycodona ajustados à dose.

7. Resumo

Conclusões dos Resultados de Eficácia Primária

- O efeito analgésico da oxycodona PR com diferentes doses do antagonista de opióide, naloxona PR, pode ser demonstrado num modelo experimental de dor baseado nos potenciais produzidos após estímulo da mucosa nasal com CO₂. As reduções nas amplitudes estiveram no intervalo dos outros opióides que foram anteriormente estudados com este modelo. Os efeitos antagonistas de opióides, dependentes da dose de naloxona (inversão da redução nas amplitudes e inversão do prolongamento nas latências dos potenciais produzidos relacionados com a dor) foram mais pronunciados em resposta a estímulos mais fracos (CO₂ a 60 %) do que em resposta aos estímulos mais fortes de CO₂ a 70 %.
- Observou-se uma redução nas estimativas de intensidade dos estímulos de dor fásica com CO₂ a 70 % após a administração dos tratamentos activos. Uma dose de 45 mg de naloxona pareceu antagonizar parcialmente o efeito da oxycodona. Comparados com o placebo, esses efeitos não alcançaram significância estatística. Além disso, isto só foi válido com pequenas quantidades de oxycodona. Com uma proporção de 2:1 de oxycodona para naloxona isto não foi observado.
- As estimativas de intensidade de dor tónica reduziram significativamente após a com o placebo. Não houve evidência de antagonismo do efeito da naloxona.

Conclusão farmacocinética

- A disponibilidade da oxycodona foi similar em todos os tratamentos activos sugerindo que a co-administração

dos comprimidos de naloxona PR não afectou a farmacocinética da oxicodona.

Exemplo 5: Abstinência Precipitada

1. Objectivo

O objectivo geral deste estudo foi determinar se a oxicodona intravenosa co-administrada com naloxona numa proporção de 2:1 precipitaria sinais de abstinência de opióide em ratos fisicamente dependentes da oxicodona e consequentemente confirmaria a combinação de OXN como um produto de dissuasão do abuso parentérico.

2. Animais do ensaio

Obtiveram-se ratos machos Sprague Dawley da Harlan Sprague Dawley (Indianapolis, Indiana) que se aclimataram durante uma semana. Antes da distribuição aleatória, os animais foram pesados e examinados em detalhe em relação a sinais de problemas físicos. Os animais que se consideraram aceitáveis foram distribuídos aleatoriamente pelo grupos usando um gerador de números aleatórios (Universidade de Dublin, Trinity College). O intervalo aceitável de pesos corporais foi: $\pm 10\%$ da média. Foram registados os pesos dos animais. A disposição dos animais não seleccionados para o estudo foi documentada nos registos de dados do estudo. Os ratos foram identificados por meio do número de identificação fixado com um clipe na orelha, iniciando-se por 1, 2, 3... para este protocolo. O computador identificou esses ratos como número de animal VCU [VCU Animal Number] (VAN) 1,2,3.

3. Projecto do Estudo, Tratamento do Ensaio, Dose e Modo de Administração

Fez-se com que os ratos Sprague Dawley (8/grupo) ficassem fisicamente dependentes da oxycodona por meio de bombas osmóticas implantadas cirurgicamente que infundiram oxycodona de forma subcutânea, a 1,5 mg/kg/h durante 7 dias. Como a tolerância analgésica se desenvolve simultaneamente durante o desenvolvimento da dependência física, o valor analgésico ED₈₀ da oxycodona em ratos tolerantes (4,8 mg/kg) forneceu uma dose quantificável de oxycodona na qual se baseou a proporção de oxycodona/naloxona de 2:1. Um grupo separado de ratos recebeu doses intravenosas de veículo:naloxona e foi comparado com o grupo que recebeu OXN. Mediram-se os níveis de oxycodona e naloxona no plasma, nos animais dependentes, durante o período de observação de 60 minutos.

Preparação e Verificação da Dose

Dissolveu-se cloridrato de oxycodona numa solução isotónica salina. Colheu-se uma amostra de 2 - 5 mL de cada solução de administração, 60 minutos após a administração.

Tempo decorrido dos Efeitos Antinoceptivos da Oxycodona Intravenosa em Ratos Não Tratados com Opióides

Obtiveram-se as latências iniciais de retirada da cauda em grupos de 8 ratos machos Sprague-Dawley usando o ensaio de retirada da cauda de água quente a 51 °C, imergindo a cauda até ao ponto de 7 cm e medindo a latência em segundos antes do rato retirar a cauda da água. Administrou-se a solução salina isotónica ou a oxycodona i.v. a dois grupos e fez-se o teste, repetidamente, 2,5; 5; 10; 15; 20; 30;

40; 50 e 60 minutos após a dose. Usou-se uma latência de corte de 15 segundos para evitar o desenvolvimento de qualquer dano do tecido. As latências de retirada da cauda foram registadas e os dados foram convertidos em percentagem de efeito máximo possível (% de EMP).

Resposta à Dose Intravenosa de Oxidodona em Animais Não Tratados

Foram feitas curvas de resposta à dose para determinar o valor de ED₈₀ da oxidodona administrada por via intravenosa. As latências iniciais de retirada da cauda foram obtidas em grupos de 8 ratos machos Sprague-Dawley no ensaio de retirada da cauda de água quente a 51 °C. Grupos individuais de ratos receberam doses com incrementos de oxidodona (isto é, 0,15; 0,25; 0,35; 0,45 e 0,6 mg/kg) e fizeram-se os testes 10 minutos mais tarde no tempo do pico de antinocicepção da oxidodona. Registaram-se as latências de retirada da cauda, e os dados foram convertidos em percentagens de efeito máximo possível (% de EMP). A curva de resposta à dose foi analisada usando a análise de regressão linear dos mínimos quadrados seguida do cálculo do valor de ED₈₀ (isto é, a dose de oxidodona para provocar um EMP de 80 % no ensaio de retirada da cauda da água quente). Estes valores são calculados usando a análise de regressão linear dos mínimos quadrados seguida do cálculo dos limites de confiança de 95 %.

Procedimentos cirúrgicos

Os animais foram distribuídos aleatoriamente e aclimatados durante uma semana como descrito na secção 3.1. As bombas de controlo de veículo continham uma solução salina isotónica filtrada e esterilizada. Carregaram-se minibombas osmóticas Alzet 2ML 1 com uma solução de

oxicodona como descrito no "Alzet Osmotic Minipumps: Technical Information Manual" da DURECT Corp., Cupertino, CA. As bombas carregadas foram escorvadas colocando-as em solução salina isotônica esterilizada, a 37 °C, durante 3 horas, antes de implantá-las nos ratos. Os ratos foram anestesiados ligeiramente com isoflurano USP (Henry Schein, Inc. Melville, NY, U.S.A.) para o implante de minibombas osmóticas de 2 ML com um fluxo de libertação de 10 mL/h. Após a indução da anestesia (como observado pela ausência de reflexo de postura e da resposta à picada na pata). Foram usadas tesouras esterilizadas para fazer uma incisão de 1,5 cm que foi expandida sob a pele com hemostáticos na direção caudal para abrir o espaço subcutâneo para a bomba. Inseriu-se então uma bomba esterilizada de 2 ML sob a pele e moveu-se em direção ao dorso. Os ratos voltaram às suas gaiolas e foram monitorizados até se terem recuperado completamente da anestesia. A libertação da bomba iniciou-se em 4 horas (DU REGT Corp.) dando aos ratos 1 hora para se recuperarem da anestesia. Portanto, o tempo zero iniciou-se 1 hora após a implantação das bombas. Os ratos foram diariamente monitorizados em relação a sinais de ansiedade, toxicidade do fármaco ou problemas no local da cirurgia.

Ensaio de Implantação (Infusão de Oxicodona)

Fez-se um ensaio de implantação em que os ratos receberam uma infusão de oxicodona numa proporção de 1,25; 1,5; 1,75 e 2,0 mg/kg/h durante 7 dias. Os ratos receberam então um reforço com uma dose de oxicodona prevista para produzir um efeito analgésico EMP de 50 % que foi 10 vezes maior que o valor de ED₅₀ da oxicodona nos ratos com um implante de uma bomba de veículo (por exemplo, valor ED₅₀ do veículo P = 0,32 mg/kg, portanto, 10 vezes = 3,2 mg/kg).

Se a dose de reforço produziu um valor % de EMP inferior a 50 %, então o nível previsto de tolerância foi 10 vezes inferior. Se o valor for inferior a 50 %, então o nível previsto de tolerância foi 10 vezes maior. A dose de infusão que produziu aproximadamente um EMP de 50%, com o reforço, foi seleccionada como modelo de tolerância de 10 vezes. Com base nos estudos dos requerentes, 1,5 mg/kg/h produziu um EMP de aproximadamente 50 % quando se deu aos ratos um reforço de 3,2 mg/kg de oxicodona, que é 10 vezes maior que o valor de ED₅₀ do grupo do veículo P.

Desenvolvimento de Tolerância à Oxicodona

Vários grupos de ratos receberam implantes de bombas 1 de 2ML que infundiram oxicodona a 1,5 mg/kg/h durante 7 dias. Depois disto, administrou-se aos grupos individuais (8/grupo) reforços com doses crescentes de oxicodona para a construção de uma curva de resposta à dose para o cálculo do valor de ED₈₀. Foram feitas determinações de potência-proporção entre os grupos com bomba de oxicodona e com bombas de veículo. O valor de ED₈₀ calculado foi usado para o cálculo da proporção de oxicodona:naloxona a 2:1 para precipitar a abstinência dos ratos dependentes de oxicodona como antes descrito.

Precipitação da Abstinência em Ratos Dependentes de Oxicodona

O objectivo desta experiência foi determinar o grau de abstinência precipitada pela naloxona que resultou da administração intravenosa de oxicodona:naloxona numa proporção de 2:1. Neste modelo, a dose analgésica ED₈₀ obtida dos ratos tolerantes à oxicodona, como antes determinada, serviu como dose de ensaio, enquanto a naloxona foi ensaiada com metade da dose ED₈₀ de oxicodona para manter a proporção de 2:1. Os ratos receberam

implantes de minibombas osmóticas Alzet 1 de 2 ML infundindo o veículo salino ou oxicodona a 1,5 mg/kg/h, durante 7 dias como descrito antes. Passados 7 dias, injectaram-se os ratos, intravenosamente com oxicodona:naloxona, numa proporção de 2:1 ou com veículo-naloxona e colocaram-se imediatamente em câmaras de observação para avaliar os sinais de abstinência precipitada pela naloxona. O projecto paramétrico completo da bomba de oxicodona implantada nos ratos exigiu ratos de ensaio com veículo:veículo e oxicodona:veículo. Além disso, o projecto paramétrico exigiu ratos para ensaiar a bomba de veículo com oxicodona:naloxona a 2:1, veículo:naloxona, oxicodona:veículo e veículo:veículo. (ver quadro 33).

Quadro 33: Projecto do Estudo Paramétrico

Grupo	Número de animais	Bomba Alzet 1 de 2 ML	Dose de reforço (mg/kg, i.v.)	Tempo (min)
1	8	Veículo	Vec:Vec	Tempo decorrido (1 ao 60 min)
2	8	Veículo	Vec:Naloxona	"
3	8	Veículo	ED ₈₀ Oxi:Vec	96
4	8	Veículo	ED ₈₀ Oxi:½ Naloxona	"
5	8	Oxi (1,5 mg/kg/h)	Vec:Vec	Tempo decorrido (1 ao 60 min)
6	8	Oxi (1,5 mg/kg/h)	Vec:Naloxona	"
7	8	Oxi (1,5 mg/kg/h)	ED ₈₀ Oxi:Vec	"
8	8	Oxi (1,5 mg/kg/h)	ED ₈₀ Oxi:½ Naloxona	"

Os sinais de dependência física foram avaliados nos ratos que receberam os fármacos intravenosamente, sendo então imediatamente colocados de volta nas suas gaiolas para um período de observação de 60 minutos. Os ratos foram avaliados em relação aos sinais de abstinência precipitada pela naloxona usando a escala de Gellert-Holtzman como descrito na quadro 37 a seguir. O quadro está dividido em sinais ponderados e sinais verificados e indica-se o factor de ponderação. Os ratos foram avaliados em relação a esses sinais durante um período de observação de 60 minutos, recolheram-se as classificações e atribuiu-se uma classificação global combinada para cada rato. Os dados

foram analisados combinando os sinais ponderados das tentativas de fuga e os comportamentos de sacudir o corpo, como um cão molhado, numa classificação única de sinais ponderados em cada intervalo de 15 minutos, durante 60 minutos. Os sinais verificados foram analisados em cada intervalo de 15 minutos durante 60 minutos.

Quadro 34. Escala de Gellert-Holtzmann de Sinais de Abstinência Precipitada e Factores de ponderação

Sinal	Factor de ponderação
Sinais ponderados	
Perda de peso em 2,5 horas (cada 1,0 % acima da perda de peso pelos ratos de controlo)	1
Número de tentativas de fuga	
2-4	1
5-9	2
10 ou mais	3
Número de contracções abdominais (cada)	2
Número de comportamentos de sacudir o corpo	
1-2	2
3 ou mais	4
Sinais Verificados	
Diarreia	2
Fasciculações faciais ou bater os dentes	2
Movimentos de engolir	2
Salivação profusa	7
Cromodacriorreia	5
Ptose	2

Postura anormal	3
Erecção ou ejaculação	3
Irritabilidade	3

Tempo decorrido e Resposta à Dose

As latências de retirada da cauda foram registadas no decorrer do tempo da oxiconona intravenosa administrada a animais não tratados. Os dados foram convertidos em percentagem do efeito máximo possível (% de EMP) que é calculado: % de EMP = [(Valor inicial do ensaio)/(15-Valor inicial)] X 100. Os dados do tempo decorrido foram analisados usando medidas repetidas de duplo factor ANOVA seguidas de uma análise *post hoc* usando o teste de Turkey (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.). Os dados foram analisados para determinar quais os tempo estimados da oxiconona que foram significativamente diferentes em relação à visita inicial (isto é, antes da resposta ao fármaco) e significativamente diferentes do respectivo controlo salino em cada respectivo ponto no tempo. As curvas de resposta à dose foram analisadas usando a análise de regressão linear dos mínimos quadrados. O cálculo do valor de ED₈₀ com limite de confiança de 95 % foi feito usando o software PharmTools V1.1.27 usado para a entrada de dados.

Valores das classificações globais:

Os ratos foram avaliados a intervalos de 15 minutos tanto para sinais ponderados como para sinais verificados durante um total de 60 minutos. Foram contados os sinais graduados de tentativas de fuga e comportamentos de sacudir o corpo, como um cão molhado, considerando que os sinais verificados, como a diarreia, salivação profusa,

cromodactorreia, etc. foram observados como ausentes ou presentes durante o período de 15 minutos. Atribuiu-se uma classificação numérica baseada nos estudos de Gellert e Holtzman (1978) tanto aos sinais ponderados como aos verificados e foi somou-se o valor total para cada animal para dar uma classificação global. Esses dados foram analisados por ANOVA de dois factores seguida de análise *post hoc* usando o teste de Turkey (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.) para determinar se os ratos com bomba de oxicodona que receberam (de forma aguda) veículo:naloxona e oxicodona:naloxona produziram valores das classificações globais significativos quando comparados com os ratos com bomba de veículo que receberam o mesmo tratamento. Além disso, a análise determinou se os valores das classificações globais nos ratos com bomba de oxicodona foram significativamente diferentes entre os grupos que receberam veículo:naloxona e oxicodona:naloxona.

Sinais ponderados de Abstinência

Os sinais ponderados de tentativas de fuga e de comportamentos de sacudir o corpo, como cão molhado, foram medidos, sendo feita uma análise estatística final nesses dados usando ANOVA de dois factores seguido de análise *post hoc* usando o teste de Turkey para determinar se os ratos com bomba de oxicodona que receberam de forma aguda veículo:naloxona e oxicodona:naloxona produziram sinais ponderados de abstinência significativos quando comparados com os ratos com bomba de veículo que receberam o mesmo tratamento. Além disso, a análise determinou se o sinal ponderado de abstinência nos ratos com bomba de oxicodona foram significativamente diferentes entre os grupos que receberam veículo:naloxona e oxicodona:naloxona.

Perda de Peso

Mediu-se o peso antes da administração da fármaco e, 2,5 horas após a administração da fármaco, de maneira a calcular a percentagem de perda de peso resultante do tratamento com o fármaco (isto é, [visita inicial -2,5 h depois)/visita inicial] * 100 = % perda de peso). Os dados % da perda de peso foram analisados usando ANOVA de dois factores seguido da análise *post hoc* usando o teste de Turkey para determinar se os ratos com bomba de oxicodona, que receberam de forma aguda veículo:naloxona e oxicodona:naloxona, produziram reduções significativas de perda de peso quando comparados com os ratos com bomba de veículo que receberam o mesmo tratamento. Além disso, a análise determinou se os valores % de perda de peso nos ratos com bomba de oxicodona foram significativamente diferentes entre os grupos que receberam veículo:naloxona e oxicodona:naloxona.

Sinais Verificados

Também foi analisada estatisticamente a incidência de sinais verificados durante a abstinência de opióide dentro de cada tempo estimado de 0-15, 15-30, 30-45 e 45-60 minutos. Os dados foram analisados dentro de cada tempo estimado usando o quadro de contingência da análise Qui-Quadrado de Person (Sigma Stat Statistical Software, SPSS, Inc.) para avaliar o valor χ^2 . Os valores χ^2 que ultrapassam o valor crítico de 7 em 14,1 foram considerados intervalos estatisticamente significativos daquele sinal comportamental verificado.

Farmacocinética

Para a análise farmacocinética, utilizou-se um conjunto separado de ratos entubados na veia jugular (8/grupo). Os ratos Sprague Dawley entubados na veia jugular (Taconic, Germantown, NY) foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos e aclimatados durante uma semana como descrito na secção 3.1. Tal como se fez para todos os outros grupos de animais no estudo principal, os animais PK receberam implantes de minibombas osmóticas 2ML 1 como descrito na secção 3.5 e receberam uma infusão de oxicodona a uma taxa de 1,5 mg/kg/h durante 7 dias. No 7º dia, um grupo recebeu veículo i.v., para determinar a concentração de oxicodona no plasma libertada pela minibomba osmótica 2ML 1. O segundo grupo recebeu, intravenosamente, oxicodona:naloxona numa proporção de 2:1.

Recolha de Sangue

Colheu-se aproximadamente 1 mL de sangue *via* a cânula da veia jugular de cada rato antes da dose e 5, 15, 30, 45, 60 e 75 minutos após a dose.

Resumo dos Procedimentos de Análise de Amostras

Obtiveram-se as amostras de plasma e analisaram-se em relação à oxicodona e à naloxona usando os processos de cromatografia de dois líquidos em tandem com espectroscopia de massa (CL-EM/EM). O primeiro processo foi usado para quantificar a oxicodona com uma curva de concentração variando de 0,500 a 50,0 ng/mL, usando um volume de amostra de 0,100 mL. O segundo processo foi usado para quantificar a naloxona com uma curva de concentração variando de 0,050 a 25,0 ng/mL usando um volume de plasma de 0,100 mL.

Análise Farmacocinética

A métrica farmacocinética não compartimental foi determinada usando o WinNonlin Versão 4.1 (Pharsight Corporation) a partir dos dados da concentração individual no plasma obtidos após a administração. Este programa analisa os dados usando processos padrão descritos por Gibaldi e Perrier (referência 7.2). Qualquer valor abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) do ensaio foi excluído das análises farmacocinéticas. A área sob a curva (ASC) da concentração no plasma em função do tempo foi estimada pela regra trapezoidal linear. Foram feitos cálculos médios, estatística descritiva e análises estatísticas usando o Microsoft Excel 2003; considerou-se um resultado com significado estatístico quando $p \leq 0,05$.

4. Resultados

4.1 Farmacologia

Estudo da Antinocicepção da Oxicodona Intravenosa ao longo do tempo e Resposta à Dose em Animais Não Tratados

Como se vê na figura 44, a administração intravenosa de 0,3 mg/kg de base isenta de oxicodona (0,35 mg/kg sal de HCl) a ratos machos Sprague-Dawley resultou numa significativa antinocicepção, no teste de retirada de cauda utilizando água quente a 51 °C quando comparada com a de ratos que receberam veículo salino isotônico i.v. A ANOVA de medidas repetidas de dois factores demonstrou uma significativa interação do tratamento com o fármaco $X F(1,9) = 16,12; P < 0,001$. A análise *post hoc* usando o teste de Turkey revelou que houve antinocicepção no primeiro ponto do ensaio de 2,5 minutos e latências

significativamente acima do valor inicial durante 40 minutos. Contudo, a antinocicepção esteve significativamente acima no grupo de veículo no tempo estimado de 50 minutos. O tempo para atingir o pico da antinocicepção foi determinado como sendo de 10 minutos. Finalmente, não se observaram sinais óbvios nos ratos tais como sedação, efeitos sobre o controlo motor, respiração ou toxicidade.

Gerou-se uma curva de resposta à dose para determinar o valor ED_{80} da oxycodona administrada por via intravenosa. Como se vê na figura 45, construí-se então uma curva de resposta à dose da oxycodona administrada por via intravenosa nos grupos de ratos recebendo doses crescentes de oxycodona e testando-os em 10 minutos. Como se vê na figura 45, a oxycodona administrada i.v. resultou em antinocicepção dependente da dose no teste de retirada da cauda a 51 °C. A curva de resposta à dose foi analisada usando a análise de regressão linear dos mínimos quadrados. O cálculo do valor de ED_{80} com limites de confiança de 95 % foi feito usando o processo que está contido no software PharmTools V1.1.27 usado para a entrada de dados. O valor de ED_{80} da base isenta de oxycodona foi de 0,41 mg/kg (IC de 95 % 0,38 a 46).

Resposta à dose em experiências de implantação cirúrgica em animais

Os ratos receberam implantes cirúrgicos de bombas Alzet 2ML 1 que difundiram a solução salina isotónica a uma taxa de 10 μ L/h durante 7 dias. Esses ratos foram indicados como ratos com implantes de bomba de veículo para servirem como ratos de controlo. A potência da oxycodona decresceu ligeiramente em comparação com a dos ratos não tratados

após 7 dias do implante da bomba Alzet. A ligeira redução na potência é normalmente vista, na maioria dos estudos, com implantes de bombas Alzet, devido a variáveis como os efeitos da cirurgia, da infusão constante e até da presença física da bomba na resposta à retirada da cauda. Portanto, foram feitas comparações estatísticas da tolerância entre os ratos com bomba de oxicodona implantada VS os ratos com bomba de veículo implantada, já que a influência da bomba implantada por cirurgia foi julgada como um factor de confusão potencial.

Foi feita uma experiência de implante para estimar a dose de infusão de oxicodona que produziria uma alteração da curva de resposta à dose de oxicodona de 8 a 10 vezes na curva para a direita. Verificou-se que 1,5 mg/kg/h proporcionou a dose de infusão mais próxima à da linha estimada para produzir um nível 10 vezes superior da tolerância antinociceptiva. As doses de infusão de 1,75 e 2,0 mg/kg/h teriam resultado em níveis de tolerância bem maiores, enquanto 1,25 teria resultado em menores níveis de tolerância.

Resposta à dose em animais tolerantes

A dose de infusão de oxicodona de 1,5 mg/kg/h foi seleccionada por se esperar a ocorrência de um nível de tolerância de 8 a 10 vezes superior após um período de infusão de 7 dias. Como se vê no quadro 36 a seguir, uma infusão de 7 dias de oxicodona resultou na tolerância, indicada por uma significativa alteração para a direita de 8,5 vezes na curva de resposta à dose da oxicodona. Os ratos receberam implantes cirúrgicos de bombas 2ML 1 para a infusão de solução salina ou de oxicodona a 1,5 mg/kg/h durante 7 dias. Os ratos passaram então pelo ensaio de

retirada de cauda da água quente, a 51° C, após a administração intravenosa de oxicodona para a construção de curvas de resposta à dose. O ED₈₀ da oxicodona foi determinado como 4,82 mg/kg. Como consequência, seleccionou-se a dose correspondente de naloxona como 2,4 mg/kg para manter a proporção de 2:1 de OXN.

Abstinência Precipitada pela Naloxona em Ratos Dependentes de Oxicodona Usando a Proporção 2:1 de Oxicodona:Naloxona

Realizaram-se experiências para medir os sinais de abstinência de opióide (isto é, sinais de abstinência) após a administração i.v. de oxicodona:naloxona na proporção de 2:1 em ratos dependentes de oxicodona. A intenção deste modelo foi a de replicar o abuso potencial de oxicodona:naloxona pela via i.v. e demonstrar que ratos fisicamente dependentes demonstrariam abstinência significativa. Tornaram-se os ratos Sprague Dawley fisicamente dependentes de oxicodona por meio de bombas osmóticas 2ML1 cirurgicamente implantadas que infundiram oxicodona a 1,5 mg/kg/h durante 7 dias. No dia do teste, os ratos receberam, por via intravenosa, a dose ED₈₀ antinociceptiva de oxicodona (4,8 mg/kg) e de 2,4 mg/kg de naloxona na proporção de 2:1 e foram avaliados os sinais de abstinência durante 60 minutos. Outro grupo de 8 ratos recebeu "veículo:naloxona" sob a forma de 2,4 mg/kg de naloxona em solução salina isotónica. Esse grupo serviu para demonstrar toda a extensão da dependência física no caso da oxicodona, na presença da abstinência pela supressão da naloxona.

Valores das Classificações Globais

A figura 46 representa a classificação global média dos principais grupos de interesse neste estudo. Algumas das observações foram notáveis a partir deste estudo. Primeiro, não se observaram sinais de abstinência nos grupos de bomba de veículo que receberam oxicodona:naloxona ou veículo:naloxona, demonstrando assim que nem a cirurgia nem a presença da bomba resultou numa libertação exaustiva dos péptidos endógenos de opióides.

Em segundo lugar, a administração de veículo:naloxona (2,4 mg/kg) ao grupo com bomba de oxicodona resultou numa forte e duradoura abstinência. A abstinência foi intensa nos primeiros 15 minutos, declinando então incrementalmente, mas permaneceu significativamente elevada durante os 60 minutos de observação. Nos ratos que receberam oxicodona:naloxona a 2:1, foi claramente evidente a abstinência nos primeiros 15 minutos, contudo, os valores das classificações globais foram significativamente menores que os do grupo veículo:naloxona. Ainda assim, durante 60 minutos, os valores das classificações globais no grupo de oxicodona:naloxona a 2:1 aumentaram de forma que a abstinência foi significativamente maior que a do grupo veículo:naloxona. Assim, ao contrário da abstinência pela supressão de oxicodona, a oxicodona pareceu aumentar os últimos estádios da abstinência precipitada pela naloxona.

Sinais ponderados de abstinência

Foram medidos os sinais ponderados de tentativas de fuga e de comportamentos de sacudir o corpo como um cão molhado e foi feita a análise estatística final nesses dados usando ANOVA de dois factores seguida de análise *post hoc* usando o teste de Turkey. A figura 47 representa os sinais médios ponderados dos grupos principais de interesse

neste estudo. A administração de veículo:naloxona (2,4 mg/kg), ao grupo com bombas de oxicodona, resultou numa grande abstinência, de curta duração e que terminou nos primeiros 15 minutos. A abstinência não esteve mais presente de forma significativa durante a fase remanescente da experiência. Este efeito é típico dos efeitos de curta duração da naloxona em sinais ponderados em roedores. De maneira similar, a administração de oxicodona:naloxona também resultou em abstinência nos primeiros 15 minutos. A abstinência existiu em níveis baixos, mas não significativos a partir de 30 a 45 minutos e depois aumentou para níveis estatisticamente significativos durante a observação feita aos 45 a 60 minutos. Os sinais ponderados demonstram que a co-administração da oxicodona com naloxona aumentou os últimos estágios da abstinência. Nestas condições, a naloxona pode actuar de maneira mais potente como um antagonista competitivo no receptor de opióide mu, com a administração intensa de oxicodona (ver figura 47).

Perda de Peso

Além disso, os ratos que receberam a infusão crónica de oxicodona por um longo período de tempo, durante 7 dias tiveram uma significativa perda de peso no período de 2,5 h de abstinência como se vê na figura 48. A perda de peso é um sinal clássico de abstinência que indica a presença de dependência física. A análise estatística indica que a perda percentual de peso não diferiu de maneira significativa entre os grupos de veículo:naloxona e oxicodona:naloxona.

Sinais Verificados de Abstinência

A incidência de sinais verificados durante a abstinência de opióide também foi estatisticamente analisada dentro de cada tempo estimado como se vê nos quadros 35 a 37 (a seguir). Vários itens foram importantes a partir deste estudo que serão melhor descritos. Primeiro, a naloxona não precipitou a abstinência em nenhum dos grupos com bomba de veículo, demonstrando que nem a cirurgia, nem a presença da bomba provocou a libertação exaustiva de péptidos de opióides endógenos. Em seguida, em relação ao grupo de veículo: naloxona, os ratos passaram por grande abstinência com dois dos sinais mais graves de dependência - salivação profusa e cromodacorreia presentes em muitos ratos num momento ou outro. Além disso, os sinais verificados de abstinência ainda estiveram presentes aos 60 minutos. Esses resultados indicam que doses muito menores de naloxona teriam sido altamente eficazes no desencadear da abstinência, por meio de administração intravenosa. Em terceiro lugar, em relação ao grupo de oxycodona:naloxona, a presença de oxycodona não prejudicou a manifestação de sinais verificados em todo o período de observação de 60 minutos.

Quadro 35. Comparação dos Sinais Verificados de Abstinência Provocada Entre Ratos Não Tratados e Ratos Dependentes de Oxycodona no Intervalo de 0-15 minutos.

Ratos não expostos				
Intervalo de tempo:	0-15 min	0-15 min	0-15 min	0-15 min
Reforço do tratamento:	Veíc.-P Veíc.: Veíc.	Veíc.-P Oxi: Veíc.	Veíc.-P Veíc.:Nx	Veíc.-P Oxi:Nx
Sinais Verificados				
Diarreia	0/8	0/8	0/8	0/8
Fasciculações faciais ou bater de dentes	0/8	0/8	0/8	0/8
Movimentos de engolir	0/8	0/8	0/8	0/8

Salivação profusa	0/8	0/8	0/8	0/8
Cromodacriorreia	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptose	0/8	0/8	0/8	0/8
Postura anormal	0/8	0/8	0/8	0/8
Ereção ou Ejaculação	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilidade	0/8	0/8	0/8	0/8

Ratos Dependentes					
Intervalo de tempo:	0-15 min	0-15 min	0-15 min	0-15 min	
Tratamento de reforço:	Oxi-P Veic.: Veic.	Oxi-P Oxi: Veic.	Oxi-P Veic.:Nx	Oxi-P Oxi:Nx	Valor de χ^2
Sinais Verificados					
Diarreia	0/8	0/8	1/8	1/8	0,34
Fasciculações faciais ou bater de dentes	0/8	0/8	6/8*	7/8*	25,9
Movimentos de engolir	0/8	0/8	6/8*	7/8*	25,9
Salivação profusa	0/8	0/8	8/8*	4/8*	25,8
Cromodacriorreia	0/8	0/8	8/8*	5/8*	26,6
Ptose	0/8	0/8	8/8*	7/8*	28,7
Postura anormal	0/8	0/8	7/8*	5/8*	24,8
Ereção ou ejaculação	0/8	0/8	6/8*	5/8*	23,0
Irritabilidade	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

por exemplo, 6/8, número de ratos expressando o sinal durante o intervalo de 15 minutos/número de ratos no grupo.

* $p < 0,05$, quadro de contingência da análise de qui-quadrado de Pearson (valor crítico para 7 df = 14,1)

Quadro 36. Comparação dos Sinais de Abstinência Verificados Entre Ratos Não Tratados e Ratos Dependentes de Oxiconona, no Intervalo de 15-30 minutos.

Ratos não expostos				
Intervalo de tempo:	15-30 min	15-30 min	15-30 min	15-30 min
Tratamento de reforço:	Veic.-P Veic.: Veic.	Veic.-P Oxi: Veic.	Veic .-P Veic .:Nx	Veic.-P Oxi:Nx

Sinais Verificados				
Diarreia	0/8	0/8	0/8	0/8
Fasciculações faciais ou bater de dentes	0/8	0/8	0/8	0/8
Movimentos de engolir	0/8	0/8	0/8	0/8
Salivação profusa	0/8	0/8	0/8	0/8
Cromodacriorreia	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptose	0/8	0/8	0/8	0/8
Postura anormal	0/8	0/8	0/8	0/8
Ereção ou Ejaculação	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilidade	0/8	0/8	0/8	0/8

Ratos dependentes					
Intervalo de tempo:	15-30 min	15-30 min	15-30 min	15-30 min	
Reforço do tratamento	Oxi-P Veíc.: Veíc.	Oxi-P Oxi: Veíc.	Oxi-P Veíc.:Nx	Oxi-P Oxi:Nx	Valor de χ^2
Sinais Verificados					
Diarreia	0/8	0/8	5/8*	4/8*	19,9
Fasciculações faciais ou bater de dentes	0/8	0/8	7/8*	7/8*	27,3
Movimentos de engolir	0/8	0/8	7/8*	8/8*	28,7
Salivação profusa	0/8	0/8	8/8*	6/8*	27,6
Cromodacriorreia	0/8	0/8	2/8	2/8	0,62
Ptose	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0
Postura anormal	0/8	0/8	6/8*	6/8*	24,4
Ereção ou ejaculação	0/8	0/8	3/8*	0/8	15,9
Irritabilidade	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

por exemplo, 6/8, número de ratos que expressam o sinal no intervalo de 15 minutos/número de ratos no grupo.

* $p < 0,05$, análise de qui-quadrado de Pearson do quadro de contingência (valor crítico para 7 df = 14,1)

Quadro 37. Comparação dos Sinais Verificados de Abstinência Precipitada Entre Ratos não expostos e Ratos Dependentes no Intervalo de 30-45 minutos.

Ratos não expostos				
Intervalo de tempo:	30-45 min	30-45 min	30-45 min	30-45 min

Reforço do tratamento:	Veíc.-P Veíc.: Veíc.	Veíc.-P Oxi: Veíc.	Veíc.-P Veíc.:N x	Veíc.-P Oxi:Nx
Sinais Verificados				
Diarreia	0/8	0/8	0/8	0/8
Fasciculações faciais ou bater de dentes	0/8	0/8	0/8	0/8
Movimentos de engolir	0/8	0/8	0/8	0/8
Salivação profusa	0/8	0/8	0/8	0/8
Cromodacriorreia	0/8	0/8	0/8	0/8
Ptose	0/8	0/8	0/8	0/8
Postura anormal	0/8	0/8	0/8	0/8
Ereção ou ejaculação	0/8	0/8	0/8	0/8
Irritabilidade	0/8	0/8	0/8	0/8

Ratos Dependentes					
Intervalo de tempo:	30-45 min	30-45 min	30-45 min	30-45 min	
Reforço do tratamento:	Oxi-P Veic:Veí c.	Oxi-P Oxi:Veíc .	Oxi-P Veíc.:Nx	Oxi-P Oxi:Nx	Valor χ^2
Sinais Verificados					
Diarreia	0/8	0/8	5/8*	5/8*	21,3
Fasciculações faciais ou bater de dentes	0/8	0/8	7/8*	7/8*	27,3
Movimentos de engolir	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0
Salivação profusa	0/8	0/8	4/8*	5/8*	19,9
Cromodacriorreia	0/8	0/8	3/8*	4/8*	16,4
Ptose	0/8	0/8	7/8*	8/8*	28,7
Postura anormal	0/8	0/8	7/8*	6/8*	25,9
Ereção ou Ejaculação	0/8	0/8	2/8	1/8	0,5
Irritabilidade	0/8	0/8	8/8*	8/8*	30,0

por exemplo, 6/8, número de ratos que expressam o sinal no intervalo de 15 minutos/número de ratos no grupo.

* $p < 0,05$, análise de qui-quadrado de Pearson do quadro de contingência (valor crítico para 7 df = 14,1)

4.2 Farmacocinética

4.3

Eventos em vida

Os animais entubados na veia jugular passaram por procedimentos cirúrgicos sucessivos e receberam implantes de minibombas osmóticas 2ML 1. Tal como os animais não entubados usados para as observações de abstinência, receberam uma infusão de oxicodona a uma taxa de 1,5 mg/kg/h durante 7 dias. Foram divididos em dois grupos. No dia do ensaio (dia 7) o grupo 1 recebeu a OXN a 4,8/2,4 mg/kg por via intravenosa, enquanto os animais do grupo 2 receberam apenas o veículo para determinar a concentração de oxicodona no plasma fornecida pelas minibombas osmóticas 2ML 1 nos 7 dias.

Farmacocinética da OXN nos Animais Dependentes de Oxicodona

Após uma infusão de 7 dias com uma bomba de oxicodona, o valor médio de C_{max} da oxicodona (n=6) foi de 429 ng/mL e o valor médio da ASC em estado contínuo foi de 23621 ng.min/mL. Após a administração intravenosa da OXN a 4,8:2,4 mg/kg, aos animais dependentes, o valor médio de C_{max} da oxicodona (n=7) foi de 517 ng/mL e o valor médio da ASCo-75 minutos foi de 26443 ng.min/mL. A análise estatística (Ensaio t: Duas Amostras Supondo variâncias Iguais e gráfico de sectores circulares de Duas Amostras aos pares para a Média) indicou que os valores de C_{max} e de ASC nos ratos dependentes da oxicodona não diferiram

significativamente após a administração intravenosa do veículo ou da oxycodona:naloxona a 4,8:2,4 mg/kg. Isto pode dever-se ao curto período de amostragem de 75 minutos que não foi suficiente para detectar quaisquer diferenças de PK entre os dois grupos, especialmente quando ambos os grupos apresentaram níveis relativamente altos de oxycodona no final da infusão.

Após a administração intravenosa da OXN aos animais dependentes, os médios valores de C_{max} (n=7) associados às observações de abstinência, foram de 517 ng/mL para a oxycodona e 124 ng/mL para a naloxona, conduzindo a uma correspondente proporção plasmática de oxycodona:naloxona de 4,2:1. Os valores médios de $ASC_{0-75min}$ foram 26443 ng.min/mL para a oxycodona e 5889 ng.min/mL para a naloxona conduzindo a uma proporção plasmática de oxycodona:naloxona de 4,5:1. De forma consistente com as observações farmacológicas, as proporções individuais oxycodona:naloxona no plasma dos animais que receberam OXN intravenosa permaneceram baixas nos últimos estádios da abstinência, por exemplo; o tempo estimado de 75 minutos exibiu uma proporção de oxycodona: naloxona no plasma variando de 3:1 a 7:1.

5. Conclusões

A administração intravenosa de OXN resultou numa abstinência significativa de naloxona medida nos sinais ponderados e verificados com abstinência durante o período de observação de 60 minutos. De facto, a proporção de oxycodona: naloxona de 2:1 pareceu ampliar os últimos estádios da abstinência quando comparada com a dos ratos que receberam apenas naloxona. Assim, em vez de suprimir a abstinência, a oxycodona pareceu manter os últimos estádios

da abstinência precipitados pela naloxona. Uma baixa proporção de oxicodona: naloxona no plasma pareceu estar associada à abstinência em todo o período de observação de 60 minutos. Isto é consistente com as observações farmacológicas, em que as proporções de médias individuais de oxicodona:naloxona no plasma, nos animais que receberam OXN, permaneceram baixas nos últimos estádios da abstinência.

Experiência 6: Efeito da intensificação da produção na farmacocinética da oxicodona e da naloxona

1. Objectivo:

O objectivo deste estudo foi estabelecer a bioequivalência tanto da oxicodona como da naloxona (ou substituto) a partir de um comprimido PR OXN 10/5 de combinação fixa (contendo 10 mg de oxicodona HCl e 5 mg de naloxona HCl) fabricado em lote de pequena escala com OXN 10/5 fabricada em lotes de grande escala, por meio da comparação da proporção da ASC e da proporção da C_{max} como principais medições.

Um outro objectivo foi estabelecer a bioequivalência tanto da oxicodona como da naloxona (ou substituto) de um comprimido PR de OXN 40/20 de combinação fixa (contendo 40 mg de oxicodona HCl e 20 mg de naloxona HCl) fabricado como um lote de pequena escala com OXN 40/20 fabricada como um lote em larga escala, por meio da comparação da proporção da ASC e da proporção da C_{max} como principais medições.

2 . População de ensaio

O número total de indivíduos admitidos foi de 40. Os critérios de inclusão foram de homens e mulheres saudáveis, com 18 - 50 anos de idade, sem história clínica clinicamente significativa e cujos médicos de clínica geral (se aplicável) tenham confirmado a adequação para participarem em estudos clínicos.

3. Projecto do Estudo, Tratamento do Ensaio, Dose e Modo de Administração

Preparações administradas

Administraram-se as mesmas preparações do exemplo 2.

Projecto do estudo

O estudo foi aberto, de dose única, aleatório, cruzado de 4 tratamentos, 4 períodos.

Tratamento do ensaio e modo de administração

Foram usados comprimidos de oxicodona/naloxona PR 10/5 (OXN 10/5), um comprimido de combinação PR contendo 10 mg de oxicodona HCl e 5 mg de naloxona HCl e comprimidos de oxicodona/naloxona PR 40/20 (OXN 40/20), um comprimido de combinação PR contendo 40 mg de oxicodona HCl e 20 mg de naloxona HCl. Ambos os tratamentos do ensaio foram feitos com formulações extrudadas e fabricadas em lotes em larga escala.

Tratamento A: 4 comprimidos de OXN 10/5 (lote em larga escala) ingeridos via oral após 10 horas de jejum nocturno.

Tratamento B: 1 comprimido de OXN 40/20 (lote em larga escala) ingerido via oral após 10 horas de jejum noturno.

O tratamento de referência foram comprimidos de oxicodona/naloxona PR 10/5 (OXN 10/5), comprimido de combinação PR contendo 10 mg de oxicodona HCl e 5 mg de naloxona HCl, e comprimidos PR de Oxicodona/Naloxona 40/20 (OXN 40/20), um comprimido de combinação PR contendo 40 mg de oxicodona HCl e 20 mg de naloxona HCl. Os tratamentos de referência foram em formulação extrudada e fabricados em lotes de pequena escala.

Tratamento C: 4 comprimidos de OXN 10/5 (lote de pequena escala) ingeridos por via oral após 10 horas de jejum noturno.

Tratamento D: 1 comprimido de OXN 40/20 (lote de pequena escala) ingerido por via oral após 10 horas de jejum noturno.

Duração do Tratamento e Duração do Estudo:

Período de triagem \leq 21 dias, a amostragem farmacocinética durou 96 horas para cada um dos 4 períodos de tratamento, com um período de adaptação de 7 dias entre a dosagem de cada período de tratamento e uma avaliação pós-estudo de 7-10 dias após a administração do último período de tratamento, durante um total de 49-52 dias.

Medições da Concentração do Fármaco

Pré-dose no dia 1 do respectivo período de estudo e às 0,5;1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 8;10; 12; 16, 24; 28;

32; 36; 48; 72 e 96 horas pós-dose (22 amostras de sangue por período de administração).

Se os indivíduos experimentarem emese no prazo de 12 horas após a administração, não serão colhidas mais amostras farmacocinéticas de sangue durante o restante do período de estudo.

Processos Bioanalíticos

As amostras de plasma foram analisadas em relação à oxycodona, noroxicodona, oximorfona e noroximorfona e à naloxona, 6 β -naloxol, naloxona-3-glicurónido e 6 β -naloxol glicurónido por meio de ensaios bioanalíticos validados.

Análises Farmacocinéticas:

Os parâmetros farmacocinéticos de todas as análises foram resumidos descritivamente por tratamento. Não se fizeram outras análises farmacocinéticas quando foram recolhidos os dados apenas para um período de tratamento.

4. Resultados

Os dados da concentração no plasma em função do tempo foram recolhidos apenas para um período de tratamento; portanto, não foi possível fazer comparações cruzadas entre os tratamentos. Como consequência, não foram feitas avaliações estatísticas formais comparando quaisquer dos tratamentos, mas limitou-se à estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos derivados.

Os parâmetros médios resumidos na quadro 38 a seguir indicam que não existiram diferenças aparentes entre os grupos de tratamento da mesma potência, indicando a não

existência de diferenças relevantes entre os lotes de pequena escala laboratorial e os produzidos em larga escala.

Quadro 38: Parâmetros farmacocinéticos

<i>Médias dos Parâmetros Farmacocinéticos da Oxycodona</i>				
	OXN 40/20	OXN 40/20	4 x OXN	4 x OXN
	grande	pequena	10/5	10/5
	grande	pequena	grande	pequena
ASCT (ng.h/mL) *	501,8	502,4	485,0	423,5
(DP)	(100,90)	(144,44)	(80,88)	(106,19)
n	7	8	5	5
ASCINF (ng. H/mL) *	503,6	504,0	486,4	424,4
(DP)	(100,69)	(144,52)	(81,34)	(106,36)
n	7	8	5	5
C _{max} (ng./mL) *	37,40	39,23	38,22	35,36
(DP)	(6,44)	(7,20)	(8,52)	(6,56)
n	7	8	5	5
t _{max} (h) **	3,5	3,5	3,5	4
(Intervalo)	(1,5 - 6)	(2 - 5)	(2,5 - 5)	(1,5 - 5)
n	7	8	5	5
t _{1/2Z} (h) *	4,55	4,02	4,36	3,96
(DP)	(0,77)	(0,89)	(0,83)	(0,67)
n	7	8	5	5
* Média aritmética, desvio padrão			** Mediana,	
intervalo				

Médias dos Parâmetros Farmacocinéticos da Naloxona-3-glicurônido

	OXN 40/20 grande	OXN 40/20 pequena	4 x OXN 10/5 grande	4 x OXN 10/5 pequena
ASCt (ng, h/mL) *	670,6	662,5	681,2	607,2
(DP)	(159,39)	(108,45)	(73,89)	(217,09)
n	7	8	5	5
ASCINF (ng, h/mL) *	679,2	658,5	660,8	617,6
(DP)	(154,94)	(116,00)	(55,88)	(208,54)
n	7	7	4	5
Cmax (ng, /mL) *	78,55	81,71	84,66	86,66
(DP)	(18,03)	(25,76)	(15,83)	(39,43)
n	7	8	5	5
tmax (h)** (intervalo)	1 (0,5-2,5)	0,75 (0,5-4)	0,5 (0,5-5)	1 (0,5-1,5)
n	7	8	5	5
t1/2Z (h) *	11,56	8,37	9,50	9,36
(DP)	(3,86)	(221)	(1,43)	(3,41)
n	7	7	4	5
* Média aritmética, desvio padrão				
**Mediana, intervalo				

As experiências anteriores estabelecem claramente que uma proporção de oxicodona para naloxona de 2:1 é particularmente adequada para providenciar eficácia analgésica, boa tolerabilidade, melhoria da função intestinal, efeitos colaterais reduzidos, nenhum aumento de efeitos adversos, nenhum efeito alimentar e efeitos de sintomas de abstinência em indivíduos dependentes de opióides.

Lisboa, 20 de Outubro de 2011.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma farmacêutica de libertação sustentada caracterizada pelo facto de compreender 40 mg de oxicodona ou um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e 20 mg de naloxona ou um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico com oxicodona ou um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, estando a naloxona ou um dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico presente numa proporção, em peso, de 2:1, para ser utilizada no tratamento de dor moderada ou aguda e por ocorrerem síndromas de disfunções do intestino durante a terapêutica da dor, em que o referido síndrome de disfunção do intestino devido ao opióide ser obstipação e eventos adversos, em que os referidos eventos adversos são provocados por eventos adversos típicos de naloxona que se seleccionam no grupo de dor abdominal, cólicas e diarreia.
2. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de se utilizar no tratamento de dor moderada a grave e de ocorrerem síndromas de disfunções do intestino durante a terapêutica da dor, em que o referido síndrome de disfunção do intestino devido ao opióide é obstipação e eventos adversos, em que os referidos eventos adversos são provocados por eventos adversos típicos de naloxona que se seleccionam no grupo que xonsiste em dor abdominal, cólicas e diarreia em que o referido sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico é cloridrato, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, bromidrato, iodato, fumarato ou succinato.

3. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo facto de se utilizar no tratamento de dor moderada a grave e de ocorrerem síndromas de disfunções do intestino durante a terapêutica da dor, em que o referido síndrome de disfunção do intestino devido ao opióide é obstipação e eventos adversos, em que os referidos eventos adversos são provocados por eventos adversos típicos de naloxona que se seleccionam no grupo que consiste em dor abdominal, cólicas e diarreia em que a forma farmacêutica tenha sido formulada para aplicação oral.

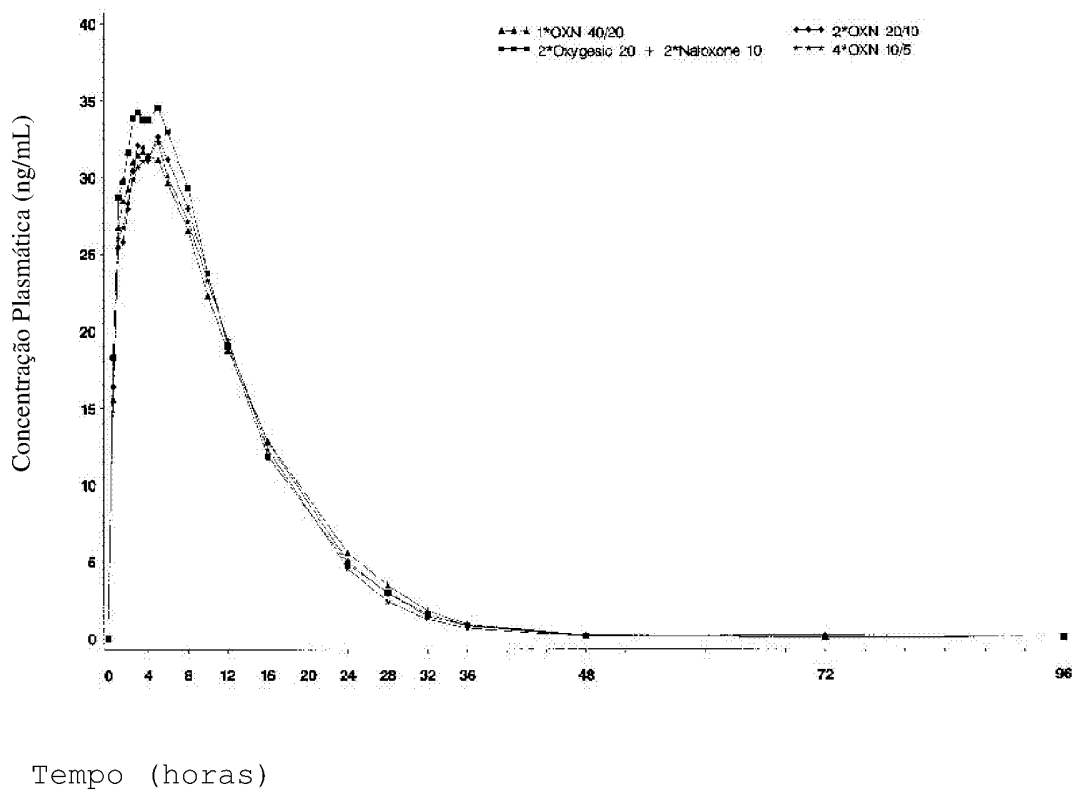
.

Lisboa, 20 de Outubro de 2011.

RESUMO

FORMA FARMACÊUTICA CONTENDO OXICODONA E NALOXONA

Concentração Plasmática Média - Curvas de Tempo para a Oxidodona ao longo do Tempo por Tratamento - Análise Completa da população para Farmacocinética.



A presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica compreendendo oxidodona e naloxona que é caracterizada por parâmetros específicos *in vivo* tais como os valores t_{max} , C_{max} , ASCT, classificação média da função intestinal e/ou duração da eficácia analgésica.

Figura 1: Formulário de Papel

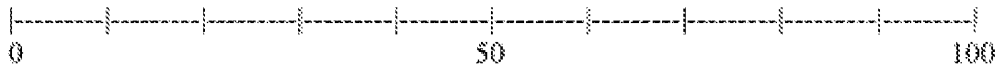
Índice da Função Intestinal (IFI3)

Por favor, responda às três perguntas que se seguem, fazendo uma marca na linha entre 0 e 100, Por favor, transfira os resultados para os quadrados livres na parte inferior da página. Adicione os três resultados e divida por três.

Pergunta 1 (Q1):

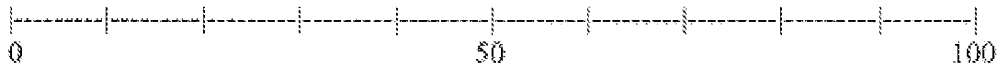
Como classifica a facilidade de defecação durante os últimos 7 dias de acordo com a avaliação do doente?

(0 = fácil/sem dificuldade, 100 = dificuldade grave)



Pergunta 2 (Q2):

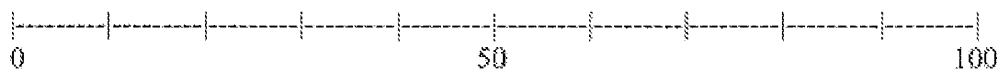
O seu paciente apresenta a sensação de que sua evacuação intestinal foi incompleta durante os últimos 7 dias? (0 = sem sensação de evacuação incompleta, 100 = sensação muito forte de evacuação incompleta)



Pergunta 3 (Q3):

Como classifica a obstipação de seu doente durante os últimos sete dias?

(0 = sem obstipação, 100 = obstipação muito acentuada)



+ + / 3 =

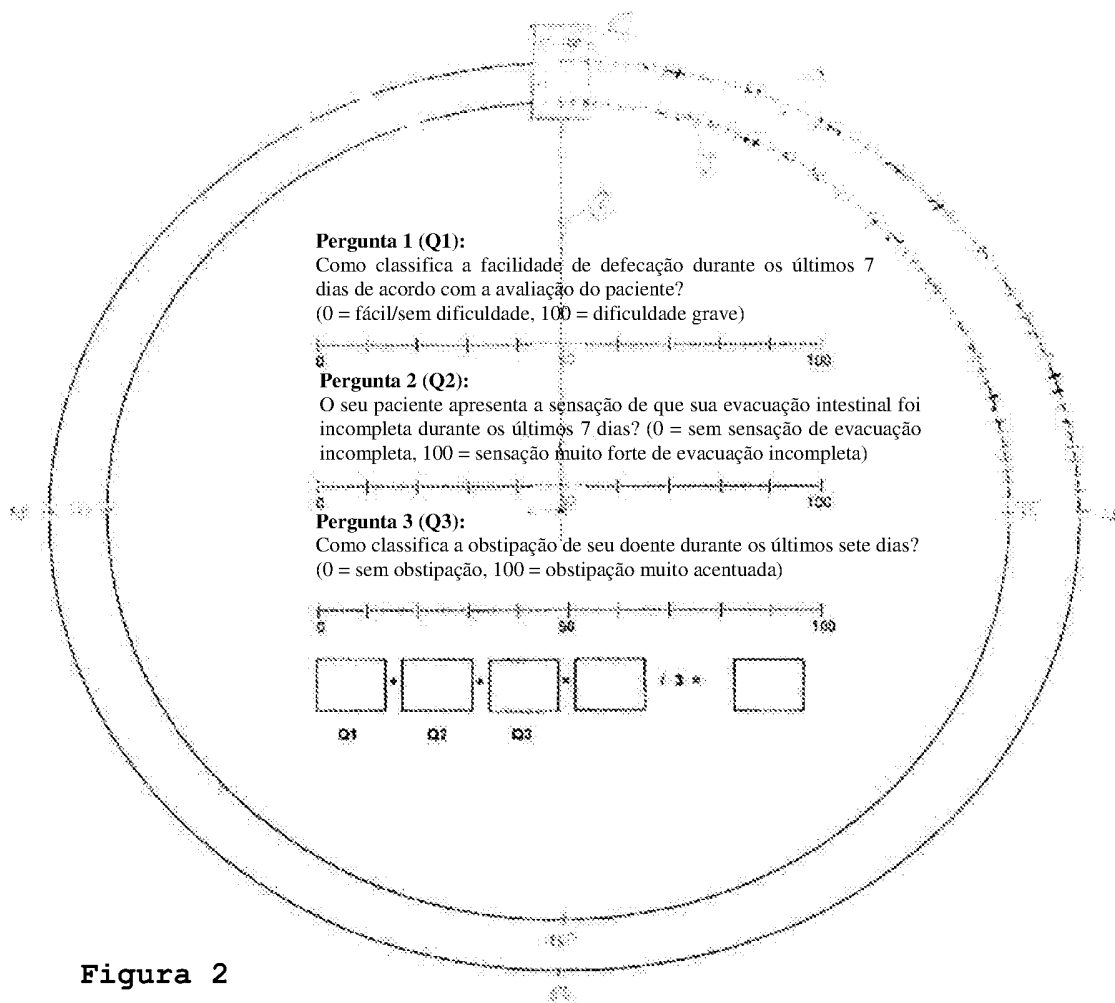


Figura 2

Figura 3: Dados Demográficos e Outras Características iniciais por Dose Absoluta de Naloxona

Característica	Dose Absoluta de Naloxona				Total
	Placebo de Naloxona N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=51 (100%)	Naloxona 20 mg N=51 (100%)	Naloxona 40 mg N=50 (100%)	
Gênero n (%)					
Masculino	19 (38,0)	8 (35,3)	17 (33,3)	21 (42,0)	75 (37,1)
Feminino	31 (62,0)	33 (64,7)	34 (66,7)	29 (58,0)	127 (62,9)
Idade [anos]					
Média	53,8	58,4	56,0	57,0	56,3
Desvio Padrão	12,74	12,75	12,65	14,03	13,06
Mediana	53,0	57,0	56,0	57,5	55,0
Mín-Máx	29-84	28-86	33-80	27-78	27-86
Raça n (%)					
Caucasiana	50 (100,0)	51 (100,0)	51 (100,0)	50 (100,0)	202 (100,0)
Negra	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiática	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Outras	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peso (kg)					
Média	75,88	77,65	81,76	80,14	78,87
Desvio Padrão	13,43	14,47	13,92	18,11	15,14
Mediana	75,0	80,0	81,0	81,0	80,0
Mín-Máx	46-107	47-105	56-115	45-110	45-115
Altura (cm)					
Média	168,7	169,6	169,4	169,0	169,2
Desvio Padrão	8,29	8,00	7,97	9,12	8,30
Mediana	168,0	168,0	170,0	168,5	169,0
Mín-Máx	155-190	154-191	155-185	147-189	147-191
BMI (kg/m²)					
Média	26,70	27,03	28,65	27,93	27,58
Desvio Padrão	4,58	5,11	5,50	5,57	5,22
Mediana	26,03	25,83	27,78	28,09	26,61
Mín-Máx	17,1-40,3	17,3-37,2	18,9-42,6	16,8-39,8	16,8-42,6
Doente com Tumor n (%)					
Sim	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (4,0)	5 (2,5)
Não	49 (98,0)	50 (98,0)	50 (98,0)	48 (96,0)	197 (97,5)

Figura 4: Dados Demográficos dos Doentes e Outras Características Básicas por Proporção de Dose de Naloxona

Característica	Proporções de Dose									
	40 mg/Piabebo N=17(100%)	60 mg/Piabebo N=17(100%)	80 mg/Piabebo N=16(100%)	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Género n (%)										
Masculino	6 (35,3)	6 (35,3)	7 (43,8)	5 (33,3)	8 (44,4)	11 (32,4)	8 (44,4)	10 (30,3)	4 (33,3)	10 (45,5)
Feminio	11 (64,7)	11 (64,7)	9 (56,3)	10 (66,7)	10 (55,6)	23 (67,6)	10 (55,6)	23 (69,7)	8 (66,7)	12 (54,5)
Idade [anos]										
Média	51,8	52,8	56,9	59,9	55,9	56,1	58,3	57,6	57,6	55,9
Desvio Padrão	13,66	12,23	12,51	13,16	12,84	13,89	13,01	14,12	11,74	12,55
Mediana	52,0	53,0	56,5	61,0	55,5	60,0	60,5	52,0	61,0	55,0
Mín-Máx	37-84	29-75	31-80	34-78	35-72	27-76	39-80	35-86	34-73	28-77
Raça n (%)										
Caucasiana	17 (100,0)	17 (100,0)	16 (100,0)	15 (100,0)	18 (100,0)	34 (100,0)	18 (100,0)	33 (100,0)	12 (100,0)	22 (100,0)
Negra	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Asiática	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Outras	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Peso (kg)										
Média	78,24	71,82	77,69	79,27	83,50	79,24	85,06	77,79	72,75	80,91
Desvio Padrão	11,00	15,33	13,45	17,71	20,36	15,78	11,93	14,34	14,23	14,26
Mediana	80,0	70,0	75,0	78,0	85,5	80,5	82,5	78,0	69,0	82,0
Mín-Máx	60-98	46-107	57-105	53-110	45-110	50-115	66-110	47-108	50-98	56-105
Altura (cm)										
Média	168,6	164,8	172,8	165,9	169,4	170,1	169,4	167,6	170,2	172,7
Desvio Padrão	6,56	6,52	9,87	8,62	8,87	7,80	9,19	7,98	9,29	7,22
Mediana	169,0	164,0	173,0	165,0	169,5	169,5	170,0	165,0	168,0	172,0
Mín-Máx	158-178	155-176	158-190	147-178	148-182	158-189	155-182	154-185	155-186	160-191
BMI (kg/m2)										
Média	27,51	26,51	26,04	28,74	28,88	27,38	29,97	27,78	25,06	27,13
Desvio Padrão	3,64	5,77	4,18	5,94	5,96	5,19	5,83	5,41	4,36	4,73
Mediana	26,79	25,65	25,02	28,09	30,47	26,70	28,56	26,64	24,32	26,43
Mín-Máx	22,6-34,7	17,1-40,3	18,8-34,6	21,2-39,8	16,8-38,6	17,0-38,9	21,7-42,6	17,3-38,3	19,9-36,4	19,5-37,2
Doente com Tumor n (%)										
Sim	1 (5,9)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1 (5,6)	1 (2,9)	1 (5,6)	1 (3,0)	0(0,0)	0(0,0)
Não	16 (94,1)	17 (100,0)	16 (100,0)	15 (100,0)	17 (94,4)	33 (97,1)	17 (94,4)	32 (97,0)	12 (100,0)	22 (100,0)

Figura 5

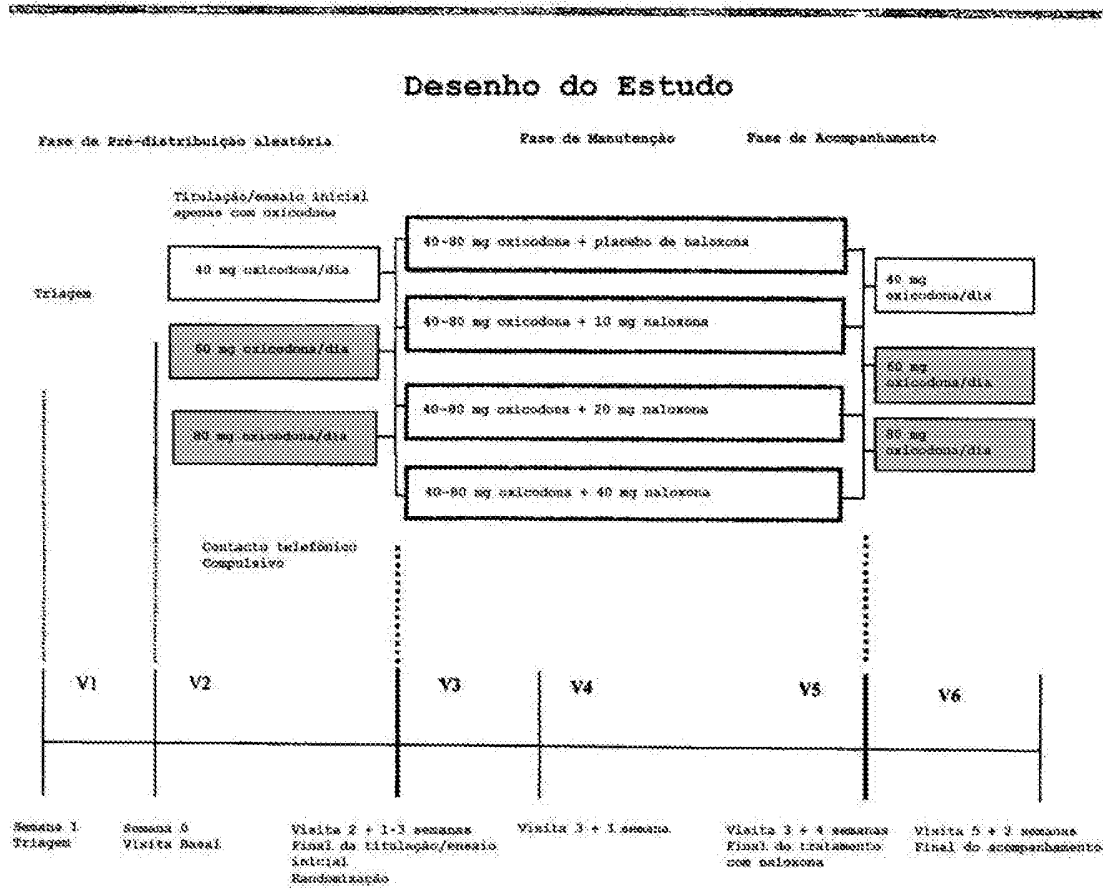


Figura 6: Função Intestinal Média em Cada Visita do Estudo por Proporção de Dose de Oxidodona/Maloxona - População ITT sem Valores Perdidos

	Proporções de Dose															
	40 mg/Placebo 60 mg/Placebo 80 mg/Placebo		1/1		1,5/1		2/1		3/1		4/1		6/1		8/1	
Média da Função Intestinal	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=15 (100%)	N=32 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)	N=22 (100%)
Visita 2 (Basal)																
N	17	17	16	15	15	17	17	32	32	17	17	32	11	11	22	22
Média	52,2	48,7	59,3	44,7	44,7	49,7	49,7	51,6	51,6	56,2	56,2	53,4	56,7	56,7	60,3	60,3
Desvio Padrão	21,66	28,79	17,93	15,42	15,42	18,2	18,2	21,54	21,54	19,20	19,20	22,57	19,94	19,94	18,51	18,51
Mediana	53,3	50,0	61,7	40,0	40,0	50,0	50,0	51,7	51,7	53,3	53,3	50,8	50,0	50,0	66,7	66,7
Min-Máx	0-83	0-93	29-83	23-77	23-77	20-83	20-83	0-87	0-87	30-93	30-93	3-100	30-100	30-100	17-87	17-87
Visita 3 (Randomização)																
N	17	17	16	15	15	17	17	32	32	17	17	32	11	11	22	22
Média	44,9	43,0	56,5	41,6	41,6	47,9	47,9	47,4	47,4	41,4	41,4	51,4	55,5	55,5	59,7	59,7
Desvio Padrão	25,77	26,35	17,70	20,03	20,03	21,90	21,90	20,19	20,19	21,28	21,28	23,36	23,86	23,86	22,16	22,16
Mediana	43,3	36,7	51,7	40,0	40,0	46,7	46,7	50,0	50,0	40,0	40,0	56,7	46,7	46,7	65,0	65,0
Min-Máx	0-100	3-87	30-83	17-90	17-90	0-87	0-87	0-87	0-87	0-80	0-80	10-100	20-100	20-100	17-100	17-100
Visita 4 (Manutenção)																
N	15	17	16	15	15	14	14	28	28	16	16	31	11	11	21	21
Média	41,4	48,3	39,6	20,7	20,7	22,3	22,3	35,4	35,4	25,2	25,2	41,6	44,8	44,8	45,7	45,7
Desvio Padrão	21,83	31,24	25,56	19,24	19,24	16,97	16,97	25,19	25,19	32,79	32,79	26,51	27,66	27,66	26,86	26,86
Mediana	43,3	50,0	45,0	20,0	20,0	20,0	20,0	33,3	33,3	11,7	11,7	40,0	43,3	43,3	40,0	40,0
Min-Máx	0-87	0-93	0-73	0-53	0-53	0-53	0-53	0-77	0-77	0-100	0-100	0-100	0-80	0-80	0-100	0-100
Visita 5 (Final da Manutenção)																
N	13	17	15	14	14	14	14	27	27	12	12	27	10	10	19	19
Média	44,6	43,6	48,2	21,9	21,9	21,8	21,8	26,7	26,7	34,7	34,7	39,0	47,8	47,8	38,6	38,6
Desvio Padrão	22,42	23,75	21,71	22,25	22,25	21,35	21,35	23,98	23,98	26,99	26,99	26,24	23,20	23,20	24,68	24,68
Mediana	43,3	40,0	53,3	20,0	20,0	16,7	16,7	23,3	23,3	31,7	31,7	33,3	51,7	51,7	33,3	33,3
Min-Máx	13-100	0-90	0-80	0-70	0-70	0-67	0-67	0-90	0-90	0-80	0-80	0-85	Out-70	Out-70	0-92	0-92
Visita 6 (Final do Acompanhamento)																
N	13	17	15	14	14	13	13	26	26	12	12	28	10	10	18	18
Média	52,1	47,4	48,2	33,2	33,2	47,3	47,3	42,6	42,6	43,9	43,9	51,0	49,3	49,3	42,9	42,9
Desvio Padrão	26,79	24,25	25,82	20,76	20,76	24,32	24,32	24,37	24,37	27,99	27,99	24,16	23,92	23,92	26,41	26,41
Mediana	50,0	50,0	50,0	35,0	35,0	46,7	46,7	43,3	43,3	41,7	41,7	50,0	50,0	50,0	45,0	45,0
Min-Máx	7-100	0-90	0-90	0-80	0-80	0-80	0-80	0-80	0-80	0-90	0-90	0-100	Out-80	Out-80	0-80	0-80

Obs.: Função Intestinal Média = média da facilidade de defecação, sensação de evacuação intestinal incompleta e classificação de obstipação durante os últimos 7 dias de acordo com a avaliação do doente.

Figura 7: Função Intestinal Média em Cada Visita do Estudo por Dose Absoluta de Naloxona - População ITT sem Valores Perdidos

Função Intestinal Média	Dose Absoluta de Naloxona		
	Placebo de Naloxona	Naloxona 10 mg	Naloxona 20 mg
	N=50 (100%)	N=49 (100%)	N=49 (100%)
Visita 2 (Basal)			
N	50	49	48
Média	53,3	55,8	47,9
Desvio Padrão	23,28	19,81	19,65
Mediana	53,3	53,3	49,2
Min-Máx	0-93	7-100	0-83
Visita 3 (Randomização)			
N	50	49	48
Média	48	52,8	46,2
Desvio Padrão	23,97	22,86	20,67
Mediana	48,3	50,0	46,7
Min-Máx	0-100	10-100	0-90
Visita 4 (Manutenção)			
N	48	47	42
Média	43,3	42,1	27,9
Desvio Padrão	26,41	25,53	22,68
Mediana	46,7	40,0	28,3
Min-Máx	0-93	0-100	0-73
Visita 5 (Final da Manutenção)			
N	45	41	40
Média	45,4	40,3	26,1
Desvio Padrão	22,28	23,09	25,08
Mediana	43,3	36,7	20,0
Min-Máx	0-100	0-92	0-9
Visita 6 (Final do Acompanhamento)			
N	45	41	39
Média	49,0	45,1	42,4
Desvio Padrão	25,01	23,72	23,19
Mediana	50,0	50,0	40,0
Min-Máx	0-100	0-80	0-80

Obs.: Função Intestinal Média = média da facilidade de defecação, sensação de evacuação intestinal incompleta e classificação de obstipação durante os últimos 7 dias de acordo com a avaliação do doente.

Figura 8: Função Intestinal Média em Cada Estudo por Dose Absoluta de Naloxona, Dada a Mesma Proporção de sem Valores Perdidos Dose de Oxycodona/Naloxona - População ITT

Função Intestinal Média	Proporção de Dose					
	4/1 10 mg naloxona N=16 (100%)	4/1 20 mg naloxona N=16 (100%)	2/1 20 mg naloxona N=16 (100%)	2/1 40 mg naloxona N=16 (100%)		
Visita 2 (Basal)						
N	16	16	16	16	16	16
Média	49,0	57,9	54,2	49,0	49,0	49,0
Desvio Padrão	20,76	24,06	18,04	24,88	24,88	24,88
Mediana	50,8	55,0	48,3	56,7	56,7	56,7
Min-Máx	7-80	3-100	33-87	0-77	0-77	0-77
Visita 3 (Randomização)						
N	16	16	16	16	16	16
Média	41,6	61,3	46,0	48,8	48,8	48,8
Desvio Padrão	19,90	22,73	20,44	20,51	20,51	20,51
Mediana	41,7	63,3	45,0	51,7	51,7	51,7
Min-Máx	10-77	10-100	8-87	0-73	0-73	0-73
Visita 4 (Manutenção)						
N	15	16	15	13	13	13
Média	35,0	47,8	29,3	42,3	42,3	42,3
Desvio Padrão	22,01	29,47	23,50	26,19	26,19	26,19
Mediana	40,0	43,3	30,0	46,7	46,7	46,7
Min-Máx	0-72	0-100	0-77	0-73	0-73	0-73
Visita 5 (Final da Manutenção)						
N	12	15	15	12	12	12
Média	36,7	40,8	19,2	36,1	36,1	36,1
Desvio Padrão	20,74	30,54	13,58	30,84	30,84	30,84
Mediana	35,0	33,3	20,0	33,3	33,3	33,3
Min-Máx	3-73	0-85	0-50	0-90	0-90	0-90
Visita 6 (Final do Acompanhamento)						
N	13	15	14	12	12	12
Média	45,0	56,2	38,1	47,8	47,8	47,8
Desvio Padrão	20,86	26,27	25,34	23,15	23,15	23,15
Mediana	50,0	50,0	36,7	55,0	55,0	55,0
Min-Máx	0-70	23-100	0-80	0-77	0-77	0-77

Obs.: Função Intestinal Média = média da facilidade de defecação, sensação de evacuação intestinal incompleta e classificação de obstipação durante os últimos 7 dias de acordo com a avaliação do doente.

Figura 9: Média da Função Intestinal: Ensaio de Diferença em relação ao Placebo - População ITT sem Valores Perdidos

Categoria	Dose Absoluta de Naloxona		
	Naloxona 10 mg vs Placebo	Naloxona 20 mg vs Placebo	Naloxona 40 mg vs Placebo
Média da Função Intestinal avaliando os últimos 7 dias na Visita 4			
N no grupo de ensaio	47	47	42
N no grupo de placebo	48	48	48
Diferença nas médias*	-1,2	-9,0	-15,4
95% CI	(-11,8, 9,4)	(-20,6, 2,5)	(-25,8, -5,0)
Valor P**	0,827	0,122	0,004
Média da Função Intestinal avaliando os últimos 7 dias na Visita 5 (final da manutenção)			
N no grupo de ensaio	41	42	40
N no grupo de placebo	45	45	45
Diferença nas médias*	-5,1	-14,1	-19,3
95% CI	(-14,9, 4,6)	(-24,4, -3,8)	(-29,5, -9,1)
Valor P**	0,296	0,008	<0,001

*Média no grupo de ensaio menos média no grupo de placebo; **ensaio-t para diferença

Figura 10:

Função Intestinal Média: Gráfico de Superfície de Resposta - População ITT sem Valores Perdidos

Função Intestinal

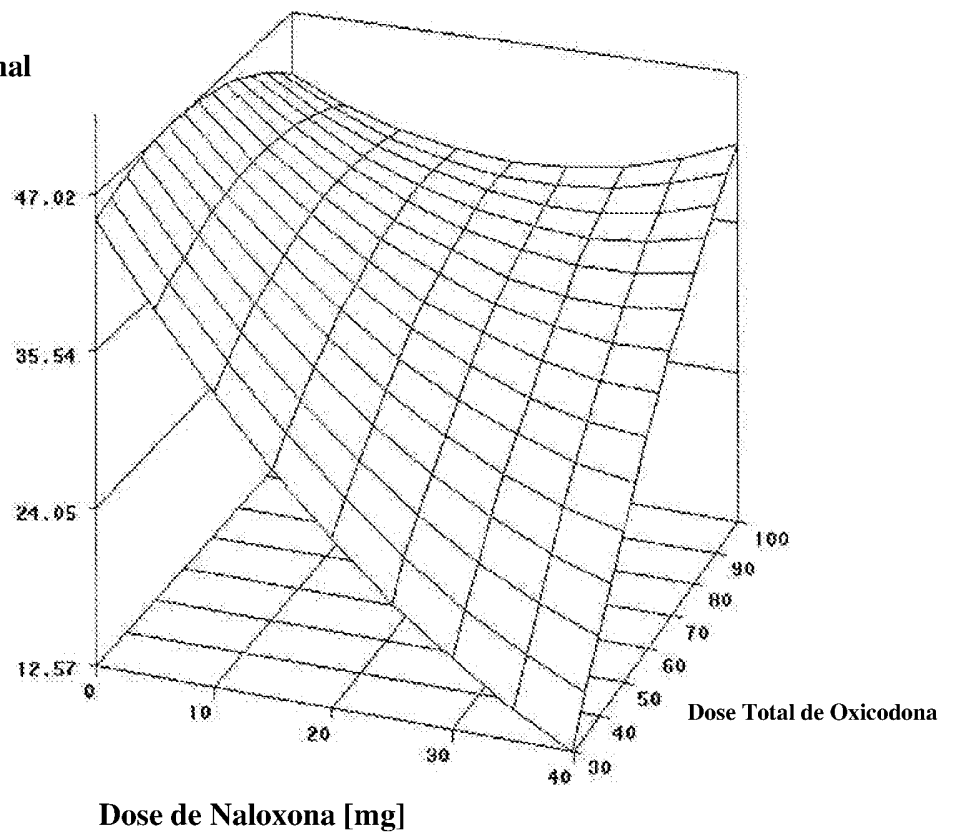
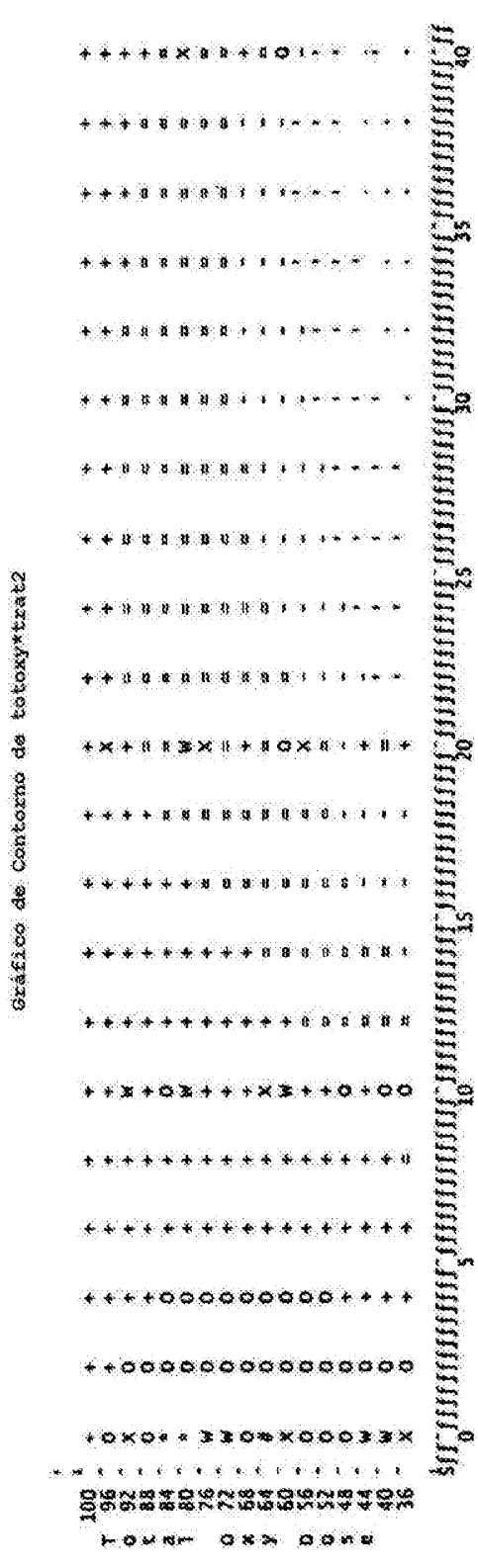


Figura 11:
 Função Intestinal Média: Gráfico de Contorno com Granulação 10 -
 População ITR sem Valores Perdidos



Simbolo	mconstip	Simbolo	mconstip	Simbolo	mconstip	Simbolo	mconstip	Simbolo	mconstip	Simbolo	mconstip
iiii	6.777 - 12.192	-----	17.607 - 23.022	+++++	28.437 - 33.851	XXXXX	39.266 - 44.681	*****	50.096 - 55.511	#####	55.511 - 60.926
	12.192 - 17.607	=====	23.022 - 28.437	00000	33.851 - 39.266	#####	44.681 - 50.096	#####	55.511 - 60.926		

NOTA: 484 obs escondida. 1 obs fora do intervalo.

Figura 12: Avaliação Global por Proporção de Dose de Oxycodona/Naloxona - População ITT sem Valores Perdidos

		Proporções de Dose									
Avaliação no Final da Fase de Manutenção (n, (%))		40 mg/Piacebo	60 mg/Piacebo	80 mg/Piacebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Eficácia (investigador)		N=17(100%)	N=17(100%)	N=16(100%)	N=15(100%)	N=17(100%)	N=32(100%)	N=17(100%)	N=32(100%)	N=11(100%)	N=22(100%)
N		14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Muito Boa		2 (11,8)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	3 (17,6)	4 (12,5)	2 (11,8)	5 (15,6)	0 (0,0)	2 (9,1)
Boa		8 (47,1)	5 (29,4)	3 (18,8)	9 (60,0)	6 (35,3)	15 (46,9)	8 (47,1)	13 (40,6)	4 (36,4)	7 (31,8)
Razoavelmente Boa		1 (5,9)	3 (17,6)	3 (18,8)	2 (13,3)	1 (5,9)	5 (15,6)	0 (0,0)	2 (6,3)	1 (9,1)	3 (13,6)
Moderada		1 (5,9)	2 (11,8)	3 (18,8)	1 (6,7)	2 (11,8)	1 (3,1)	1 (5,9)	3 (9,4)	5 (45,5)	4 (18,2)
Ligeiramente Ruim		1 (5,9)	3 (17,6)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (4,5)
Ruim		0 (0,0)	1 (5,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	1 (5,9)	5 (15,6)	0 (0,0)	2 (9,1)
Muito Ruim		1 (5,9)	1 (5,9)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eficácia (doente)											
N		14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Muito Boa		1 (5,9)	1 (5,9)	2 (12,5)	2 (13,3)	4 (23,5)	6 (18,8)	2 (11,8)	3 (9,4)	0 (0,0)	1 (4,5)
Boa		7 (41,2)	7 (41,2)	2 (12,5)	8 (53,3)	7 (41,2)	13 (40,6)	9 (52,9)	14 (43,8)	3 (27,3)	7 (31,8)
Razoavelmente Boa		1 (5,9)	2 (11,8)	3 (18,8)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (9,4)	0 (0,0)	4 (12,5)	2 (18,2)	1 (4,5)
Moderada		3 (17,6)	2 (11,8)	4 (25,0)	1 (6,7)	2 (11,8)	3 (9,4)	1 (5,9)	2 (6,3)	4 (36,4)	5 (22,7)
Ligeiramente Ruim		0 (0,0)	3 (17,6)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (6,3)	1 (9,1)	3 (13,6)
Ruim		1 (5,9)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	4 (12,5)	0 (0,0)	2 (9,1)
Muito Ruim		1 (5,9)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tolerabilidade (investigador)											
N		14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Muito Boa		2 (11,8)	5 (29,4)	2 (12,5)	3 (20,0)	4 (23,5)	9 (28,1)	4 (23,5)	5 (15,6)	1 (9,1)	5 (22,7)
Boa		10 (58,8)	6 (35,3)	11 (68,8)	10 (66,7)	7 (41,2)	13 (40,6)	7 (41,2)	17 (53,1)	6 (54,5)	12 (54,5)
Razoavelmente Boa		1 (5,9)	1 (5,9)	2 (12,5)	1 (6,7)	2 (11,8)	5 (15,6)	1 (5,9)	4 (12,5)	3 (27,3)	0 (0,0)
Moderada		1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (4,5)
Ligeiramente Ruim		0 (0,0)	3 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)
Ruim		0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muito Ruim		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tolerabilidade (doente)											
N		14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (93,3)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Muito Boa		1 (5,9)	4 (23,5)	2 (12,5)	2 (13,3)	3 (17,6)	7 (21,9)	3 (17,6)	5 (15,6)	1 (9,1)	5 (22,7)
Boa		10 (58,8)	7 (41,2)	9 (56,3)	10 (66,7)	8 (47,1)	15 (46,9)	8 (47,1)	17 (53,1)	6 (54,5)	12 (54,5)
Razoavelmente Boa		1 (5,9)	2 (11,8)	2 (12,5)	2 (13,3)	1 (5,9)	3 (9,4)	1 (5,9)	3 (9,4)	3 (27,3)	0 (0,0)
Moderada		1 (5,9)	1 (5,9)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (11,8)	2 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	1 (4,5)
Ligeiramente Ruim		0 (0,0)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	1 (4,5)
Ruim		1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muito Ruim		0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Figura 12 (continuação): Avaliação Global por Proporção de Dose de Oxycodona/Naloxona - População ITT sem Valores Perdidos

Avaliação no Final da Fase de Manutenção (n, %)		Proporções de Dose							
		40 mg/Piacebo 60 mg/Piacebo 80 mg/Piacebo	1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1
Preferência referente à eficácia (investigador)		N=17(100%)	N=16(100%)	N=17(100%)	N=32(100%)	N=17(100%)	N=32(100%)	N=11(100%)	N=22(100%)
N	14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Fase de Titulação	4 (23,5)	7 (41,2)	6 (37,5)	2 (13,3)	5 (29,4)	4 (12,5)	5 (29,4)	10 (31,3)	1 (9,1)
Fase de Manutenção	5 (29,4)	5 (29,4)	4 (25,0)	10 (66,7)	7 (41,2)	13 (40,6)	5 (29,4)	12 (37,5)	4 (36,4)
Sem preferência	5 (29,4)	5 (29,4)	5 (31,3)	2 (13,3)	2 (11,8)	10 (31,3)	2 (11,8)	7 (21,9)	5 (45,5)
Preferência referente à eficácia (doente)									
N	14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Fase de Titulação	4 (23,5)	8 (47,1)	5 (31,3)	1 (6,7)	5 (29,4)	4 (12,5)	5 (29,4)	9 (28,1)	1 (9,1)
Fase de Manutenção	6 (35,3)	5 (29,4)	5 (31,3)	10 (66,7)	7 (41,2)	14 (43,8)	6 (35,3)	13 (40,6)	4 (36,4)
Sem preferência	4 (23,5)	4 (23,5)	5 (31,3)	3 (20,0)	2 (11,8)	9 (28,1)	1 (5,9)	7 (21,9)	5 (45,5)
Preferência referente à tolerabilidade (investigador)									
N	14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Fase de Titulação	4 (23,5)	7 (41,2)	4 (25,0)	0 (0,0)	5 (29,4)	4 (12,5)	2 (11,8)	9 (28,1)	1 (9,1)
Fase de Manutenção	5 (29,4)	5 (29,4)	6 (37,5)	12 (80,0)	7 (41,2)	15 (46,9)	8 (47,1)	13 (40,6)	5 (45,5)
Sem preferência	5 (29,4)	5 (29,4)	5 (31,3)	2 (13,3)	2 (11,8)	8 (25,0)	2 (11,8)	7 (21,9)	4 (36,4)
Preferência referente à tolerabilidade (doente)									
N	14 (82,4)	17 (100)	15 (93,8)	14 (82,4)	27 (84,4)	12 (70,6)	29 (90,6)	10 (90,9)	19 (86,4)
Fase de Titulação	4 (23,5)	7 (41,2)	4 (25,0)	0 (0,0)	5 (29,4)	4 (12,5)	2 (11,8)	8 (25,0)	1 (9,1)
Fase de Manutenção	5 (29,4)	5 (29,4)	6 (37,5)	11 (73,3)	7 (41,2)	15 (46,9)	9 (52,9)	15 (46,9)	5 (45,5)
Sem preferência	5 (29,4)	5 (29,4)	5 (31,3)	3 (20,0)	2 (11,8)	8 (25,0)	1 (5,9)	6 (18,8)	4 (36,4)

Figura 13: Avaliação Global por Dose Absoluta de Naloxona - População ITT sem Valores Perdidos

Avaliação no Final da Fase de Manutenção (n, (%))	Dose Absoluta de Naloxona							
	Placebo de Naloxona		Naloxona 10 mg		Naloxona 20 mg		Naloxona 40 mg	
	N=50 (100%)	N=49 (100%)	N=49 (100%)	N=49 (100%)	N=49 (100%)	N=48 (100%)		
Eficácia (investigador)								
N	46 (92,0)	42 (85,7)	42 (85,7)	43 (87,8)	40 (83,3)			
Muito Boa	6 (12,0)	5 (10,2)	5 (10,2)	6 (12,2)	7 (14,6)			
Boa	16 (32,0)	18 (36,7)	18 (36,7)	23 (46,9)	21 (43,8)			
Razoavelmente Boa	7 (14,0)	6 (12,2)	6 (12,2)	3 (6,1)	5 (10,4)			
Moderada	6 (12,0)	10 (20,4)	4 (8,2)	4 (8,2)	3 (6,3)			
Ligeiramente Ruim	5 (10,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	2 (4,2)			
Ruim	3 (6,0)	2 (4,1)	2 (4,1)	6 (12,2)	1 (2,1)			
Muito Ruim	3 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)			
Eficácia (doente)								
N	46 (92,0)	42 (85,7)	42 (85,7)	43 (87,8)	40 (83,3)			
Muito Boa	4 (8,0)	3 (6,1)	3 (6,1)	5 (10,2)	10 (20,8)			
Boa	16 (32,0)	18 (36,7)	18 (36,7)	24 (49,0)	19 (39,6)			
Razoavelmente Boa	6 (12,0)	5 (10,2)	5 (10,2)	4 (8,2)	4 (8,3)			
Moderada	9 (18,0)	10 (20,4)	4 (8,2)	4 (8,2)	4 (8,3)			
Ligeiramente Ruim	4 (8,0)	4 (8,2)	2 (4,1)	2 (4,1)	1 (2,1)			
Ruim	4 (8,0)	2 (4,1)	2 (4,1)	4 (8,2)	1 (2,1)			
Muito Ruim	3 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)			
Tolerabilidade (investigador)								
N	46 (92,0)	42 (85,7)	42 (85,7)	43 (87,8)	40 (83,3)			
Muito Boa	9 (18,0)	8 (16,3)	8 (16,3)	13 (26,5)	10 (20,8)			
Boa	27 (54,0)	27 (55,1)	27 (55,1)	21 (42,9)	24 (50,0)			
Razoavelmente Boa	4 (8,0)	5 (10,2)	5 (10,2)	6 (12,2)	5 (10,4)			
Moderada	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,1)			
Ligeiramente Ruim	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Ruim	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,1)	0 (0,0)			
Muito Ruim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Tolerabilidade (doente)								
N	46 (92,0)	42 (85,7)	42 (85,7)	43 (87,8)	40 (83,3)			
Muito Boa	7 (14,0)	9 (18,4)	9 (18,4)	9 (18,4)	8 (16,7)			
Boa	26 (52,0)	26 (53,1)	26 (53,1)	25 (51,0)	25 (52,1)			
Razoavelmente Boa	5 (10,0)	5 (10,2)	3 (6,1)	3 (6,1)	5 (10,4)			
Moderada	4 (8,0)	1 (2,0)	4 (8,2)	4 (8,2)	2 (4,2)			
Ligeiramente Ruim	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)			
Ruim	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
Muito Ruim	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)			

Figura 13 (continuação): Avaliação Global por Dose Absoluta de Naloxona - População ITT sem Valores Perdidos

Avaliação no Final da Fase de Manutenção (n, (%))	Dose Absoluta de Naloxona			
	Placebo de Naloxona N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)	Naloxona 40 mg N=48 (100%)
Preferência referente à eficácia (investigador)				
N	46 (92,0)	42 (85,7)	43 (87,8)	40 (83,3)
Fase de Titulação	17 (34,0)	11 (22,4)	15 (30,6)	9 (18,8)
Fase de Manutenção	14 (28,0)	19 (38,8)	16 (32,7)	23 (47,9)
Sem preferência	15 (30,0)	12 (24,5)	12 (24,5)	8 (16,7)
Preferência referente à eficácia (doente)				
N	46 (92,0)	42 (85,7)	43 (87,8)	40 (83,3)
Fase de Titulação	17 (34,0)	12 (24,5)	14 (28,6)	8 (16,7)
Fase de Manutenção	16 (32,0)	19 (38,8)	19 (38,8)	23 (47,9)
Sem preferência	13 (26,0)	11 (22,4)	10 (20,4)	9 (18,8)
Preferência referente à tolerabilidade (investigador)				
N	46 (92,0)	42 (85,7)	43 (87,8)	40 (83,3)
Fase de Titulação	15 (30,0)	8 (16,3)	10 (20,4)	8 (16,7)
Fase de Manutenção	16 (32,0)	22 (44,9)	24 (49,0)	24 (50,0)
Sem preferência	15 (30,0)	12 (24,5)	9 (18,4)	8 (16,7)
Preferência referente à tolerabilidade (doente)				
N	46 (92,0)	42 (85,7)	43 (87,8)	40 (83,3)
Fase de Titulação	15 (30,0)	8 (16,3)	9 (18,4)	8 (16,7)
Fase de Manutenção	16 (32,0)	23 (46,9)	26 (53,1)	23 (47,9)
Sem preferência	15 (30,0)	11 (22,4)	8 (16,3)	9 (18,8)

Figura 15

Avaliação Global - Preferência dos doentes referente à eficácia, frequências relativas por dose absoluta de naloxona (ITT)

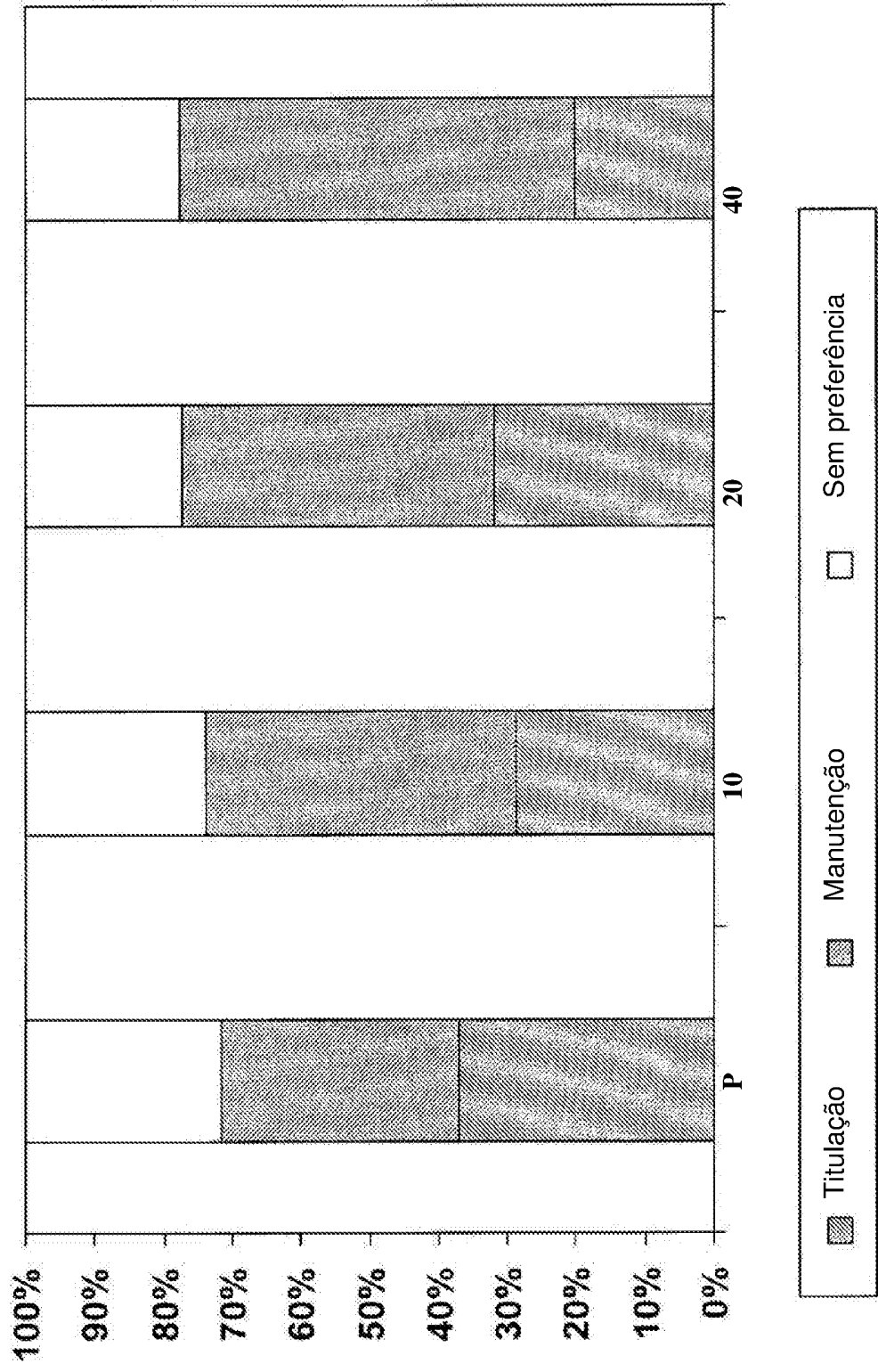


Figura 16: Ingestão de Laxante em Cada Visita do Estudo por Proporção de Dose de Oxidodona e Naloxona - População ITT sem Valores Perdidos

	Proporções de Dose									
	40 mg/Placebo 60 mg/Placebo 80 mg/Placebo		1/1	1,5/1	2/1	3/1	4/1	6/1	8/1	
Número de dias com ingestão de laxante	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)
Visita 3 (Randomização) *										
N (n ^t)	17 (15)	15 (16)	14 (14)	12 (14)	16 (16)	31 (31)	16 (15)	29 (30)	8 (11,)	20 (19)
Média	4,5	4,8	4,6	5,3	5,0	5,2	4,7	4,8	6,3	4,1
Desvio Padrão	3,12	2,54	2,79	2,99	2,88	2,68	2,85	3,10	1,75	3,21
Mediana	6,0	6,0	6,0	7,0	7,0	7,0	6,0	7,0	7,0	5,5
Min-Máx	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	2-7	0-7
Visita 4 (Manutenção) *										
N (n ^t)	15 (8)	16 (13)	15 (10)	15 (9)	14 (6)	26 (16)	16 (4)	31 (21)	9 (9)	20 (12)
Média	1,8	2,3	2,3	2,3	1,3	1,9	1,0	2,6	3,2	1,3
Desvio Padrão	2,76	2,46	2,79	2,71	2,05	2,58	2,07	2,74	2,39	1,89
Mediana	0,0	1,0	1,0	1,0	0,0	0,0	0,0	2,0	4,0	0,5
Min-Máx	0-7	0-6	0-7	0-7	0-6	0-7	0-6	0-7	0-6	0-6
Visita 5 (Final da Manutenção) *										
N (n ^t)	14 (10)	15 (13)	14 (12)	12 (8)	13 (5)	26 (13)	10 (4)	26 (17)	7 (8)	19 (10)
Média	3,9	3,8	4,1	1,8	1,2	1,9	1,0	3,3	3,1	1,7
Desvio Padrão	3,30	3,55	3,52	3,17	2,61	3,15	2,31	3,53	3,63	2,94
Mediana	5,0	7,0	7,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,0	0,0
Min-Máx	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7
Visita 6 (Final do Acompanhamento) *										
N (n ^t)	13 (10)	15 (14)	14 (13)	12 (11)	11 (11)	24 (21)	11 (8)	24 (19)	6 (8)	13 (14)
Média	3,8	4,0	4,5	2,8	3,4	4,0	2,3	4,1	3,5	3,9
Desvio Padrão	3,63	3,09	3,35	3,38	3,50	3,38	3,10	3,53	3,83	3,50
Mediana	7,0	5,0	7,0	0,5	1,0	7,0	1,0	7,0	3,5	7,0
Min-Máx	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7	0-7
Fase de Manutenção Inteira**										
N (n ^t)	15 (12)	16 (15)	16 (14)	15 (10)	15 (9)	26 (24)	16 (9)	32 (25)	9 (9)	21 (17)
Média	42,9	44,8	51,2	33,4	21,7	31,1	20,4	43,8	44,2	25,1
Desvio Padrão	44,60	43,84	42,37	42,87	39,71	41,47	39,80	42,57	43,13	33,54
Mediana	25,0	31,3	60,7	15,8	0,0	7,0	0,0	24,6	39,3	7,7
Min-Máx	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100

*Número de dias com ingestão de laxante durante os últimos 7 dias de acordo com o diário do doente; ** Percentagem de dias com ingestão de laxante durante a fase de manutenção de acordo com o diário do doente n^t Número de doentes recebendo laxantes

Figura 17: Ingestão de Laxante em Cada Visita do Estudo por Dose Absoluta de Naloxona - População ITT sem Valores Perdidos

Número de dias com ingestão de laxante	Dose Absoluta de Naloxona			
	Placebo de Naloxona N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)	Naloxona 40 mg N=48 (100%)
Visita 3 (Randomização)*				
N (n ^t)	46 (45)	44 (44)	45 (47)	43 (45)
Média	4,6	4,7	4,8	5,3
Desvio Padrão	2,78	2,99	2,91	2,73
Mediana	6,0	7,0	7,0	7,0
Mín-Máx	0-7	0-7	0-7	0-7
Visita 4 (Manutenção)*				
N (n ^t)	46 (31)	44 (31)	47 (24)	40 (22)
Média	2,1	2,2	1,8	1,8
Desvio Padrão	2,62	2,46	2,52	2,42
Mediana	1,0	1,0	0,0	0,0
Mín-Máx	0-7	0-7	0-7	0-7
Visita 5 (Final da Manutenção)*				
N (n ^t)	43 (35)	37 (26)	40 (18)	36 (21)
Média	3,9	2,6	2,0	1,6
Desvio Padrão	3,38	3,34	3,14	2,93
Mediana	7,0	0,0	0,0	0,0
Mín-Máx	0-7	0-7	0-7	0-7
Visita 6 (Final do Acompanhamento)*				
N (n ^t)	42 (37)	32 (29)	36 (31)	33 (32)
Média	4,1	3,6	3,9	3,3
Desvio Padrão	3,28	3,51	3,37	3,38
Mediana	6,5	4,5	7,0	1,0
Mín-Máx	0-7	0-7	0-7	0-7
Fase de Manutenção Inteira**				
N (n ^t)	47 (41)	46 (38)	47 (35)	41 (30)
Média	46,4	36,5	31,3	27,8
Desvio Padrão	42,78	39,50	41,38	41,25
Mediana	37,5	15,8	7,1	3,6
Mín-Máx	0-100	0-100	0-100	0-100

*Número de dias com ingestão de laxante durante os últimos 7 dias de acordo com o diário do doente;

** Percentagem de dias com ingestão de laxante durante a fase de manutenção de acordo com o diário do doente

n^t Número de doentes recebendo laxantes

Figura 18: Resumo Geral de Eventos Adversos Durante a Fase de Manutenção por Proporção de dose de Oxycodona/Naloxona - População de Segurança

Categoria	Proporções de Dose																				
	40 mg/Placebo 60 mg/Placebo 80 mg/Placebo		1/1		1,5/1		2/1		3/1		4/1		6/1		8/1						
	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E	N	E					
Eventos Adversos	21	8	54	15	36	9	26	8	61	16	84	19	57	11	73	22	18	9	69	17	
	(47,1)		(88,2)		(56,3)		(53,3)		(88,9)		(88,9)		(55,9)		(61,1)		(66,7)		(75,0)		(77,3)
Causalidade Relacionada#	12	6	33	11	29	8	23	7	44	12	70	19	40	8	60	18	14	6	51	13	
	(35,3)		(64,7)		(50,0)		(46,7)		(66,7)		(66,7)		(55,9)		(44,4)		(54,5)		(50,0)		(59,1)
Conduzindo à descontinuação do medicamento do estudo	0	0	0	0	1	1	3	1	14	4	15	5	27	5	2	2	1	1	10	2	
	(0,0)		(0,0)		(6,3)		(6,7)		(22,2)		(14,7)		(27,8)		(6,1)		(8,3)		(9,1)		(9,1)
Eventos Adversos Graves	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	
	(0,0)		(0,0)		(6,3)		(0,0)		(11,1)		(2,9)		(5,6)		(3,0)		(8,3)		(4,5)		(4,5)
Causalidade Relacionada#	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	1	
	(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(5,6)		(2,9)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(4,5)		(4,5)
Conduzindo à descontinuação do medicamento do estudo	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	
	(0,0)		(0,0)		(6,3)		(0,0)		(11,1)		(2,9)		(5,6)		(3,0)		(8,3)		(4,5)		(4,5)
Mortes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)		(0,0)

E = Número de eventos

= Eventos adversos relacionados incluem todos os eventos listados com um relacionamento definido, provável, possível ou desconhecido/não encontrado ao medicamento do estudo.

Figura 19: Resumo Geral de Eventos Adversos Durante a Fase de Manutenção por Dose Absoluta de Naloxona - População de Segurança

Categoria	Dose Absoluta de Naloxona											
	Placebo de Naloxona		Naloxona 10 mg		Naloxona 20 mg		Naloxona 40 mg		Naloxona 20 mg		Naloxona 40 mg	
	N=50 (100%)	N (%)	N=51 (100%)	N (%)	N=51 (100%)	N (%)	N=50 (100%)	N (%)	N=51 (100%)	N (%)	N=50 (100%)	N (%)
Eventos Adversos	111	32 (64,0)	119	35 (68,6)	129	32 (62,7)	140	35 (70,0)	129	32 (62,7)	140	35 (70,0)
Causalidade Relacionada#	74	25 (50,0)	93	26 (51,0)	100	27 (52,9)	109	30 (60,0)	100	27 (52,9)	109	30 (60,0)
Conduzindo à descontinuação do medicamento do estudo	1	1 (2,0)	13	5 (9,8)	29	6 (11,8)	30	9 (18,0)	29	6 (11,8)	30	9 (18,0)
Eventos Adversos Graves	1	1 (2,0)	5	3 (5,9)	1	1 (2,0)	3	3 (6,0)	1	1 (2,0)	3	3 (6,0)
Causalidade Relacionada#	0	0 (0,0)	3	1 (2,0)	0	0 (0,0)	2	2 (4,0)	0	0 (0,0)	2	2 (4,0)
Conduzindo à descontinuação do medicamento do estudo	1	1 (2,0)	5	3 (5,9)	1	1 (2,0)	3	3 (6,0)	1	1 (2,0)	3	3 (6,0)
Mortes	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

E = Número de eventos

= Eventos adversos relacionados incluem todos os eventos listados com um relacionamento definido, provável, possível ou desconhecido/não encontrado ao medicamento do estudo.

Figura 20: Eventos Adversos Durante a Fase de Manutenção por Proporção de Dose de Oxycodona/Naloxona (Relatada por ≥ 20% dos Doentes) e Classe de Órgão do Sistema - População de Segurança

Classe de Órgão do Sistema	Proporções de Dose															
	40 mg/Placebo 60 mg/Placebo 80 mg/Placebo		1/1		1,5/1		2/1		3/1		4/1		6/1		8/1	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Distúrbios Gastrointestinais	5 (29,4)	10 (58,8)	4 (25,0)	7 (46,7)	11 (61,1)	16 (47,1)	8 (44,4)	16 (48,5)	6 (50,0)	9 (40,9)						
Distúrbios da pele e Tecido Subcutâneo	4 (23,5)	6 (35,3)	6 (37,5)	4 (26,7)	8 (44,4)	8 (23,5)	8 (44,4)	9 (27,3)	1 (8,3)	11 (50,0)						
Distúrbios do Sistema Nervoso	3 (17,6)	8 (47,1)	6 (37,5)	1 (6,7)	8 (44,4)	9 (26,5)	5 (27,8)	5 (15,2)	1 (8,3)	5 (22,7)						
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo	3 (17,6)	3 (17,6)	1 (6,3)	3 (20,0)	3 (16,7)	7 (20,6)	4 (22,2)	9 (27,3)	2 (16,7)	5 (22,7)						
Distúrbios Psiquiátricos	3 (17,6)	5 (29,4)	3 (18,8)	2 (13,3)	4 (22,2)	6 (17,6)	4 (22,2)	6 (18,2)	2 (16,7)	5 (22,7)						
Distúrbios da Audição e Labirinto	0 (0,0)	6 (35,3)	2 (12,5)	1 (6,7)	3 (16,7)	4 (11,8)	2 (22,2)	2 (6,1)	1 (8,3)	3 (13,6)						

Figura 21: Eventos Adversos Durante a Fase de Manutenção por Dose Absoluta de Naloxona (Relatada por $\geq 10\%$ dos Doentes) e Classe de Órgão do Sistema - População de Segurança

Classe de Órgão do Sistema	Dose Absoluta de Naloxona							
	Placebo de Naloxona		Naloxona 10 mg		Naloxona 20 mg		Naloxona 40 mg	
	N=50 (100%)	N=51 (100%)	N=51 (100%)	N=51 (100%)	N=51 (100%)	N=50 (100%)	N=50 (100%)	
E	(%)	E	(%)	E	(%)	E	(%)	
Distúrbios Gastrointestinais	19	(38,0)	22	(43,1)	24	(47,1)	27	(54,0)
Distúrbios da pele e Tecido Subcutâneo	16	(32,0)	17	(33,3)	16	(31,4)	16	(32,0)
Distúrbios do Sistema Nervoso	17	(34,0)	9	(17,6)	11	(21,6)	14	(28,0)
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo	7	(14,0)	8	(15,7)	13	(25,5)	12	(24,0)
Distúrbios Psiquiátricos	11	(22,0)	10	(19,6)	8	(15,7)	11	(22,0)
Distúrbios da Audição e Labirinto	8	(16,0)	6	(11,8)	4	(7,8)	6	(12,0)
Distúrbios Gerais e Condições no local da administração	0	(0,0)	5	(9,8)	4	(7,8)	5	(10,0)

Figura 22. Concentração Plasmática Média - Curvas de Tempo para Oxidodona no Tempo por Tratamento - População de Análise Completa para Farmacocinética.

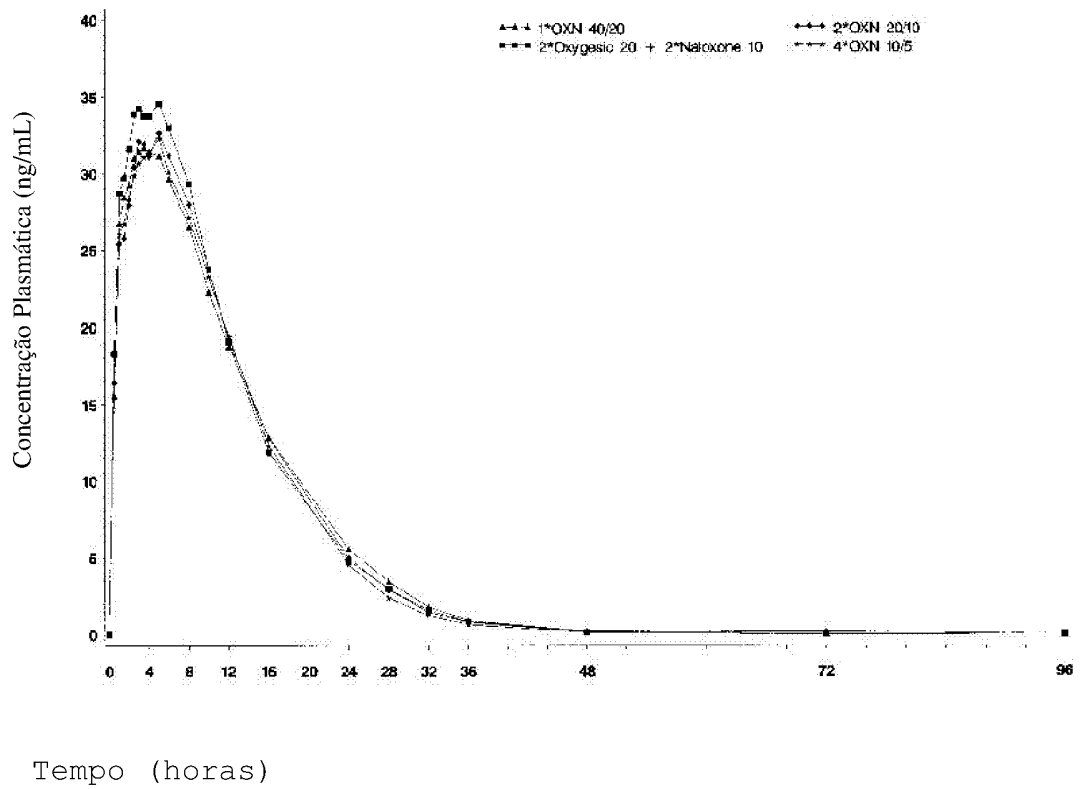


Figura 23. Concentração Plasmática Média - Curvas de Tempo para Naloxona-3-Glicurônido no Tempo por Tratamento - População de Análise Completa para Farmacocinética.

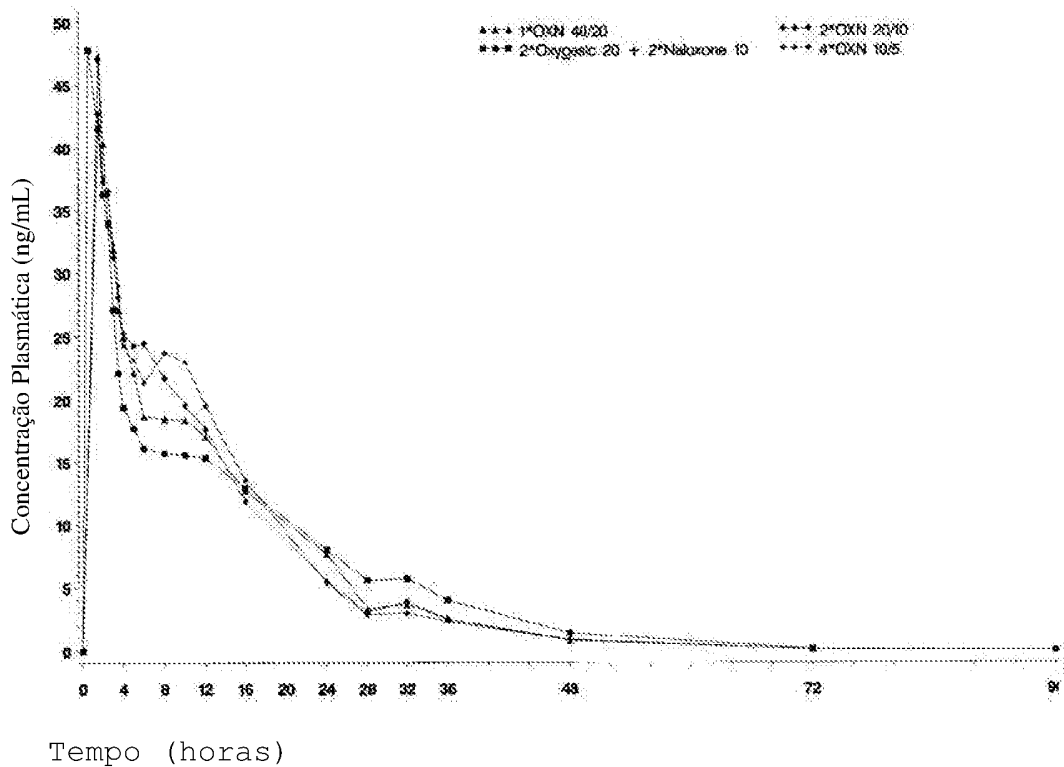


Figura 24. Concentração Plasmática Média - Curvas de Tempo para Naloxona no Tempo por Tratamento - População de Análise Completa para Farmacocinética.

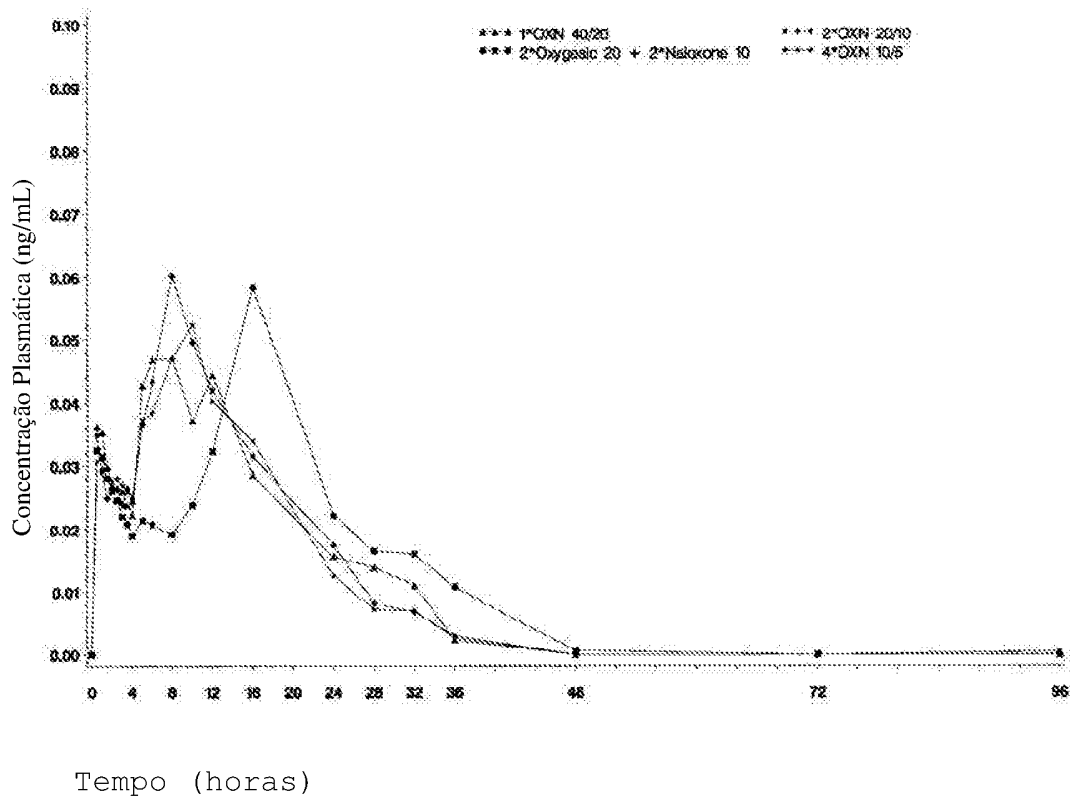


Figura 25. Concentração Plasmática Média - Curvas de Tempo para Noroxicodona no Tempo por Tratamento - População de Análise Completa para Farmacocinética.

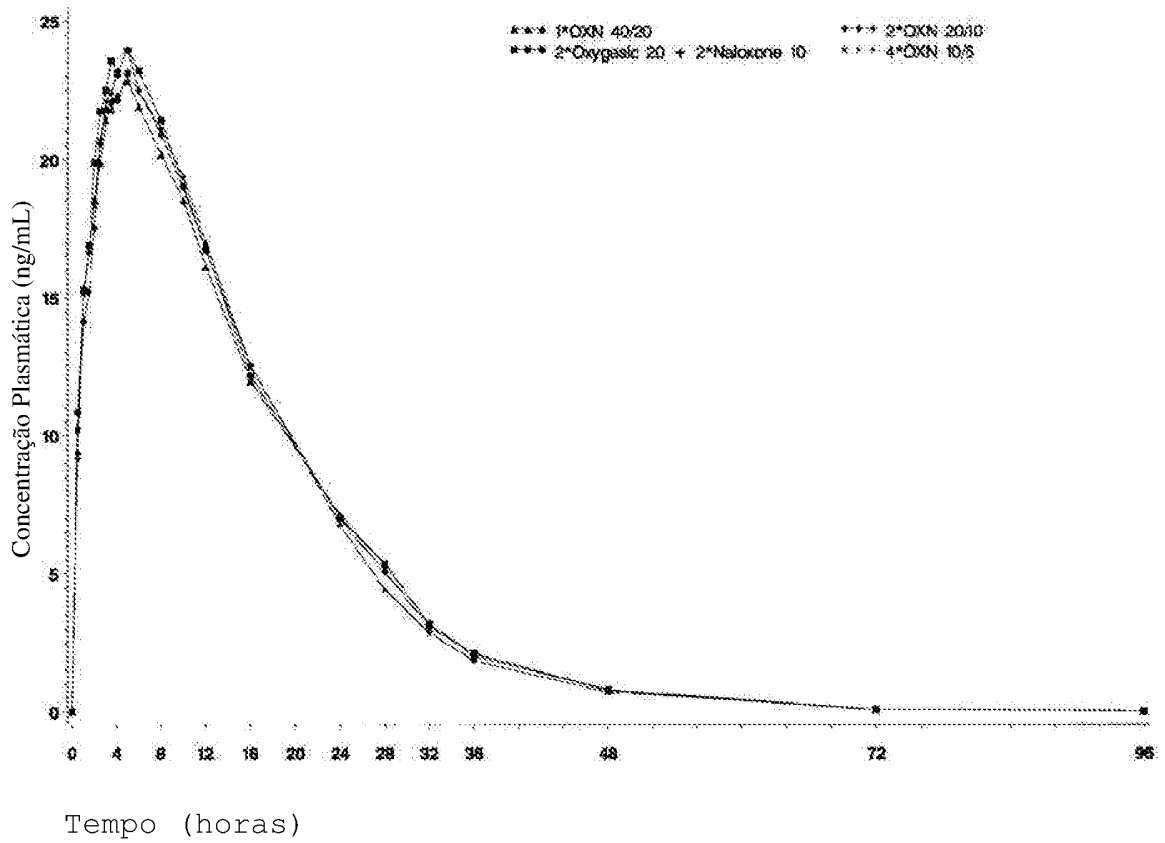


Figura 26. Concentração Plasmática Média - Curvas de Tempo para Oximorfona no Tempo por Tratamento - População de Análise Completa para Farmacocinética.

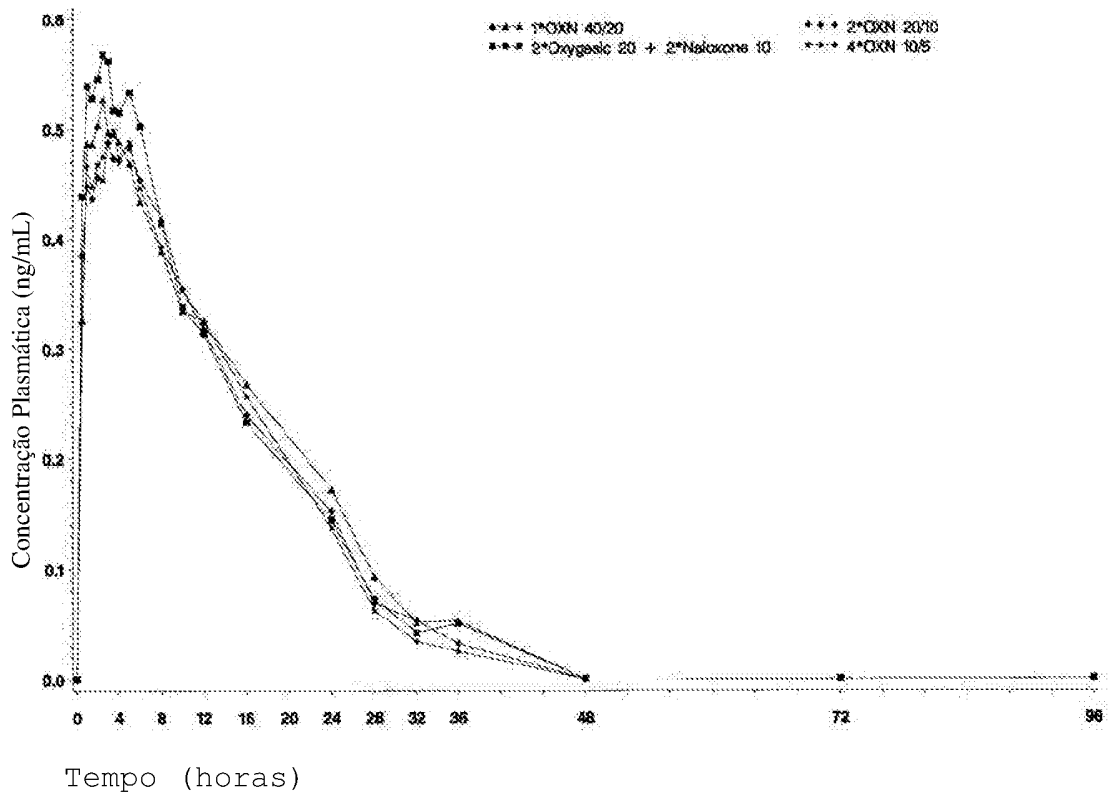


Figura 27. Concentração Plasmática Média - Curvas de Tempo para Noroximorfona no Tempo por Tratamento - População de Análise Completa para Farmacocinética.

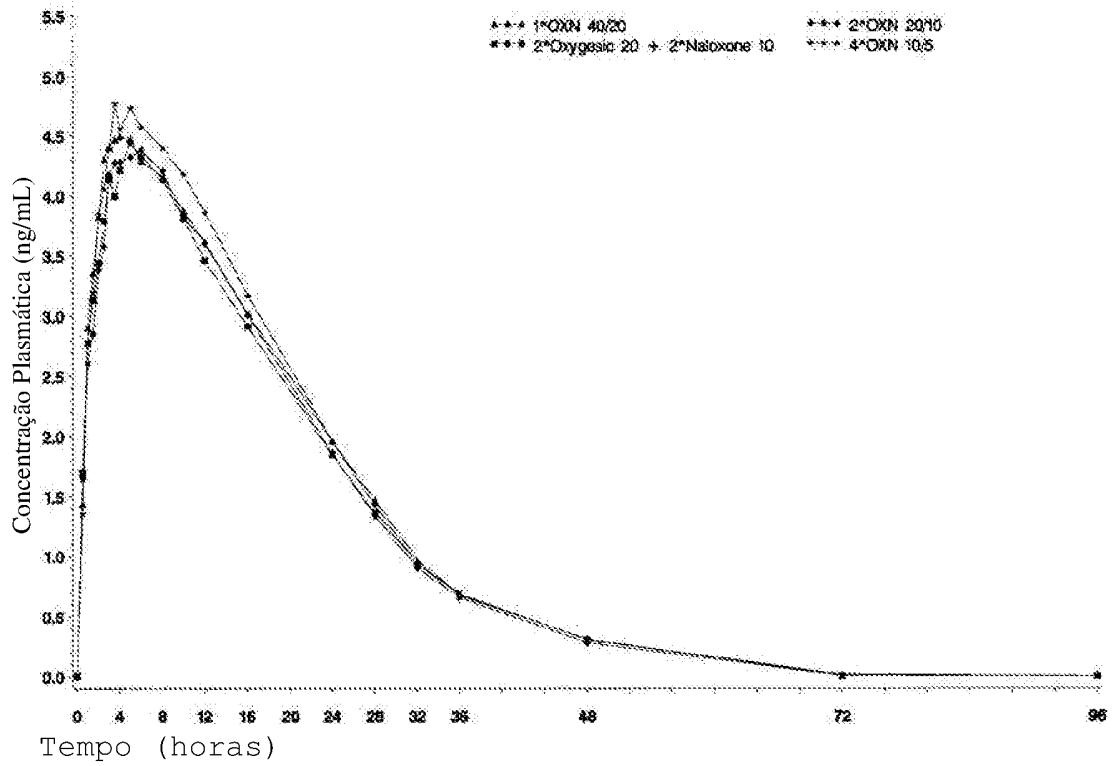
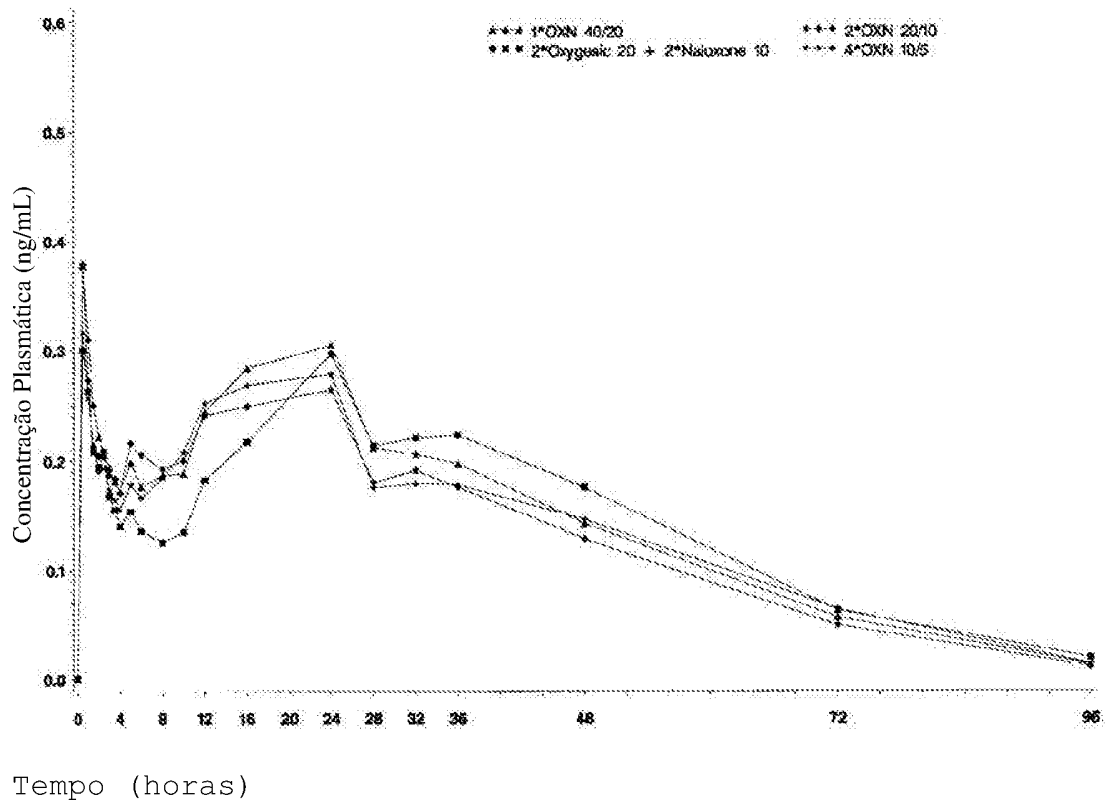
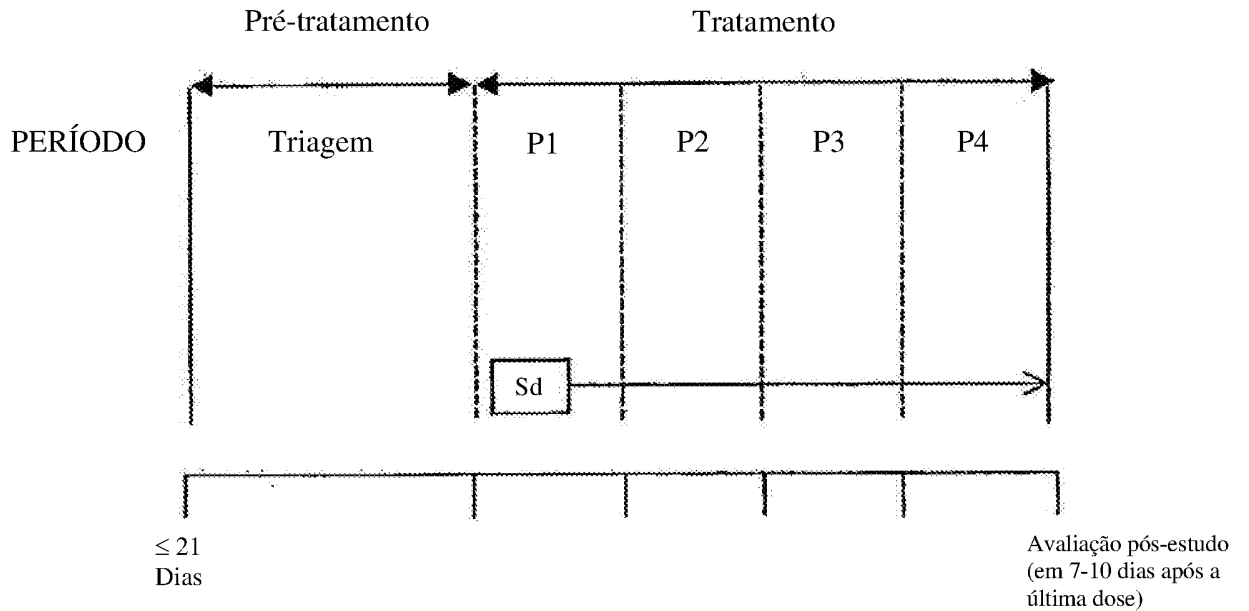


Figura 28. Concentração Plasmática Média - Curvas de Tempo para 6-β-Naloxol no Tempo por Tratamento - População de Análise Completa para Farmacocinética.



Desenho do Estudo

FASE

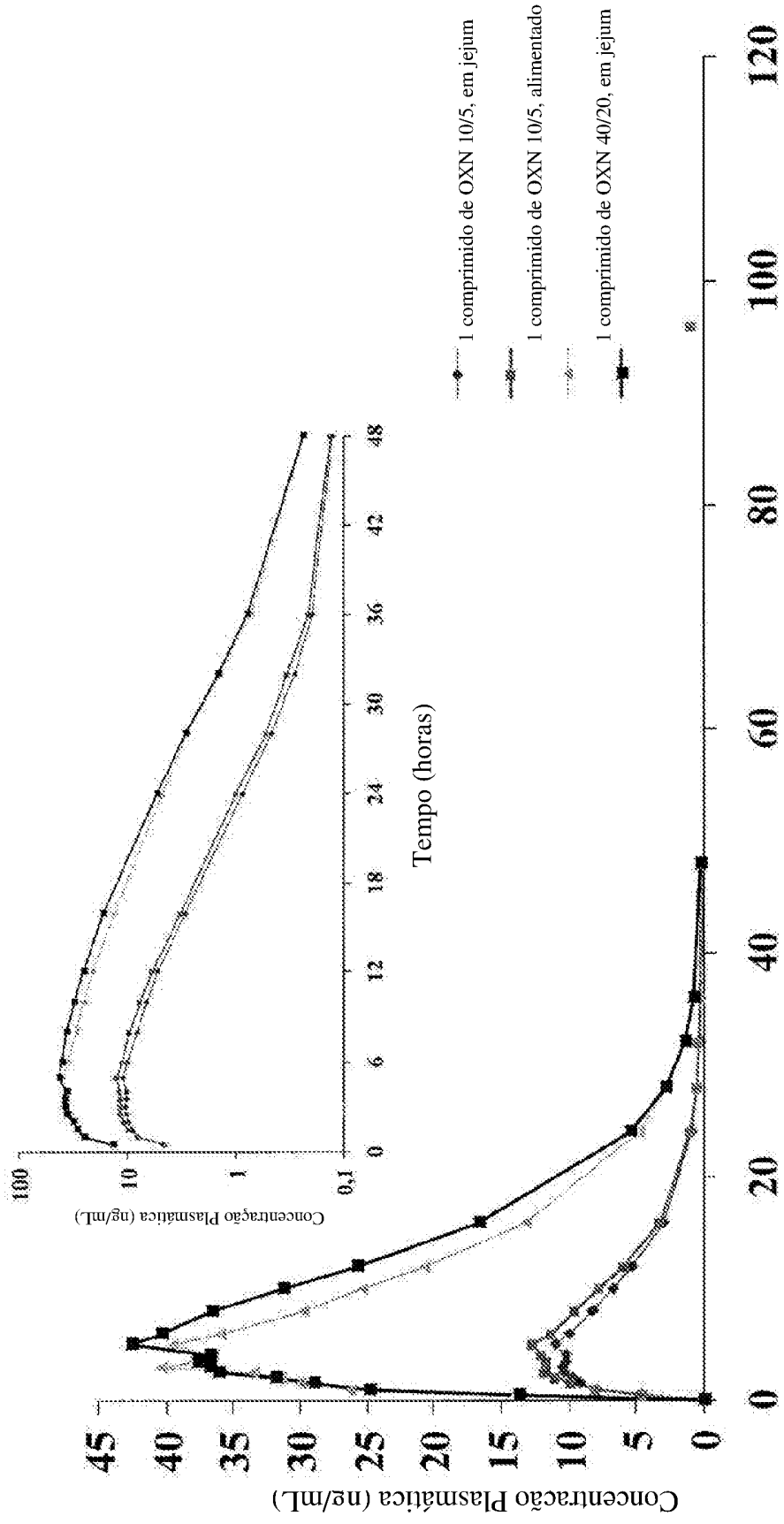


Sd = Fármaco em estudo de acordo com RAS

P1-P4 = Períodos de estudo 1-4 cada um com dose única da fármaco em estudo de acordo com RAS, seguido por pelo menos um período de adaptação entre doses (somente períodos 1-3).

Figura 29

Fig. 30: Perfis plasmáticos médios da oxícodona.



Tempo (horas)

Fig. 31: Perfis plasmáticos médios da naloxona-3-glicurônido.

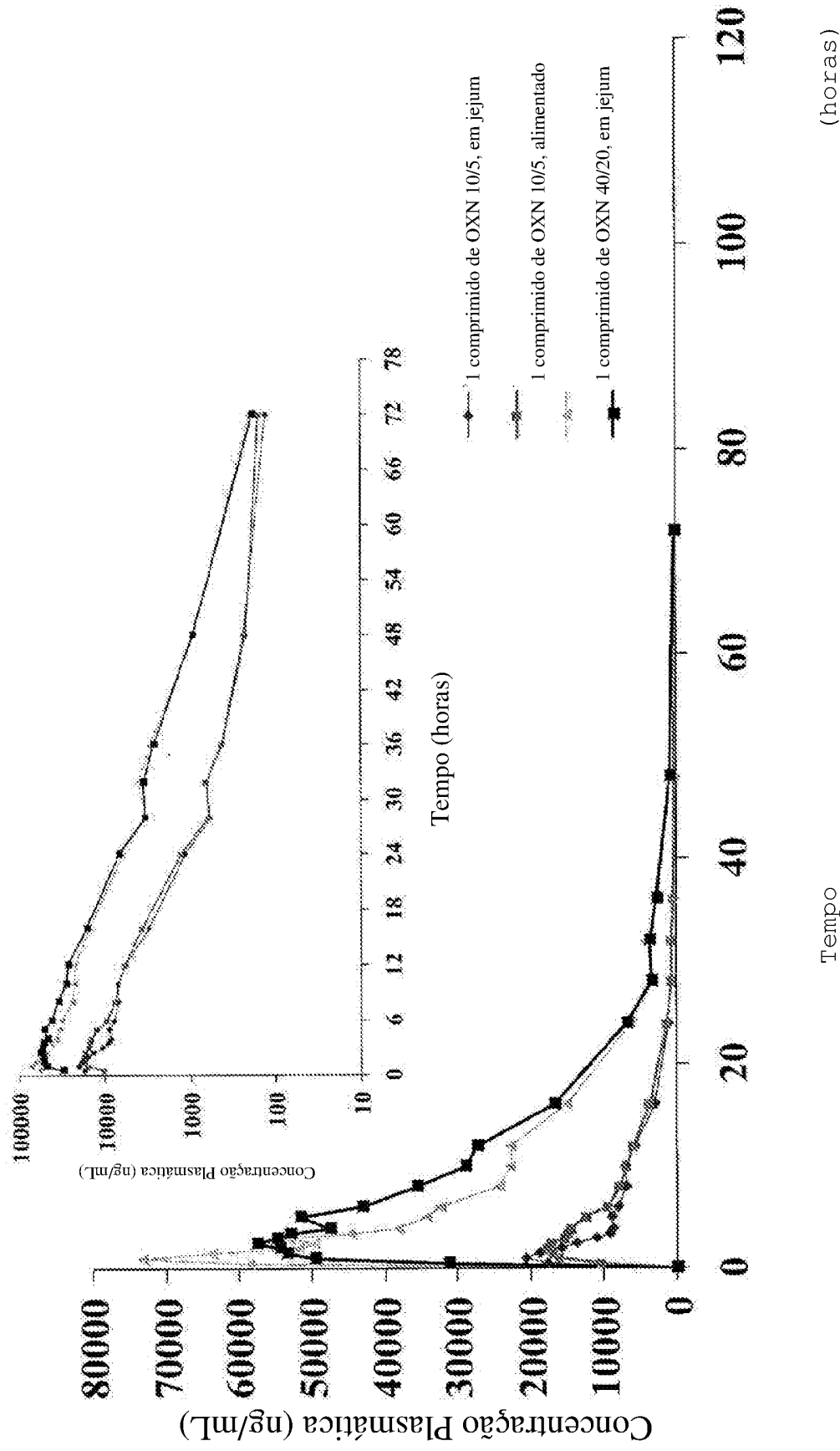


Figura 32: Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos da Oxidodona por Tratamento:
População de Análise Completa para Métrica Farmacocinética Plasmática.

Métrica PK	Estatística	OXN 40/20 jejum	OXN 40/20 alimentado	OXN 10/5 jejum	OXN 10/5 alimentado
ASC [0-t] (ng.h/mL)	N	21	23	27	24
	Média (DP)	517,81 (176,87)	604,34 (198,84)	136,82 (41,04)	153,26 (50,97)
	Mediana	453,96	543,65	141,87	144,00
	Min, Máx	261,26; 840,69	296,70; 1021,06	65,07; 216,93	76,39; 298,17
	Média Geométrica	489,46	574,33	130,43	145,62
	Média LS Exponenciada	506,70	594,03	130,22	148,55
ASC [0-Inf] (ng.h/mL)	N	21	23	26	23
	Média (DP)	519,67 (177,55)	606,16 (199,48)	136,11 (40,96)	155,37 (52,01)
	Mediana	455,95	544,48	137,06	149,50
	Min, Máx	262,18; 842,79	297,35; 1025,03	65,71; 217,80	77,07; 299,48
	Média Geométrica	491,20	576,06	129,81	147,45
	Média LS Exponenciada	507,78	595,06	132,15	149,72
C _{max} (ng/mL)	N	21	23	27	24
	Média (DP)	40,16 (10,42)	50,29 (12,92)	12,16 (3,54)	14,54 (3,27)
	Mediana	37,60	45,10	12,50	13,80
	Min, Máx	23,90; 61,60	31,00; 77,50	6,06; 19,20	9,37; 23,00
	Média Geométrica	38,90	48,81	11,65	14,21
	Média LS Exponenciada	40,75	50,48	11,62	14,46
T _{max} (h)	N	21	23	27	24
	Média (DP)	3,07 (1,519)	4,35 (3,109)	3,13 (1,370)	3,35 (1,463)
	Mediana	2,50	3,00	3,00	3,50
	Min, Máx	1,6	1,12	1,5	0,5; 5
	Média LS	3,05	4,31	3,13	3,35
t _{1/2} (h)	N	21	23	26	23
	Média (DP)	5,10 (1,275)	4,85 (1,083)	4,40 (0,692)	4,12 (0,783)
	Mediana	5,36	5,04	4,39	3,93
	Min, Máx	2,88; 7,81	2,65; 6,81	3,37; 5,94	2,84; 6,93
	Média LS	5,15	4,89	4,43	4,18
LambdaZ (1/h)	N	21	23	26	23
	Média (DP)	0,146 (0,0423)	0,151 (0,0388)	0,161 (0,0251)	0,173 (0,0278)
	Mediana	0,129	0,138	0,158	0,177
	Min, Máx	0,089; 0,241	0,102; 0,262	0,117; 0,206	0,100; 0,244

Figura 33: Estatística da Métrica Farmacocinética da Oxicodeona por Tratamento:
População de Análise Completa para Métrica Farmacocinética Plasmática.

Métrica PK	Comparação de Tratamentos	Relação Média LS Exponenciada (%)	Diferença da Média LS	IC 90 %	
				Inferior	Superior
ASC [0-t]	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	117,23		112,78	121,86
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	114,07		109,97	118,34
ASC [0-Inf]	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	117,19		112,85	121,70
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	113,30		109,20	117,54
C _{max}	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	123,87		116,16	132,10
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	124,45		117,12	132,24
T _{max} (h)	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum		1,26	0,37	2,15
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum		0,21	-0,62	1,04
t _{1/2} (h)	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum		-0,26	-0,65	0,14
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum		-0,25	-0,63	0,13

Figura 34: Resumo Estatístico dos Parâmetros Farmacocinéticos da Naloxona-3-Glicurônio por Tratamento:
População de Análise Completa para Métrica Farmacocinética Plasmática.

Métrica PK	Estatística	OXN 40/20 jejum	OXN 40/20 alimentado	OXN 10/5 jejum	OXN 10/5 alimentado
ASC [0-t] (ng.h/mL)	N	21	23	27	24
	Média (DP)	638,86 (196,83)	728,83 (234,65)	161,18 (55,55)	176,11 (71,59)
	Mediana	587,93	664,48	150,94	158,04
	Min, Máx	388,51; 1180,68	361,44; 1327,86	77,59; 299,63	88,38; 394,25
	Média Geométrica	613,20	695,95	152,00	164,50
	Média LS Exponenciada	641,76	712,62	152,45	162,90
ASC [0-Inf] (ng.h/mL)	N	17	19	19	12
	Média (DP)	671,14 (203,28)	703,06 (156,64)	164,33 (53,42)	201,64 (72,25)
	Mediana	607,96	673,36	153,79	176,87
	Min, Máx	410,39; 1181,54	485,06; 1049,87	80,21; 301,98	132,91; 396,40
	Média Geométrica	645,00	687,07	156,41	192,51
	Média LS Exponenciada	653,82	718,21	156,10	169,75
C _{max} (ng/mL)	N	21	23	27	24
	Média (DP)	86,05 (24,39)	84,68 (23,60)	23,65 (7,01)	24,30 (9,03)
	Mediana	84,21	86,56	23,06	24,93
	Min, Máx	49,00; 159,26	45,37; 139,09	12,08; 43,04	10,28; 48,73
	Média Geométrica	83,08	81,48	22,65	22,74
	Média LS Exponenciada	84,54	82,31	22,67	22,41
T _{max} (h)	N	21	23	27	24
	Média (DP)	1,07 (1,228)	3,04 (2,778)	1,13 (0,957)	2,50 (1,399)
	Mediana	0,50	2,50	1,00	2,25
	Min, Máx	0,5; 6	0,5; 12	0,5; 5	0,5; 5
	Média LS	1,10	3,01	1,14	2,48
t _{1/2} (h)	N	17	19	19	12
	Média (DP)	7,73 (1,728)	7,44 (2,041)	9,16 (3,865)	7,70 (1,407)
	Mediana	7,88	7,59	8,10	7,64
	Min, Máx	5,47; 11,19	3,52; 11,19	4,12; 21,60	5,60; 9,68
	Média LS	7,96	7,30	8,84	7,24
LambdaZ (1/h)	N	17	19	19	12
	Média (DP)	0,094 (0,0208)	0,101 (0,0325)	0,086 (0,0310)	0,093 (0,0179)
	Mediana	0,088	0,091	0,086	0,091
	Min, Máx	0,062; 0,127	0,062; 0,197	0,032; 0,168	0,072; 0,124

Figura 35: Estatística dos Parâmetros Farmacocinéticos da Naloxona-3-Glicurônido por Tratamento: População de Análise Completa para Métrica Farmacocinética Plasmática.

Métrica PK	Comparação de Tratamentos	Relação Média LS Exponenciada (%)	Diferença da Média LS	IC 90 %	
				Inferior	Superior
ASC [0-t]	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	111,04		105,79	116,56
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	106,85		102,05	111,87
ASC [0-Inf]	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	109,85		102,59	117,62
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	108,74		100,72	117,39
C _{max}	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	97,36		88,46	107,16
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	98,85		90,33	108,18
T _{max} (h)	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum		1,91	1,12	2,71
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum		1,34	0,60	2,08
t _{1/2} (h)	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum		-0,66	-1,99	0,66
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum		-1,59	-3,07	-0,12

Figura 36: Resumo Estatístico dos Parâmetros Farmacocinéticos da Naloxona por Tratamento:
População de Análise Completa para Métrica Farmacocinética Plasmática.

Métrica PK	Estatística	OXN 40/20 jejum	OXN 40/20 alimentado	OXN 10/5 jejum	OXN 10/5 alimentado
ASC [0-t] (ng.h/mL)	N	21	23	27	24
	Média (DP)	953,14 (652,46)	1089,05 (813,25)	116,12	192,26 (266,68)
	Mediana	800,75	870,45	45,10	99,64
	Min, Máx	164,75; 2737,35	320,08; 3350,23	0,00; 600,55	16,43; 1221,58
	Média Geométrica	772,36	910,17	65,59	102,37
	Média LS Exponenciada	737,78	916,77	59,48	98,34
ASC [0-Inf] (ng.h/mL)	N	3	6		
	Média (DP)	1851,24 (638,07)	1389,93 (1035,49)		
	Mediana	1974,87	1091,79		
	Min, Máx	1160,41;	720,58; 3473,73		
	Média Geométrica	1769,68	1186,12		
	Média LS Exponenciada		1109,63		
C _{max} (ng/mL)	N	21	23	27	24
	Média (DP)	73,73 (45,14)	151,90 (202,07)	24,65 (24,30)	50,02 (46,88)
	Mediana	54,1	88,8	16,2	32,2
	Min, Máx	30,30; 177,00	50,20; 1034,00	0,00; 103,00	15,70; 205,00
	Média Geométrica	62,82	108,40	23,09	37,47
	Média LS Exponenciada	63,87	111,86	21,66	37,04
T _{max} (h)	N	21	23	23	24
	Média (DP)	5,17 (4,613)	2,00 (2,174)	5,00 (3,286)	2,35 (3,184)
	Mediana	5,00	1,00	5,00	1,00
	Min, Máx	0,5; 16	0,5; 8	0,5; 12	0,5; 12
	Média LS	5,06	1,93	4,77	2,32
t _{1/2} (h)	N	9	7		
	Média (DP)	13,90 (5,379)	9,88 (5,397)		
	Mediana	13,08	8,39		
	Min, Máx	6,39; 21,79	5,10; 21,54		
	Média LS		9,32		
LambdaZ (1/h)	N	9	7		
	Média (DP)	0,059 (0,0290)	0,083 (0,0315)		
	Mediana	0,053	0,083		
	Min, Máx	0,032; 0,108	0,032; 0,136		

Figura 37: Estatística dos Parâmetros Farmacocinéticos da Naloxona por Tratamento:
População de Análise Completa para Métrica Farmacocinética Plasmática.

Métrica PK	Comparação de Tratamentos	Relação Média LS Exponenciada (%)	Diferença da Média LS	IC 90 %	
				Inferior	Superior
ASC [0-t]	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	111,04		105,79	116,56
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	106,85		102,05	111,87
ASC [0-Inf]	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	109,85		102,59	117,62
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	108,74		100,72	117,39
C _{max}	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum	97,36		88,46	107,16
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum	98,85		90,33	108,18
T _{max} (h)	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum		1,91	1,12	2,71
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum		1,34	0,60	2,08
t _{1/2} (h)	OXN 40/20 Alim. vs. OXN 40/20 jejum		-0,66	-1,99	0,66
	OXN 10/5 Alim. vs. OXN 10/5 jejum		-1,59	-3,07	-0,12

Fig. 38 - Diagrama de Estudo

SD = Fármaco em estudo de acordo com a programação de alocação randômica.

P1-P5 = Períodos 1-5 do estudo idênticos com dose única do fármaco em estudo de acordo com a programação de alocação randômica, seguidos por um período de adaptação ≥ 7 dias (somente períodos 1, 2, 3 e 4).

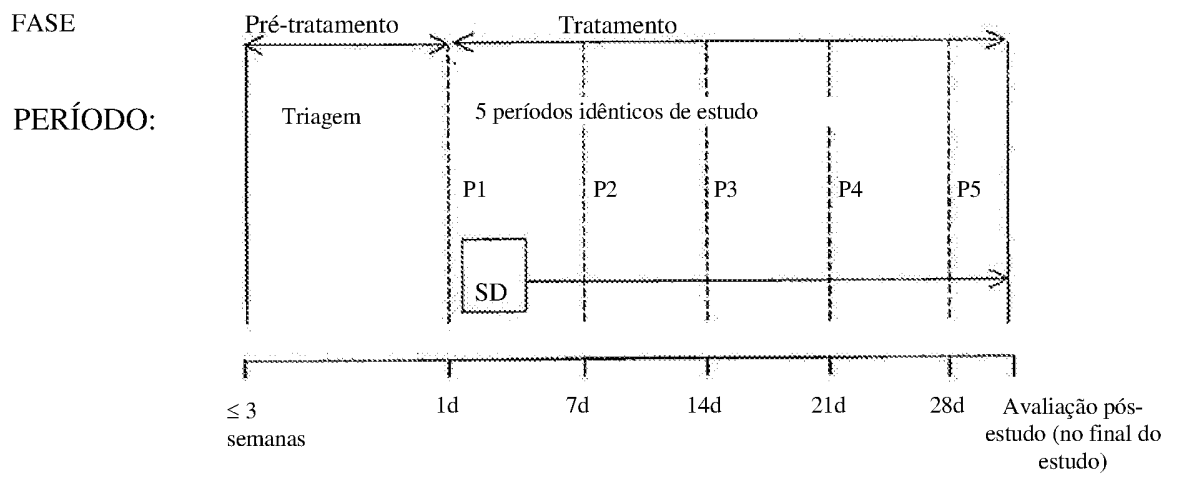
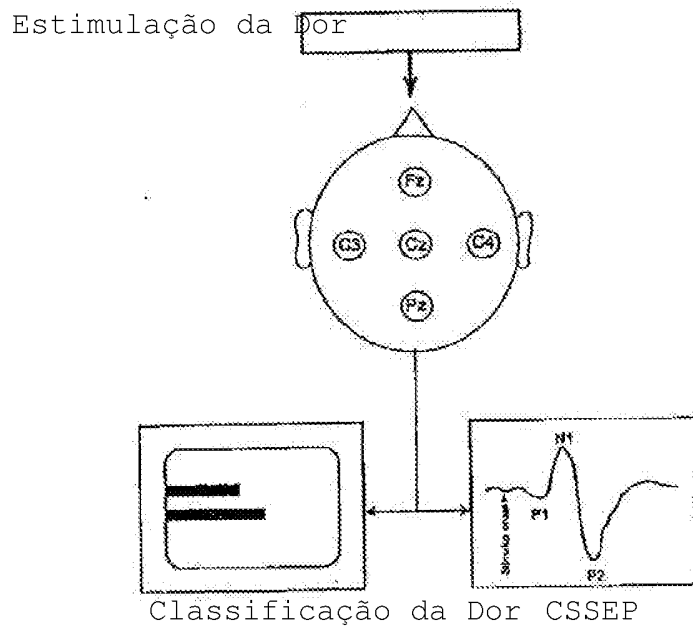


Figura 39

Modelo da Dor Experimental



Componentes do Potencial Produzido Relacionado à Dor

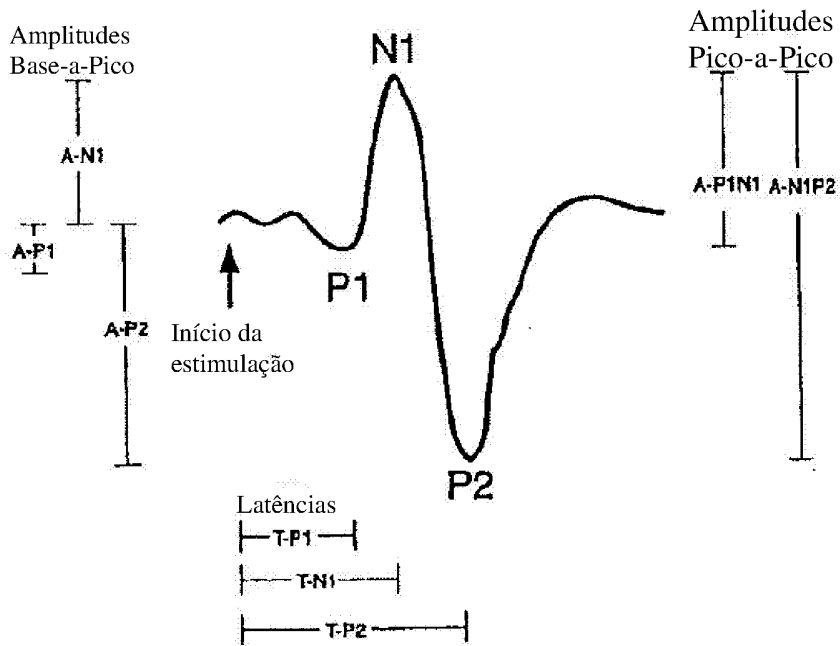


Figura 40

Figura 41: Potenciais Produzidos Relacionados à Dor, Alterações Totais Estatisticamente Significativas em Relação ao Valor Basal em Amplitude P1, Amplitude P1N1, Latência P1 e Latência P2 após Estimulação com 60% e 70% de CO2: População de Segurança.

	Tratamento	Oxicodona	Oxi nal	Oxi nal	Oxi nal	
	Geral	PR	20/5	20/15	20/45	Placebo
Amplitude P1 (em µV)						
<u>Cz 70% CO₂</u>						
Média	--	-2,25	-2,51	-0,31	-2,58	9,27
DP	--	8,302	15,054	11,527	13,276	13,493
Valor p de Placebo	0,0460	0,0101	0,0090	0,0326	0,0167	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,9811	0,6414	0,8996	--
Amplitude P1N1 (em µV)						
<u>C4 60% CO₂</u>						
Média	--	-15,25	-9,93	-6,43	-2,25	-1,31
DP	--	16,643	15,333	11,578	10,076	8,875
Valor p de Placebo	0,0125	0,004	0,0841	0,3345	0,8294	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,2184	0,0463	0,0024	--
Latência P1 (em ms)						
<u>CZ 60% CO₂</u>						
Média	--	97,6	83,4	50,4	36,6	-16,8
DP	--	55,02	59,81	84,22	80,26	55,22
Valor p de Placeno	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0035	0,0313	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,5354	0,0307	0,0049	--
<u>CZ 70% CO₂</u>						
Média	--	85	101	32,2	41,2	8,6
DP	--	61,84	74,97	85,16	77,73	73,51
Valor p de Placebo	0,0006	0,001	0,0001	0,2431	0,0543	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,5087	0,0261	0,1684	--
<u>C3 60% CO₂</u>						
Média	--	96,8	72,2	56,2	31,6	-25,6
DP	--	57,01	67,58	76,25	105,42	71,74
Valor p de Placebo	0,0001	<0,0001	0,0003	0,0024	0,0408	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,3701	0,117	0,0133	--

Figura 41 (continuação): Potenciais Produzidos Relacionados à Dor, Alterações Totais Estatisticamente Significativas em Relação ao Valor Basal em Amplitude P1, Amplitude P1N1, Latência P1 e Latência P2 após Estimulação com 60% e 70% de CO₂: População de Segurança (continuação).

	Tratamento Geral	Oxicodona PR	Oxi nal 20/5	Oxi nal 20/15	Oxi nal 20/45	Placebo
C3 70% CO₂						
Média	--	76	96	31,6	39,4	-6,4
DP	--	68,49	73,62	101,19	91,3	82,1
Valor p de Placebo	0,0012	0,0018	0,0001	0,1167	0,0207	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,3982	0,0966	0,4196	--
C4 60% CO₂						
Média	--	95	68,6	35	39,4	-17,2
DP	--	55,58	78,79	74,69	96,89	82,37
Valor p de Placebo	0,0011	0,0001	0,0017	0,0542	0,0585	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,3209	0,0242	0,0294	--
C4 70% CO₂						
Média	--	86,6	88,4	40,4	38	-17,2
DP	--	66,79	69,03	104,42	91,37	78,24
Valor p de Placebo	0,0004	0,0001	0,0001	0,0265	0,0111	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,8705	0,0773	0,1849	--
Fz 60% CO₂						
Média	--	88,4	86,6	27,6	32,2	-20,2
DP	--	59,67	68,49	86,39	57,84	72,95
Valor p de Placebo	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0328	0,0291	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,9806	0,004	0,0069	--
Fz 70% CO₂						
Média	--	56,4	82,4	27	28,8	-23,2
DP	--	82,34	86,69	91,18	104,66	97,31
Valor p de Placebo	0,0061	0,0077	0,0003	0,0925	0,0406	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,3089	0,2961	0,5532	--
Pz 60% CO₂						
Média	--	81,8	66	24,2	24,8	-2,2
DP	--	59,19	87,53	100,34	91,52	69,4
Valor p de Placebo	0,0144	0,0027	0,0099	0,3523	0,2873	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,6298	0,0308	0,0516	--

Figura 41 (continuação): Potenciais Produzidos Relacionados à Dor, Alterações Totais Estatisticamente Significativas em Relação ao Valor Basal em Amplitude P1, Amplitude P1N1, Latência P1 e Latência P2 após Estimulação com 60% e 70% de CO₂: População de Segurança (continuação).

	Tratamento	Oxicodona	Oxi nal	Oxi nal	Oxi nal	
	Geral	PR	20/5	20/15	20/45	Placebo
Pz 70% CO₂						
Média	--	75,0	80,2	38,8	26,2	-1,0
DP	--	87,62	89,76	82,47	74,80	94,46
Valor p de Placebo	0,0135	0,0041	0,0018	0,1130	0,1271	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,7939	0,1732	0,1788	--
Latência P2 (em ms)						
Cz 70% CO₂						
Média	--	92,8	144,8	122,4	42,2	-48,0
DP	--	165,79	173,28	259,11	143,96	261,14
Valor p de Placebo	0,0293	0,0288	0,0037	0,0073	0,1088	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,4558	0,5928	0,5800	--
Fz 60% CO₂						
Média	--	97,8	118,2	154,8	-8,6	-32,4
DP	--	177,66	228,17	200,21	95,89	260,44
Valor p de Placebo	0,0175	0,0550	0,0176	0,0054	0,7140	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,6440	0,3564	0,1260	--
Pz 70% CO₂						
Média	--	76,2	106,4	153,6	47,4	-63,8
DP	--	151,19	177,11	256,77	123,53	246,66
Valor p de Placebo	0,0117	0,0280	0,0088	0,0006	0,0586	--
Valor p de Oxi PR	--	--	0,6673	0,1813	0,7899	--

Quadros para referência cruzada 14.2.1.1-14.2.1.10

As alterações significativas em relação ao valor basal em latência P1 no tempo de tratamento poderiam ser observadas na posição de registo Cz após a estimulação com 60% CO₂, estando apresentadas graficamente na Figura 5.

Potenciais Produzidos Relacionados à Dor: Alterações Médias em Relação ao Valor Basal em Latência P1 na Posição de Registo Cz após a Estimulação com 60% CO₂; Análise Completa para População Farmacocinética.

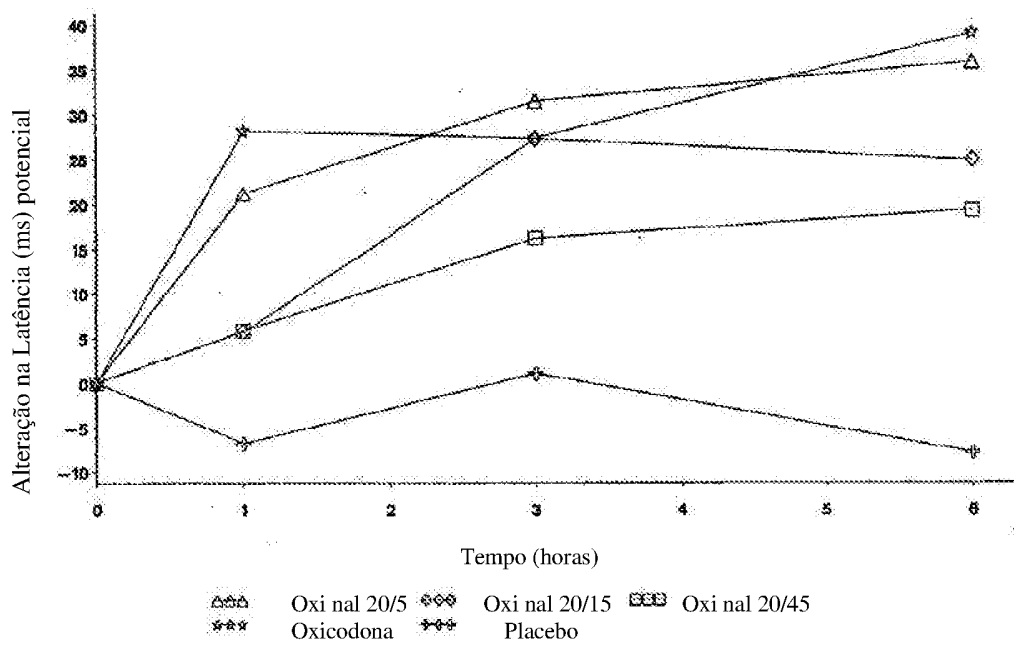


Figura 42

Fig. 43 - Classificações Médias de Dor Tónica na 2ª Metade do Período de Tratamento, Alteração em Relação ao Valor Basal no Tempo de Tratamento: Análise Completa para População Farmacocinética.

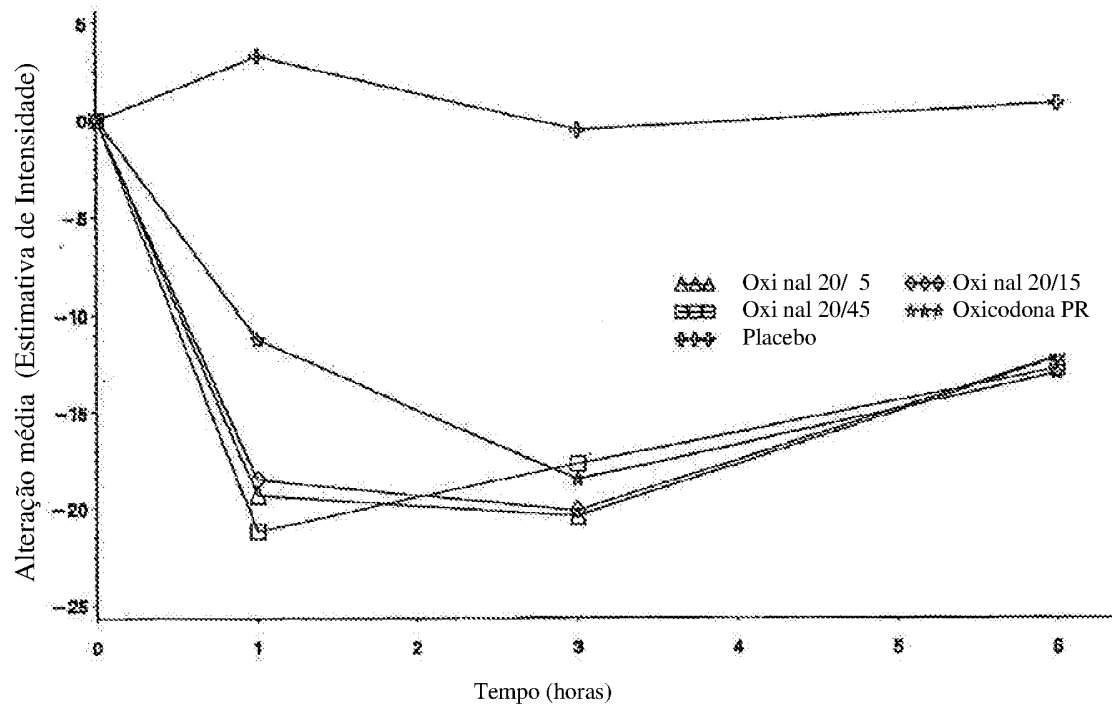
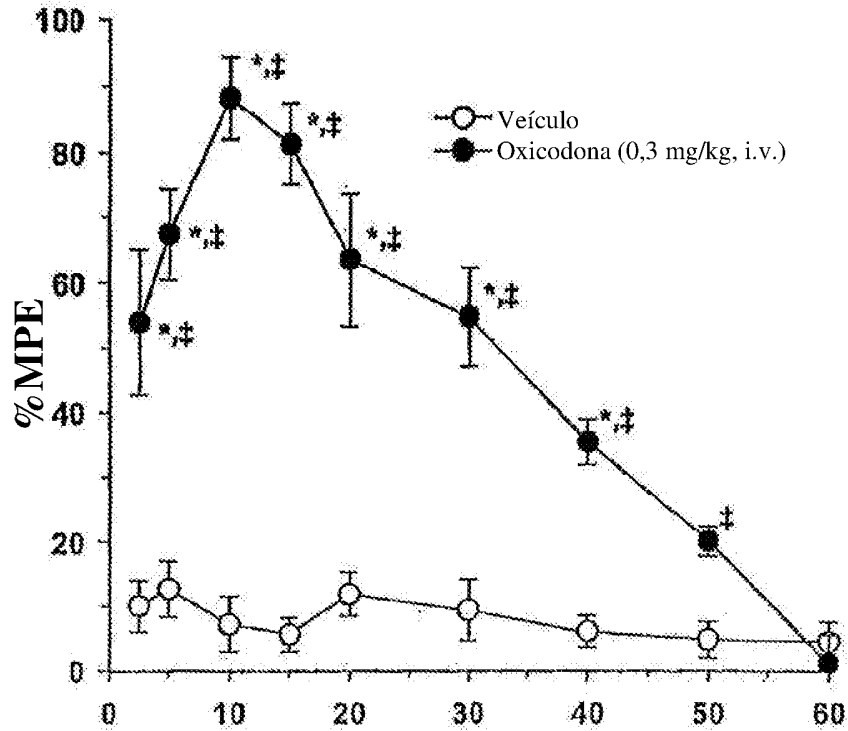


Fig. 44. Determinação do Tempo de Pico da Antinocepção da Oxicodona Intravenosa em Ratos Sprague Dawley Machos no Ensaio de Retirada de Cauda Utilizando Água Quente a 51°C.

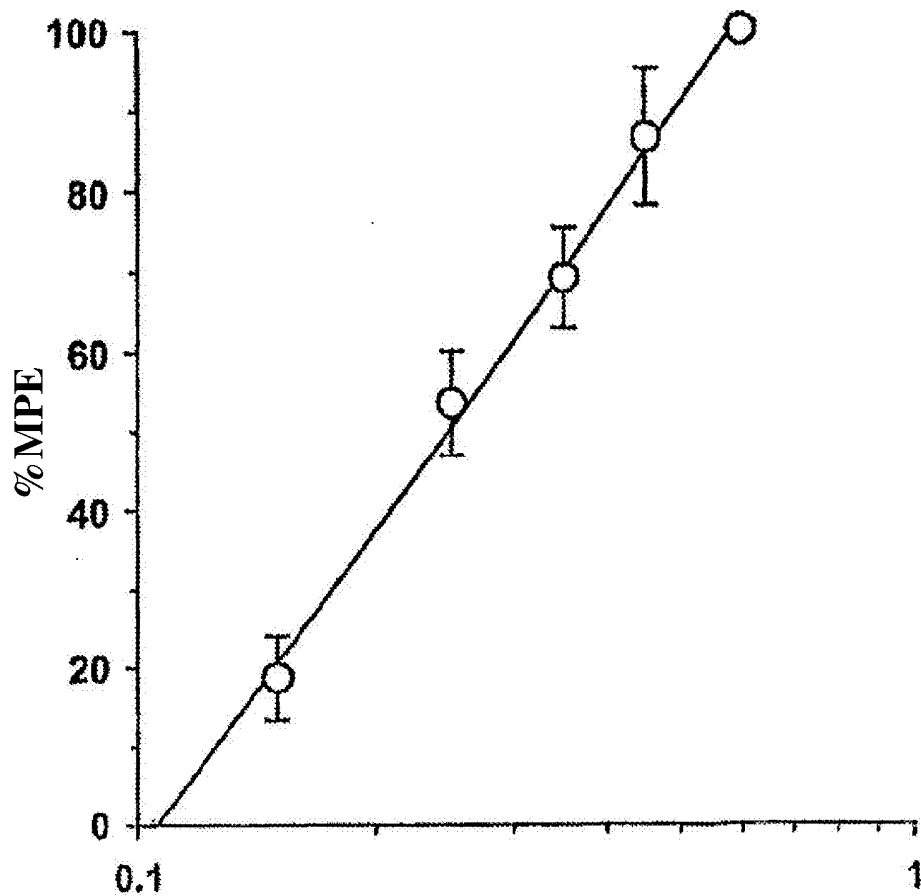


Tempo (min)

* $p < 0,05$ comparado à latência basal de retirada

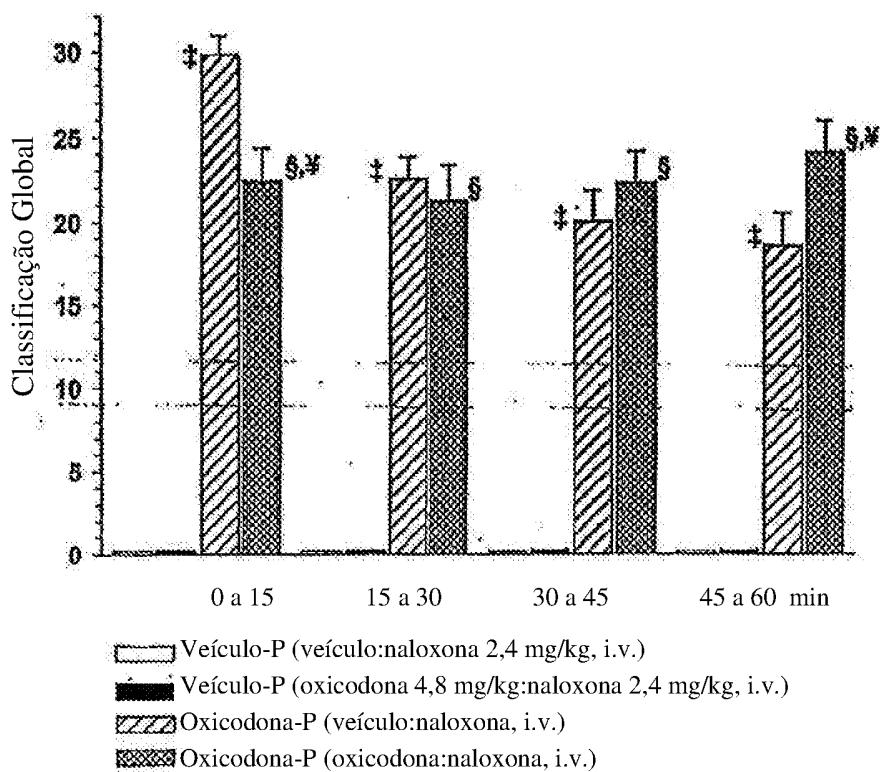
† $p < 0,05$ comparado ao respectivo tempo estimado do veículo

Fig. 45. Resposta à Dose da Antinocepção da Oxycodona Intravenosa em Ratos Sprague Dawley Machos no Ensaio de Retirada de Cauda Utilizando Água Quente a 51°C.



Oxycodona (mg/kg, i.v.)

Fig. 46. Classificação Global da Precipitação de Abstinência em Ratos Dependentes de Oxicodona após a Administração Intravenosa de Oxicodona:Naloxona 2:1 ou Veículo:Naloxona em Ratos Dependentes de Oxicodona (Oxicodona P) - Uma Comparação com Animais Não Tratados (Veículo P)

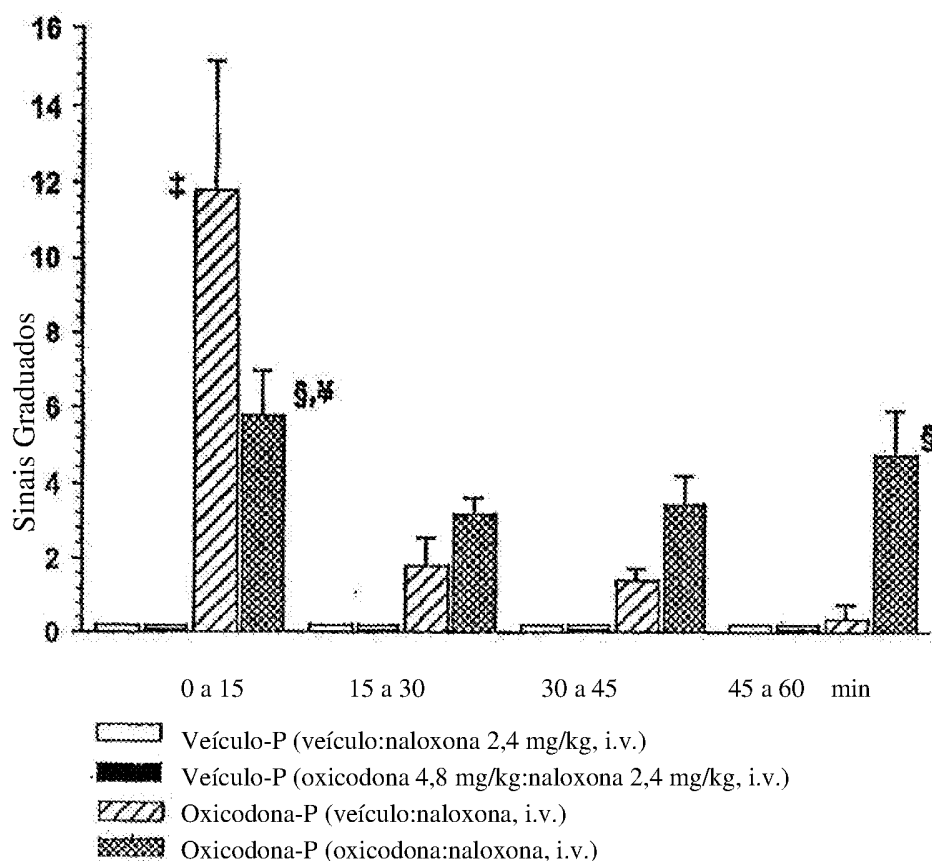


‡ $p < 0,05$ comparado ao veículo P (veículo:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)

§ $p < 0,05$ comparado ao veículo P (oxicodona 4,8 mg/kg:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)

¥ $p < 0,05$ comparado à oxicodona (veículo:naloxona, i.v.)

Fig. 47. Precipitação de Sinais Graduados de Abstinência dos Estudos de Comportamentos de Sacudir o Corpo e Tentativas de Escapatória com Oxicodona:Naloxona Intravenosa 2:1 ou Veículo:Naloxona em Ratos Dependentes de Oxicodona (Oxicodona P) - Uma Comparação com Animais Não Tratados (Veículo P)

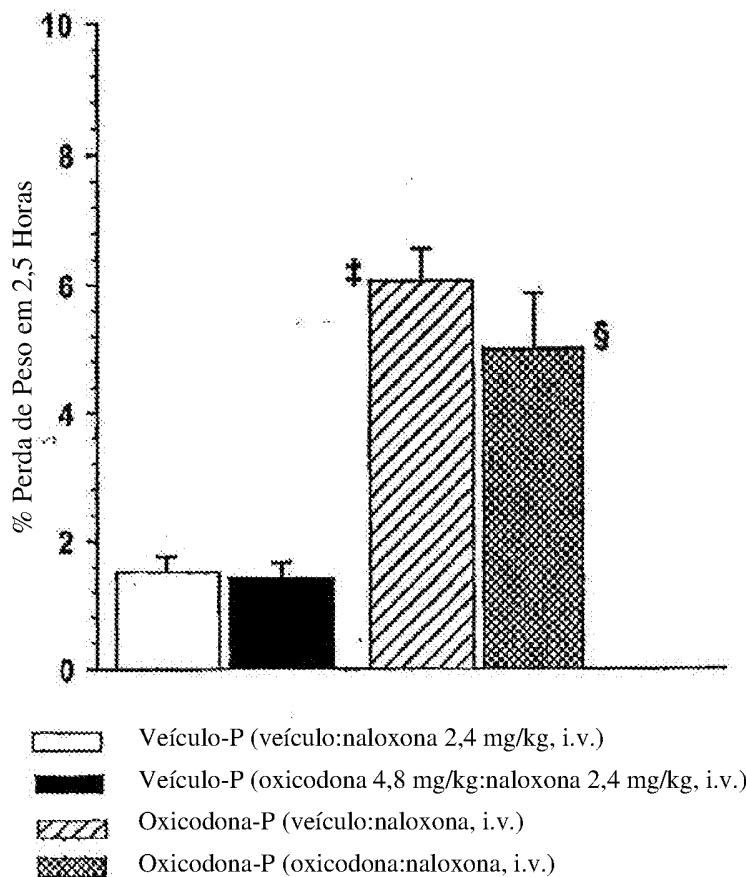


‡ $p < 0,05$ comparado ao veículo P (veículo:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)

§ $p < 0,05$ comparado ao veículo P (oxicodona 4,8 mg/kg:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)

¥ $p < 0,05$ comparado à oxicodona (veículo:naloxona, i.v.)

Fig. 48. Perda de Peso Após 2,5 h de Abstinência Precipitada pela Administração de Oxicodona:Naloxona Intravenosa 2:1 ou Veículo:Naloxona em Ratos Dependentes de Oxicodona (Oxicodona P) - Uma Comparação com Animais Não Tratados (Veículo P)



‡ $p < 0,05$ comparado ao veículo P (veículo:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)

§ $p < 0,05$ comparado ao veículo P (oxicodona 4,8 mg/kg:naloxona 2,4 mg/kg, i.v.)

Figura 49: Valores Somados de Eventos Adversos Típicos da Naloxona Provocados em Cada Visita de Estudo pela Relação de Dose Oxycodona/Naloxona - População ITT com Valores Não Ausentes.

Valores Somados	Proporções de Dose															
	40 mg/Placebo 60 mg/Placebo 80 mg/Placebo		1/1		1,5/1		2/1		3/1		4/1		6/1		8/1	
	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=16 (100%)	N=15 (100%)	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=32 (100%)	N=17 (100%)	N=17 (100%)	N=32 (100%)	N=32 (100%)	N=11 (100%)	N=11 (100%)	N=22 (100%)	N=22 (100%)
Visita 4 (Manutenção)*																
N (n ⁵)	15 (1)	17 (5)	16 (0)	15 (3)	15 (6)	28 (6)	16 (5)	31 (8)	11 (2)	21 (2)						
Média	0,1	0,4	0,0	0,7	1,1	0,7	0,8	0,6	0,4	0,4						
DP	0,26	0,71	0,0	1,71	2,12	1,44	1,47	1,38	0,81	1,43						
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0						
Mín-Máx	0-1	0-2	0-0	0-6	0-8	0-4	0-4	0-6	0-2	0-6						
Visita 5 (Final da Manutenção)*																
N (n ⁵)	14 (1)	17 (4)	15 (1)	14 (0)	14 (4)	28 (4)	12 (0)	29 (3)	10 (1)	19 (1)						
Média	0,1	0,3	0,1	0,0	0,4	0,4	0,0	0,1	0,2	0,1						
DP	0,27	0,59	0,26	0,0	0,85	0,99	0,0	0,31	0,63	0,23						
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0						
Mín-Máx	0-1	0-2	0-1	0-0	0-3	0-4	0-0	0-1	0-2	0-1						
Fase de Manutenção Inteira**																
N (n ⁵)	15 (3)	17 (9)	16 (3)	15 (5)	15 (9)	29 (10)	16 (6)	31 (12)	11 (4)	21 (9)						
Média	0,4	0,9	0,3	1,1	1,5	1,2	1,1	1,3	0,8	1,0						
DP	1,06	1,11	0,58	1,96	2,20	1,93	1,81	1,88	1,33	1,66						
Mediana	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0						
Mín-Máx	0-4	0-4	0-2	0-6	0-8	0-6	0-6	0-6	0-4	0-7						

* Valores somados de eventos adversos provocados durante os últimos 7 dias; ** Valores somados de eventos adversos provocados durante toda a fase de manutenção; n⁵ Número de doentes com pelo menos um efeito colateral típico provocado da naloxona.

Figura 50: Valores Somados de Eventos Adversos Típicos da Naloxona Provocados em Cada Visita de Estudo pela Dose Absoluta de Naloxona – População ITT com Valores Não Ausentes.

Valores somados	Dose Absoluta de Naloxona			
	Placebo de Naloxona N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)	Naloxona 40 mg N=48 (100%)
Visita 4 (Manutenção) *				
N (n ^t)	48 (6)	47 (6)	47 (14)	43 (12)
Média	0,2	0,3	0,8	0,9
DP	0,48	1,07	1,47	1,84
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Mín-Máx	0-2	0-6	0-6	0-8
Visita 5 (Final da Manutenção) *				
N (n ^t)	46 (6)	42 (4)	43 (4)	41 (5)
Média	0,2	0,1	0,2	0,2
Desvio Padrão	0,42	0,40	0,57	0,80
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Mín-Máx	0-2	0-2	0-3	0-4
Fase de Manutenção Inteira**				
N (n ^t)	48 (15)	47 (17)	47 (18)	44 (20)
Média	0,5	0,8	1,2	1,4
Desvio Padrão	0,97	1,43	1,94	2,06
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Mín-Máx	0-4	0-7	0-6	0-8

* Valores somados de eventos adversos provocados durante os últimos 7 dias;

** Valores somados de eventos adversos provocados durante toda a fase de manutenção;
n^t = Número de doentes com pelo menos um efeito colateral típico da naloxona provocado.

Figura 51: Valores Somados de Eventos Adversos Típicos de Opióides Provocados em Cada Visita de Estudo pela Relação de Dose Oxycodona/Naloxona - População ITT com Valores Não Ausentes.

Valores Somados	Proporções de Dose									
	40 mg/Placebo N=17 (100%)	60 mg/Placebo N=17 (100%)	80 mg/Placebo N=16 (100%)	1/1 N=15 (100%)	1,5/1 N=17 (100%)	2/1 N=32 (100%)	3/1 N=17 (100%)	4/1 N=32 (100%)	6/1 N=11 (100%)	8/1 N=22 (100%)
Visita 3 (Randomização)*										
N (n ^o)	17 (2)	17 (5)	16 (3)	15 (3)	17 (6)	32 (3)	17 (10)	32 (10)	11 (1)	22 (8)
Média	0,4	1,0	0,4	0,2	0,7	0,3	1,5	1,0	0,5	0,9
DP	1,22	1,77	1,02	0,41	1,10	0,95	1,66	1,82	1,51	1,36
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-5	0-5	0-4	0-1	0-3	0-5	0-5	0-7	0-5	0-4
Visita 4 (Manutenção)*										
N (n ^o)	15 (4)	17 (10)	16 (4)	15 (5)	15 (7)	28 (6)	16 (8)	31 (10)	11 (1)	21 (10)
Média	0,7	1,0	0,5	0,5	1,7	0,5	1,4	0,6	0,4	0,9
DP	1,40	1,27	1,03	0,83	2,96	1,29	2,22	1,09	1,21	1,18
Mediana	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-5	0-5	0-3	0-2	0-10	0-5	0-8	0-5	0-4	0-4
Visita 5 (Final da Manutenção)*										
N (n ^o)	14 (2)	17 (7)	15 (2)	14 (0)	14 (2)	28 (0)	12 (1)	29 (4)	10 (1)	19 (4)
Média	0,6	1,1	0,3	0,0	0,3	0,0	0,1	0,3	0,2	0,3
DP	1,50	1,56	0,70	0,0	0,83	0,0	0,29	0,75	0,63	0,56
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-5	0-5	0-2	0-0	0-3	0-0	0-1	0-3	0-2	0-2
Visita 6 (Final do Acompanhamento)*										
N (n ^o)	13 (1)	17 (5)	15 (0)	14 (1)	13 (4)	26 (0)	12 (0)	28 (2)	10 (0)	18 (2)
Média	0,1	0,5	0,0	0,1	0,5	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1
DP	0,28	1,07	0,0	0,27	0,78	0,0	0,0	0,59	0,0	0,32
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-1	0-4	0-0	0-1	0-2	0-0	0-0	0-3	0-0	0-1
Fase de Manutenção Inteira**										
N (n ^o)	15 (5)	17 (13)	16 (7)	15 (7)	15 (9)	29 (11)	16 (10)	31 (14)	11 (4)	21 (11)
Média	1,0	2,1	0,9	0,8	2,2	1,1	1,9	1,0	0,8	1,3
DP	1,69	1,82	1,26	0,94	2,91	2,01	2,42	1,43	1,33	1,83
Mediana	0,0	2,0	0,0	0,0	2,0	0,0	1,0	0,0	0,0	1,0
Min-Máx	0-5	0-6	0-4	0-2	0-10	0-8	0-8	0-5	0-4	0-6

* Valores somados de eventos adversos provocados durante os últimos 7 dias; ** Valores somados de eventos adversos provocados durante toda a fase de manutenção;

n^o Número de doentes com pelo menos um efeito colateral típico provocado de opióide provocado.

Figura 52: Valores Somados de Eventos Adversos Típicos Opióides Provocados em Cada Visita de Estudo pela Dose Absoluta de Naloxona - População ITT com Valores Não Ausentes.

Valores Somados	Dose Absoluta de Naloxona			
	Placebo de Naloxona N=50 (100%)	Naloxona 10 mg N=49 (100%)	Naloxona 20 mg N=49 (100%)	Naloxona 40 mg N=48 (100%)
Visita 3 (Randomização)*				
N (n ^t)	50 (10)	49 (15)	49 (16)	48 (10)
Média	0,6	0,9	0,9	0,3
DP	1,39	1,67	1,53	0,75
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-5	0-7	0-5	0-3
Visita 4 (Manutenção)*				
N (n ^t)	48 (18)	47 (16)	47 (17)	43 (14)
Média	0,7	0,7	0,8	0,9
DP	1,23	1,26	1,63	1,94
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-5	0-5	0-8	0-10
Visita 5 (Final da Manutenção)*				
N (n ^t)	46 (11)	42 (7)	43 (3)	41 (2)
Média	0,7	0,3	0,1	0,1
DP	1,34	0,63	0,50	0,49
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-5	0-2	0-3	0-3
Visita 6 (Final do Acompanhamento)*				
N (n ^t)	45 (6)	41 (2)	41 (2)	39 (5)
Média	0,2	0,0	0,1	0,2
DP	0,70	0,22	0,49	0,51
Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-4	0-1	0-3	0-2
Fase de Manutenção Inteira**				
N (n ^t)	48 (25)	47 (23)	47 (23)	44 (20)
Média	1,3	1,2	1,2	1,4
DP	1,67	1,61	1,88	2,27
Mediana	1,0	0,0	0,0	0,0
Min-Máx	0-6	0-6	0-8	0-10

* Valores somados de eventos adversos provocados durante os últimos 7 dias;

** Valores somados de eventos adversos provocados durante toda a fase de manutenção;

n^t Número de doentes com pelo menos um efeito colateral típico de opióide provocado.