

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Andrei Perlloni

3. acting in the capacity of Branch Chief, Drug Import Export Compliance Branch

4. bears the seal/stamp of U. S. Department of Health and Human Services

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-sixth of December, 2019

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 20013875-5

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

United States Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, United States of America
CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Telephone (301) 796-4950

Certificate of a Pharmaceutical Product - Approved Drug Product

Certificate Number: 73AH-V793

Certificate Expiration Date: December 17, 2021

Certificate Issue Date: December 18, 2019

Importing Country: CHILE

Exporting Country: UNITED STATES of AMERICA

1.	Drug Trade Name, International or National non-proprietary name (as applicable) & dosage form: OXYCONTIN®, Tablet, extended release
1.1	Active Ingredient(s) and amount(s) per unit dose (complete quantitative composition is preferred): oxycodone hydrochloride 10 MG
1.2	Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? Yes
1.3	Is this product actually on the market in the exporting country? Yes
2.A.1	Product license number & date of issue: 022272 04/05/2010
2.A.2	Product license holder name & address: Purdue Pharma L.P., 201 Tresser Blvd, Stamford, CT 06901 United States of America
2.A.3	Status of Product license holder: Manufacturer
2.A.3.1	Manufacturer name & address: Purdue Pharmaceuticals L.P., 4701 Purdue Drive, Wilson, NC 27893 United States of America
2.A.4	Is a summary basis for approval appended? Yes
2.A.5	Is the attached product information, complete and consonant with the license? Yes
2.A.6	Applicant name & address for certificate (if different from the license holder): N/A
2.B.4	Remarks:
3.	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? Yes
3.1	Periodicity of routine inspections (years): Pursuant to section 510(h)(3) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act, Inspections will occur in accordance with a risk-based schedule
3.2	Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? Yes
3.3	Do the facilities and operations conform to GMPs as recommended by the WHO? (GMPs including 21 Code of Federal Regulations parts 210, 211, or ICH Q7A): Yes, at time of inspection, site complies with FDA cGMP
3.4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? Yes

Andrei Perlioni

Andrei Perlioni, Branch Chief
Drug Import Export Compliance Branch
Division of Global Drug Distribution and Policy
Office of Drug Security, Integrity & Response



This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization format revised October 1, 1997. Website: www.who.int

128141 1/3

D00122309

OxyContin® (oxycodone hydrochloride extended-release) tablets
Blister Labels for 10 mg Tablets
NDA# 22-272



Verified by: *Gregory V. Sparta*
Gregory V. Sparta
Director, Regulatory Affairs CMC

Date _____

OxyContin® (oxycodone hydrochloride extended-release) tablets
Bottle Labels for 10 mg Tablets
NDA# 22-272

S/N 123456789012
LOT NO VARNISH
EXP LOT/EXP

Usual Dosage: Read accompanying
prescribing literature.
Swallow tablets whole. Do not cut,
break, chew, crush, or dissolve.

Attention Dispenser: Accompanying
Medication Guide must be provided to
the patient upon dispensing.

NDC 59011-410-10

OxyContin®
(oxycodone hydrochloride
extended-release tablets)

10 mg

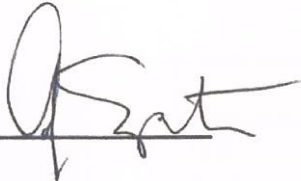
100 Tablets R_x Only
Purdue Pharma L.P.

Dispense in a light, light-resistant container.
Store at 25°C (77°F); excursions permitted
to 15°-30°C (59°-86°F).
US Pat. Nos. 7,460,072; 7,776,314; 8,114,882;
8,200,060; and 8,217,588

Purdue Pharma L.P.
Stamford, CT 06901-3431
XXXXXXXXXX

3 59011-410-10 1

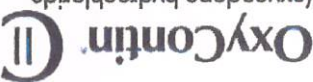
Verified by: _____

**Gregory V. Sparta****Director, Regulatory Affairs CMC**

Date _____

OxyContin® (oxycodone hydrochloride extended-release) tablets
Blister Cartons for 10 mg Tablets
NDA# 22-272

Purdue Pharma L.P., Stamford, CT 06901-3431
 U.S. Patent Nos. 6,468,963; 7,129,248; 7,674,799; 7,674,800; 7,883,072; 7,776,314; 8,114,363;
 8,309,060; and 8,337,868.
 ©2014, Purdue Pharma L.P. 302492-00

Purdue Pharma L.P.
 FOR HOSPITAL USE
 Store at 25°C (77°F); excursions permitted between
 15°-30°C (59°-86°F).
Rx Only
10 mg
 (oxycodone hydrochloride
 extended-release tablets)

 NDC 59011-410-20 20 Tablets Two 10-count Blister Cards
 Attention Dispenser:
 The correct medication guide
 must be provided to the patient
 upon dispensing.

10 mg OxyContin® (oxycodone hydrochloride extended-release tablets)

NDC 59011-410-20 20 Tablets Two 10-count Blister Cards

OxyContin® 
 (oxycodone hydrochloride
 extended-release tablets)

10 mg

Rx Only

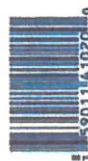
Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°-30°C (59°-86°F).

FOR HOSPITAL USE

Usual Dosage: Read accompanying prescribing literature.

OxyContin Tablets must be swallowed whole and must not be cut, broken, chewed,
 crushed, or dissolved.

Caution: Keep out of reach of children. This package is not child resistant.



Verified by: 

Greg V. Sparta

Director Regulatory Affairs CMC

Date _____

OxyContin® (oxycodone hydrochloride extended-release) Tablets

Outer Packaging for Bottles

NDA# 22-272

The product is supplied in bottles only, with no outer packaging.



Purdue Pharmaceuticals L.P.

4701 Purdue Drive
Wilson, NC 27893
www.purduepharma.com

COMPOSITION

Oxycontin (oxycodone hydrochloride extended-release) Tablets 10 mg
NDA 22-272

Component	mg/tablet	Function	Reference to Standards
Core			
Oxycodone HCl ¹	10.0	Active Ingredient	USP
Polyethylene Oxide	138.5	Release-controlling polymer	NF
Magnesium Stearate	1.5	Lubricant	NF
Subtotal	150.0		
Curing			
Magnesium Stearate	Trace ²	Lubricant	NF
Film Coat			
Opadry White Y-5-18024-A		Cosmetic coat	HSE ³
Hypromellose 3cP	2.363		USP
Hypromellose 50cP	0.338		USP
Hydroxypropyl Cellulose	2.025		NF
Titanium Dioxide	1.350		USP
Polyethylene Glycol 400	0.675		NF
Purified Water	N/A ⁴	Solvent	USP
Total	156.75		

Notes:

- ¹ 10.0 mg of oxycodone hydrochloride equivalent to 8.96 mg of oxycodone base
- ² The "trace" of magnesium stearate is NMT 0.03 mg/tablet
- ³ HSE = in-house standard
- ⁴ Purified water is used to prepare the coating suspension and is not present in the final product

Gregory V. Sparta
Director, Regulatory Affairs CMC

Date

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use OXYCONTIN® safely and effectively. See full prescribing information for OXYCONTIN.

OXYCONTIN® (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets, for oral use, CII
Initial U.S. Approval: 1998

WARNING: ADDICTION, ABUSE AND MISUSE; RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS); LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME; CYTOCHROME P450 3A4 INTERACTION; and RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- OXYCONTIN exposes users to risks of addiction, abuse and misuse, which can lead to overdose and death. Assess patient's risk before prescribing and monitor regularly for these behaviors and conditions. (5.1)
- To ensure that the benefits of opioid analgesics outweigh the risks of addiction, abuse, and misuse, the Food and Drug Administration (FDA) has required a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for these products. (5.2)
- Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression may occur. Monitor closely, especially upon initiation or following a dose increase. Instruct patients to swallow OXYCONTIN tablets whole to avoid exposure to a potentially fatal dose of oxycodone. (5.3)
- Accidental ingestion of OXYCONTIN, especially by children, can result in a fatal overdose of oxycodone. (5.3)
- Prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can result in neonatal opioid withdrawal syndrome, which may be life-threatening if not recognized and treated. If prolonged opioid use is required in a pregnant woman, advise the patient of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available. (5.4)
- Concomitant use with CYP3A4 inhibitors (or discontinuation of CYP3A4 inducers) can result in a fatal overdose of oxycodone. (5.5, 7, 12.3)
- Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Reserve concomitant prescribing for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate; limit dosages and durations to the minimum required; and follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. (5.6, 7)

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.9) 10/2019
Warnings and Precautions (5.3, 5.14) 10/2019

INDICATIONS AND USAGE

OXYCONTIN is an opioid agonist indicated for the management of pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment and for which alternative treatment options are inadequate in:

- Adults; and
- Opioid-tolerant pediatric patients 11 years of age and older who are already receiving and tolerant a minimum daily opioid dose of at least 20 mg oxycodone orally or its equivalent.

Limitation of Use

- Because of the risks of addiction, abuse and misuse with opioids, even at recommended doses, and because of the greater risks of overdose and death with extended-release opioid formulations, reserve OXYCONTIN for use in patients for whom alternative treatment options (e.g., non-opioid analgesics or immediate-release opioids) are ineffective, not tolerated, or would be otherwise inadequate to provide sufficient management of pain. (1)
- OXYCONTIN is not indicated as an as-needed (prn) analgesic. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- To be prescribed only by healthcare providers knowledgeable in use of potent opioids for management of chronic pain. (2.1)
- OXYCONTIN 60 mg and 80 mg tablets, a single dose greater than 40 mg, or a total daily dose greater than 80 mg are only for use in patients in whom tolerance to an opioid of comparable potency has been established. (2.1)
- Patients considered opioid-tolerant are those taking, for one week or longer, at least 60 mg oral morphine per day, 25 mg transdermal fentanyl per hour, 30 mg oral oxycodone per day, 8 mg oral hydromorphone per day, 25 mg oral oxycodone per day, 60 mg oral hydrocodone per day; or an equianalgesic dose of another opioid. (2.1)
- Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals. (2.1)
- Individualize dosing based on the severity of pain, patient response, prior analgesic experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse. (2.1)
- Instruct patients to swallow tablets intact and not to cut, break, chew, crush, or dissolve tablets (risk of potentially fatal dose). (2.1, 5.1)
- Instruct patients to take tablets one at a time, with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in mouth. (2.1, 5.10)
- Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in a physically dependent patient because rapid discontinuation of opioid analgesics has resulted in serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. (2.9)

Adults: For opioid-naïve and opioid non-tolerant patients, initiate with 10 mg tablets orally every 12 hours. See full prescribing information for instructions on conversion from opioids to OXYCONTIN, titration and maintenance of therapy. (2.2, 2.3, 2.5)

Pediatric Patients 11 Years of Age and Older

- For use only in pediatric patients 11 years and older already receiving and tolerating opioids for at least 5 consecutive days with a minimum of 20 mg per day of oxycodone or its equivalent for at least two days immediately preceding dosing with OXYCONTIN. (2.4)
- See full prescribing information for instructions on conversion from opioids to OXYCONTIN, titration and maintenance of therapy. (2.4, 2.5)
- Geriatric Patients:** In debilitated, opioid non-tolerant geriatric patients, initiate dosing at one third to one half the recommended starting dosage and titrate carefully. (2.7, 8.5)

Patients with Hepatic Impairment: Initiate dosing at one third to one half the recommended starting dosage and titrate carefully. (2.8, 8.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Significant respiratory depression (4)
- Acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in absence of resuscitative equipment (4)
- Known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus (4)
- Hypersensitivity to oxycodone (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients:** Monitor closely, particularly during initiation and titration. (5.7)
- **Adrenal Insufficiency:** If diagnosed, treat with physiologic replacement of corticosteroids, and wean patient off of the opioid. (5.8)
- **Severe Hypotension:** Monitor during dosage initiation and titration. Avoid use of OXYCONTIN in patients with circulatory shock. (5.9)
- **Risks of Use in Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness:** Monitor for sedation and respiratory depression. Avoid use of OXYCONTIN in patients with impaired consciousness or coma. (5.10)
- **Risk of Obstruction in Patients who have Difficulty Swallowing or have Underlying GI Disorders that may Predispose them to Obstruction:** Consider use of an alternative analgesic. (5.11)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence >5%) were constipation, nausea, somnolence, dizziness, vomiting, pruritus, headache, dry mouth, asthenia, and sweating. (6.1)

Lactation: Not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 10/2019

DRUG INTERACTIONS

- **CNS Depressants:** Concomitant use may cause hypotension, profound sedation, respiratory depression, coma, and death. If co-administration is required and the decision to begin OXYCONTIN is made, start with 1/3 to 1/2 the recommended starting dosage, consider using a lower dosage of the concomitant CNS depressant, and monitor closely. (2.6, 5.6, 7)
- **Serotonergic Drugs:** Concomitant use may result in serotonin syndrome. Discontinue OXYCONTIN if serotonin syndrome is suspected. (7)
- **Mixed Agonist/Antagonist and Partial Agonist Opioid Analgesics:** Avoid use with OXYCONTIN because they may reduce analgesic effect of OXYCONTIN or precipitate withdrawal symptoms. (5.14, 7)
- **Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs):** Can potentiate the effects of morphine. Avoid concomitant use in patients receiving MAOIs or within 14 days of stopping treatment with an MAOI. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: May cause fetal harm. (8.1)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ADDICTION, ABUSE AND MISUSE; RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS); LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME; CYTOCHROME P450 3A4 INTERACTION; and RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Dosage and Administration Instructions
- 2.2 Initial Dosage in Adults who are not Opioid-Tolerant
- 2.3 Conversion from Opioids to OXYCONTIN in Adults
- 2.4 Initial Dosage in Pediatric Patients 11 Years and Older
- 2.5 Titration and Maintenance of Therapy in Adults and Pediatric Patients 11 Years and Older
- 2.6 Dosage Modifications with Concomitant Use of Central Nervous System Depressants
- 2.7 Dosage Modifications in Geriatric Patients who are Debilitated and not Opioid-Tolerant
- 2.8 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment
- 2.9 Safe Reduction/Discontinuation of OXYCONTIN

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Addiction, Abuse, and Misuse
- 5.2 Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)
- 5.3 Life-Threatening Respiratory Depression
- 5.4 Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome
- 5.5 Risks of Concomitant Use/Discontinuation of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors and Inducers
- 5.6 Risks from Concomitant Use with Benzodiazepines or Other CNS Depressants
- 5.7 Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients
- 5.8 Adrenal Insufficiency
- 5.9 Severe Hypotension
- 5.10 Risks of Use in Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness
- 5.11 Difficulty in Swallowing and Risk for Obstruction in Patients at Risk for a Small Gastrointestinal Lumen
- 5.12 Risks of Use in Patients with Gastrointestinal Conditions
- 5.13 Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders
- 5.14 Withdrawal
- 5.15 Risks of Driving and Operating Machinery
- 5.16 Laboratory Monitoring

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Sex Differences

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

15 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ADDICTION, ABUSE AND MISUSE; RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS); LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME; CYTOCHROME P450 3A4 INTERACTION; and RISKS FROM CONCOMITANT USE WITH BENZODIAZEPINES OR OTHER CNS DEPRESSANTS

Addiction, Abuse, and Misuse

OXYCONTIN® exposes patients and other users to the risks of opioid addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death. Assess each patient's risk prior to prescribing OXYCONTIN and monitor all patients regularly for the development of these behaviors and conditions [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS):

To ensure that the benefits of opioid analgesics outweigh the risks of addiction, abuse, and misuse, the Food and Drug Administration (FDA) has required a REMS for these products [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Under the requirements of the REMS, drug companies with approved opioid analgesic products must make REMS-compliant education programs available to healthcare providers. Healthcare providers are strongly encouraged to

- complete a REMS-compliant education program,
- counsel patients and/or their caregivers, with every prescription, on safe use, serious risks, storage, and disposal of these products,
- emphasize to patients and their caregivers the importance of reading the Medication Guide every time it is provided by their pharmacist, and
- consider other tools to improve patient, household, and community safety.

Life-Threatening Respiratory Depression

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression may occur with use of OXYCONTIN. Monitor for respiratory depression, especially during initiation of OXYCONTIN or following a dose increase. Instruct patients to swallow OXYCONTIN tablets whole; crushing, chewing, or dissolving OXYCONTIN tablets can cause rapid release and absorption of a potentially fatal dose of oxycodone [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Accidental Ingestion

Accidental ingestion of even one dose of OXYCONTIN, especially by children, a fatal overdose of oxycodone [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can result in neonatal opioid withdrawal syndrome, which may be life-threatening if not recognized and management according to protocols developed by neonatologists required for a prolonged period in a pregnant woman, at

neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available [see Warnings and Precautions (5.4)].

Cytochrome P450 3A4 Interaction
The concomitant use of OXYCONTIN with all cytochrome P450 3A4 inhibitors may result in an increase in oxycodone plasma concentrations, which could increase or prolong adverse drug effects and may cause potentially fatal respiratory depression. In addition, discontinuation of a concomitantly used cytochrome P450 3A4 inducer may result in an increase in oxycodone plasma concentration. Monitor patients receiving OXYCONTIN and any CYP3A4 inhibitor or inducer [see Warnings and Precautions (5.5), Drug Interactions (7), Clinical Pharmacology (12.3)].

Risks From Concomitant Use With Benzodiazepines Or Other CNS Depressants
Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death [see Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7)].

- Reserve concomitant prescribing of OXYCONTIN and benzodiazepines or other CNS depressants for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.
- Limit dosages and durations to the minimum required.
- Follow patients for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

1 INDICATIONS AND USAGE

OXYCONTIN is indicated for the management of pain severe enough to require daily, around-the-clock, long-term opioid treatment and for which alternative treatment options are inadequate in:

- Adults; and
- Opioid-tolerant pediatric patients 11 years of age and older who are already receiving and tolerate a minimum daily opioid dose of at least 20 mg oxycodone orally or its equivalent.

Limitations of Use

- Because of the risks of addiction, abuse, and misuse with opioids, even at recommended doses, and because of the greater risks of overdose and death with extended-release opioid formulations [see Warnings and Precautions (5.1)], reserve OXYCONTIN for use in patients for whom alternative treatment options (e.g., non-opioid analgesics or immediate-release opioids) are ineffective, not tolerated, or would be otherwise inadequate to provide sufficient management of pain.
- OXYCONTIN is not indicated as an as-needed (prn) analgesic.

Conversion from Other Opioids to OXYCONTIN
Discontinue all other around-the-clock opioid drugs when OXYCONTIN therapy is initiated.

There are no established conversion ratios for conversion from other opioids to OXYCONTIN defined by clinical trials. Initiate dosing using OXYCONTIN 10 mg orally every 12 hours.

It is safer to underestimate a patient's 24-hour oral oxycodone requirements and provide rescue medication (e.g., immediate-release opioid) than to overestimate the 24-hour oral oxycodone dosage and manage an adverse reaction due to an overdose. While useful tables of opioid equivalents are readily available, there is substantial inter-patient variability in the relative potency of different opioids.

Close observation and frequent titration are warranted until pain management is stable on the new opioid. Monitor patients for signs and symptoms of opioid withdrawal and for signs of oversedation/toxicity after converting patients to OXYCONTIN.

Conversion from Methadone to OXYCONTIN
Close monitoring is of particular importance when converting from methadone to other opioid agonists. The ratio between methadone and other opioid agonists may vary widely as a function of previous dose exposure. Methadone has a long half-life and can accumulate in the plasma.

Conversion from Transdermal Fentanyl to OXYCONTIN
Treatment with OXYCONTIN can be initiated after the transdermal fentanyl patch has been removed for at least 18 hours. Although there has been no systematic assessment of such conversion, start with a conservative conversion: substitute 10 mg of OXYCONTIN every 12 hours for each 25 mcg per hour fentanyl transdermal patch. Follow the patient closely during conversion from transdermal fentanyl to OXYCONTIN, as there is limited documented experience with this conversion.

2.4 Initial Dosage in Pediatric Patients 11 Years and Older

The following dosing information is for use only in pediatric patients 11 years and older already receiving and tolerating opioids for at least five consecutive days. For the two days immediately preceding dosing with OXYCONTIN, patients must be taking a minimum of 20 mg per day of oxycodone or its equivalent. OXYCONTIN is not appropriate for use in pediatric patients requiring less than a 20 mg total daily dose. Table 1, based on clinical trial experience, displays the conversion factor when switching pediatric patients 11 years and older (under the conditions described above) from opioids to OXYCONTIN.

Discontinue all other around-the-clock opioid drugs when OXYCONTIN therapy is initiated.

There is substantial inter-patient variability in the relative potency of different opioid drugs and formulations. Therefore, a conservative approach is advised when determining the total daily dosage of OXYCONTIN. It is safer to underestimate a patient's 24-hour oral oxycodone requirements and provide rescue medication (e.g., immediate-release opioid) than to

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage and Administration Instructions

OXYCONTIN should be prescribed only by healthcare professionals who are knowledgeable in the use of potent opioids for the management of chronic pain.

OXYCONTIN 60 mg and 80 mg tablets, a single dose greater than 40 mg, or a total daily dose greater than 80 mg are only for use in patients in whom tolerance to an opioid of comparable potency has been established. Adult patients who are opioid tolerant are those receiving, for one week or longer, at least 60 mg oral morphine per day, 25 mcg transdermal fentanyl per hour, 30 mg oral oxycodone per day, 8 mg oral hydromorphone per day, 25 mg oral oxymorphone per day, 60 mg oral hydrocodone per day, or an equianalgesic dose of another opioid.

- Use the lowest effective dosage for the shortest duration consistent with individual patient treatment goals [see Warnings and Precautions (5)].
- Initiate the dosing regimen for each patient individually; taking into account the patient's severity of pain, patient response, prior analgesic treatment experience, and risk factors for addiction, abuse, and misuse [see Warnings and Precautions (5.1)].
- Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 24-72 hours of initiating therapy and following dosage increases with OXYCONTIN and adjust the dosage accordingly [see Warnings and Precautions (5.3)].

Instruct patients to swallow OXYCONTIN tablets whole, one tablet at a time, with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in the mouth [see Patient Counseling Information (17)]. Instruct patients not to pre-soak, lick, or otherwise wet the tablet prior to placing in the mouth [see Warnings and Precautions (5.1)]. Cutting, breaking, crushing, chewing, or dissolving OXYCONTIN tablets will result in uncontrolled delivery of oxycodone and can lead to overdose or death [see Warnings and Precautions (5.1)].

OXYCONTIN is administered orally every 12 hours.

2.2 Initial Dosage in Adults who are not Opioid-Tolerant

The starting dosage for patients who are not opioid tolerant is OXYCONTIN 10 mg orally every 12 hours.

Use of higher starting doses in patients who are not opioid tolerant may cause fatal respiratory depression [see Warnings and Precautions (5.3)].

2.3 Conversion from Opioids to OXYCONTIN in Adults

Conversion from Other Oral Oxycodone Formulations to OXYCONTIN
If switching from other oral oxycodone formulations to OXYCONTIN, administer one half of the patient's total daily oral oxycodone dose as OXYCONTIN every 12 hours.

overestimate the 24-hour oral oxycodone requirements and manage an adverse reaction due to an overdose.

Consider the following when using the information in Table 1.

- This is not a table of equianalgesic doses.
- The conversion factors in this table are only for the conversion from one of the listed oral opioid analgesics to OXYCONTIN.
- The table cannot be used to convert from OXYCONTIN to another opioid. Doing so will result in an over-estimation of the dose of the new opioid and may result in fatal overdose.
- The formula for conversion from prior opioids, including oral oxycodone, to the daily dose of OXYCONTIN is mg per day of prior opioid x factor = mg per day of OXYCONTIN. Divide the calculated total daily dose by 2 to get the every-12-hour OXYCONTIN dose. If rounding is necessary, always round the dose down to the nearest OXYCONTIN tablet strength available.

Table 1: Conversion Factors When Switching Pediatric Patients 11 Years and Older to OXYCONTIN

Prior Opioid	Conversion Factor	
	Oral	Parenteral*
Oxycodone	1	--
Hydrocodone	0.9	--
Hydromorphone	4	20
Morphine	0.5	3
Tramadol	0.17	0.2

*For patients receiving high-dose parenteral opioids, a more conservative conversion factor is warranted. For example, for high-dose parenteral morphine, use 1.5 instead of 3 as the multiplication factor.

Step #1: To calculate the estimated total OXYCONTIN daily dosage using Table 1:

- For pediatric patients taking a single opioid, sum the current total daily dose of the opioid and then multiply the total daily dosage by the appropriate conversion factor to calculate the approximate OXYCONTIN daily dosage.
- For pediatric patients on a regimen of more than one opioid, calculate the total daily dose of oxycodone dose for each opioid and sum the totals to calculate the approximate OXYCONTIN daily dosage.

- For pediatric patients on a regimen of fixed-ratio opioid/non-opioid analgesic products, use only the opioid component of these products in the conversion.

Step #2: If rounding is necessary, always round the dosage down to the nearest OXYCONTIN tablet strength available and initiate OXYCONTIN therapy with that dose. If the calculated OXYCONTIN total daily dosage is less than 20 mg, there is no safe strength for conversion and do not initiate OXYCONTIN.

Example conversion from a single opioid (e.g., hydrocodone) to OXYCONTIN: Using the conversion factor of 0.9 for oral hydrocodone in Table 1, a total daily hydrocodone dosage of 50 mg is converted to 45 mg of oxycodone per day or 22.5 mg of OXYCONTIN every 12 hours. After rounding down to the nearest strength available, the recommended OXYCONTIN starting dosage is 20 mg every 12 hours.

Step #3: Close observation and titration are warranted until pain management is stable on the new opioid. Monitor patients for signs and symptoms of opioid withdrawal or for signs of over-sedation/toxicity after converting patients to OXYCONTIN. [see *Dosage and Administration (2.5)*] for important instructions on titration and maintenance of therapy.

There is limited experience with conversion from transdermal fentanyl to OXYCONTIN in pediatric patients 11 years and older. If switching from transdermal fentanyl patch to OXYCONTIN, ensure that the patch has been removed for at least 18 hours prior to starting OXYCONTIN. Although there has been no systematic assessment of such conversion, start with a conservative conversion: substitute 10 mg of OXYCONTIN every 12 hours for each 25 mcg per hour fentanyl transdermal patch. Follow the patient closely during conversion from transdermal fentanyl to OXYCONTIN.

If using asymmetric dosing, instruct patients to take the higher dose in the morning and the lower dose in the evening.

2.5 Titration and Maintenance of Therapy in Adults and Pediatric Patients 11 Years and Older

Individually titrate OXYCONTIN to a dosage that provides adequate analgesia and minimizes adverse reactions. Continually reevaluate patients receiving OXYCONTIN to assess the maintenance of pain control, signs and symptoms of opioid withdrawal, and adverse reactions, as well as monitoring for the development of addiction, abuse and misuse [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Frequent communication is important among the prescriber, other members of the healthcare team, the patient, and the caregiver/family during periods of changing analgesic requirements, including initial titration. During chronic therapy, periodically reassess the continued need for the use of opioid analgesics.

Patients who experience breakthrough pain may require a dosage adjustment of OXYCONTIN or may need rescue medication with an appropriate dose of an immediate-release analgesic. If the level of pain increases after dose stabilization, attempt to identify the source of increased pain

before increasing the OXYCONTIN dosage. Because steady-state plasma concentrations are approximated in 1 day, OXYCONTIN dosage may be adjusted every 1 to 2 days.

If unacceptable opioid-related adverse reactions are observed, consider reducing the dosage. Adjust the dosage to obtain an appropriate balance between management of pain and opioid-related adverse reactions.

There are no well-controlled clinical studies evaluating the safety and efficacy with dosing more frequently than every 12 hours. As a guideline for pediatric patients 11 years and older, the total daily oxycodone dosage usually can be increased by 25% of the current total daily dosage. As a guideline for adults, the total daily oxycodone dosage usually can be increased by 25% to 50% of the current total daily dosage, each time an increase is clinically indicated.

2.6 Dosage Modifications with Concomitant Use of Central Nervous System Depressants

If the patient is currently taking a central nervous system (CNS) depressant and the decision is made to begin OXYCONTIN, start with one-third to one-half the recommended starting dosage of OXYCONTIN, consider using a lower dosage of the concomitant CNS depressant, and monitor patients for signs of respiratory depression, sedation, and hypotension [see *Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7)*].

2.7 Dosage Modifications in Geriatric Patients who are Debilitated and not Opioid-Tolerant

For geriatric patients who are debilitated and not opioid tolerant, start dosing patients at one-third to one-half the recommended starting dosage and titrate the dosage cautiously [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

2.8 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment

For patients with hepatic impairment, start dosing patients at one-third to one-half the recommended starting dosage and titrate the dosage carefully. Monitor for signs of respiratory depression, sedation, and hypotension [see *Use in Specific Populations, (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.9 Safe Reduction or Discontinuation of OXYCONTIN

Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in patients who may be physically dependent on opioids. Rapid discontinuation of opioid analgesics in patients who are physically dependent on opioids has resulted in serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. Rapid discontinuation has also been associated with attempts to find other sources of opioid analgesics, which may be confused with drug-seeking for abuse. Patients may also attempt to treat their pain or withdrawal symptoms with illicit opioids, such as heroin, and other substances.

When a decision has been made to decrease the dose or discontinue therapy in an opioid-dependent patient taking OXYCONTIN, there are a variety of factors that should be considered,

including the dose of OXYCONTIN the patient has been taking, the duration of treatment, the type of pain being treated, and the physical and psychological attributes of the patient. It is important to ensure ongoing care of the patient and to agree on an appropriate tapering schedule and follow-up plan so that patient and provider goals and expectations are clear and realistic. When opioid analgesics are being discontinued due to a suspected substance use disorder, evaluate and treat the patient, or refer for evaluation and treatment of the substance use disorder. Treatment should include evidence-based approaches, such as medication assisted treatment of opioid use disorder. Complex patients with comorbid pain and substance use disorders may benefit from referral to a specialist.

There are no standard opioid tapering schedules that are suitable for all patients. Good clinical practice dictates a patient-specific plan to taper the dose of the opioid gradually. For patients on OXYCONTIN who are physically opioid-dependent, initiate the taper by a small enough increment (e.g., no greater than 10% to 25% of the total daily dose) to avoid withdrawal symptoms, and proceed with dose-lowering at an interval of every 2 to 4 weeks. Patients who have been taking opioids for briefer periods of time may tolerate a more rapid taper.

It may be necessary to provide the patient with lower dosage strengths to accomplish a successful taper. Reassess the patient frequently to manage pain and withdrawal symptoms, should they emerge. Common withdrawal symptoms include restlessness, lacrimation, rhinorrhea, yawning, perspiration, chills, myalgia, and mydriasis. Other signs and symptoms also may develop, including irritability, anxiety, backache, joint pain, weakness, abdominal cramps, insomnia, nausea, anorexia, vomiting, diarrhea, or increased blood pressure, respiratory rate, or heart rate. If withdrawal symptoms arise, it may be necessary to pause the taper for a period of time or raise the dose of the opioid analgesic to the previous dose, and then proceed with a slower taper. In addition, monitor patients for any changes in mood, emergence of suicidal thoughts, or use of other substances.

When managing patients taking opioid analgesics, particularly those who have been treated for a long duration and/or with high doses for chronic pain, ensure that a multimodal approach to pain management, including mental health support (if needed), is in place prior to initiating an opioid analgesic taper. A multimodal approach to pain management may optimize the treatment of chronic pain, as well as assist with the successful tapering of the opioid analgesic [see *Warnings and Precautions (5.14), Drug Abuse and Dependence (9.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg.

- 10 mg film-coated extended-release tablets (round, white-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 10 on the other)
- 15 mg film-coated extended-release tablets (round, gray-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 15 on the other)
- 20 mg film-coated extended-release tablets (round, pink-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 20 on the other)

- 30 mg film-coated extended-release tablets (round, brown-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 30 on the other)
- 40 mg film-coated extended-release tablets (round, yellow-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 40 on the other)
- 60 mg film-coated extended-release tablets (round, red-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 60 on the other)
- 80 mg film-coated extended-release tablets (round, green-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 80 on the other)

4 CONTRAINDICATIONS

OXYCONTIN is contraindicated in patients with:

- Significant respiratory depression [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in the absence of resuscitative equipment [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus [see *Warnings and Precautions (5.12)*]
- Hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to oxycodone [see *Adverse Reactions (6.2)*]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Addiction, Abuse, and Misuse

OXYCONTIN contains oxycodone, a Schedule II controlled substance. As an opioid, OXYCONTIN exposes users to the risks of addiction, abuse, and misuse. Because extended-release products such as OXYCONTIN deliver the opioid over an extended period of time, there is a greater risk for overdose and death due to the larger amount of oxycodone present [see *Drug Abuse and Dependence (9)*].

Although the risk of addiction in any individual is unknown, it can occur in patients appropriately prescribed OXYCONTIN. Addiction can occur at recommended doses and if the drug is misused or abused.

Assess each patient's risk for opioid addiction, abuse, or misuse prior to prescribing OXYCONTIN, and monitor all patients receiving OXYCONTIN for the development of behaviors and conditions. Risks are increased in patients with a personal or family substance abuse (including drug or alcohol abuse or addiction) or mental illness (e.g., major depression). The potential for these risks should not, however, prevent the use of OXYCONTIN for the treatment of pain in any given patient. Patients at increased risk may be prescribed OXYCONTIN, but use in such patients necessitates intensive counseling about the proper use of OXYCONTIN along with intensive monitoring for signs of addiction, abuse, or misuse.

Abuse or misuse of OXYCONTIN by crushing, chewing, snorting, or injecting the dissolved product will result in the uncontrolled delivery of oxycodone and can result in overdose and death [see *Overdosage* (10)].

Opioids are sought by drug abusers and people with addiction disorders and are subject to criminal diversion. Consider these risks when prescribing or dispensing OXYCONTIN. Strategies to reduce these risks include prescribing the drug in the smallest appropriate quantity and advising the patient on the proper disposal of unused drug [see *Patient Counseling Information* (17)]. Contact local state professional licensing board or state-controlled substances authority for information on how to prevent and detect abuse or diversion of this product.

5.2 Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)

To ensure that the benefits of opioid analgesics outweigh the risks of addiction, abuse, and misuse, the Food and Drug Administration (FDA) has required a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for these products. Under the requirements of the REMS, drug companies with approved opioid analgesic products must make REMS-compliant education programs available to healthcare providers. Healthcare providers are strongly encouraged to do all of the following:

- Complete a REMS-compliant education program offered by an accredited provider of continuing education (CE) or another education program that includes all the elements of the FDA Education Blueprint for Health Care Providers Involved in the Management or Support of Patients with Pain.
- Discuss the safe use, serious risks, and proper storage and disposal of opioid analgesics with patients and/or their caregivers every time these medicines are prescribed. The Patient Counseling Guide (PCG) can be obtained at this link: www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSPCG.
- Emphasize to patients and their caregivers the importance of reading the Medication Guide that they will receive from their pharmacist every time an opioid analgesic is dispensed to them.
- Consider using other tools to improve patient, household, and community safety, such as patient-prescriber agreements that reinforce patient-prescriber responsibilities.

To obtain further information on the opioid analgesic REMS and for a list of accredited REMS CME/CE, call 1-800-503-0784, or log on to www.opioidanalgesicrems.com. The FDA Blueprint can be found at www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSBlueprint.

5.3 Life-Threatening Respiratory Depression

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression has been reported with the use of opioids, even when used as recommended. Respiratory depression, if not immediately recognized and treated, may lead to respiratory arrest and death. Management of respiratory depression may include close observation, supportive measures, and use of opioid antagonists, depending on the patient's clinical status [see *Overdosage* (10)]. Carbon dioxide (CO₂) retention from opioid-induced respiratory depression can exacerbate the sedating effects of opioids.

While serious, life-threatening, or fatal respiratory depression can occur at any time during the use of OXYCONTIN, the risk is greatest during the initiation of therapy or following a dosage increase. Monitor patients closely for respiratory depression, especially within the first 24-72 hours of initiating therapy with and following dosage increases of OXYCONTIN.

To reduce the risk of respiratory depression, proper dosing and titration of OXYCONTIN are essential [see *Dosage and Administration* (2)]. Overestimating the OXYCONTIN dosage when converting patients from another opioid product can result in a fatal overdose with the first dose.

Accidental ingestion of even one dose of OXYCONTIN, especially by children, can result in respiratory depression and death due to an overdose of oxycodone.

Opioids can cause sleep-related breathing disorders including central sleep apnea (CSA) and sleep-related hypoxemia. Opioid use increases the risk of CSA in a dose-dependent fashion. In patients who present with CSA, consider decreasing the opioid dosage using best practices for opioid taper [see *Dosage and Administration* (2.5)].

5.4 Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can result in withdrawal in the neonate. Neonatal opioid withdrawal syndrome, unlike opioid withdrawal syndrome in adults, may be life-threatening if not recognized and treated, and requires management according to protocols developed by neonatology experts. Observe newborns for signs of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly. Advise pregnant women using opioids for a prolonged period of the risk of neonatal opioid withdrawal syndrome and ensure that appropriate treatment will be available [see *Use in Specific Populations* (8.1), *Patient Counseling Information* (17)].

5.5 Risks of Concomitant Use or Discontinuation of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors and Inducers

Concomitant use of OXYCONTIN with a CYP3A4 inhibitor, such as macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), azole-antifungal agents (e.g., ketoconazole), and protease inhibitors (e.g., ritonavir), may increase plasma concentrations of oxycodone and prolong opioid adverse reactions, which may cause potentially fatal respiratory depression [see *Warnings and Precautions* (5.3)], particularly when an inhibitor is added after a stable dose of OXYCONTIN is achieved. Similarly, discontinuation of a CYP3A4 inducer, such as rifampin, carbamazepine, and phenytoin, in OXYCONTIN-treated patients may increase oxycodone plasma concentrations and prolong opioid adverse reactions. When using OXYCONTIN with CYP3A4 inhibitors or discontinuing CYP3A4 inducers in OXYCONTIN-treated patients, monitor patients closely at frequent intervals and consider dosage reduction of OXYCONTIN until stable drug effects are achieved [see *Drug Interactions* (7)].

Concomitant use of OXYCONTIN with CYP3A4 inducers or discontinuation of a CYP3A4 inhibitor could decrease oxycodone plasma concentrations, decrease opioid efficacy or, possibly, lead to a withdrawal syndrome in a patient who had developed physical dependence to oxycodone. When using OXYCONTIN with CYP3A4 inducers or discontinuing CYP3A4 inhibitors, monitor patients closely at frequent intervals and consider increasing the opioid

dosage if needed to maintain adequate analgesia or if symptoms of opioid withdrawal occur [see *Drug Interactions* (7)].

5.6 Risks from Concomitant Use with Benzodiazepines or Other CNS Depressants

Profound sedation, respiratory depression, coma, and death may result if OXYCONTIN is used concomitantly with alcohol or other central nervous system (CNS) depressants (e.g., non-benzodiazepines sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, other opioids, alcohol). Because of these risks, reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.

Observational studies have demonstrated that concomitant use of opioid analgesics and benzodiazepines increases the risk of drug-related mortality compared to use of opioid analgesics alone. Because of similar pharmacological properties, it is reasonable to expect similar risk with the concomitant use of other CNS depressant drugs with opioid analgesics [see *Drug Interactions* (7)].

If the decision is made to prescribe a benzodiazepine or other CNS depressant concomitantly with an opioid analgesic, prescribe the lowest effective dosages and minimum durations of concomitant use. In patients already receiving an opioid analgesic, prescribe a lower initial dose of the benzodiazepine or other CNS depressant than indicated in the absence of an opioid, and titrate based on clinical response. If an opioid analgesic is initiated in a patient already taking a benzodiazepine or other CNS depressant, prescribe a lower initial dose of the opioid analgesic, and titrate based on clinical response. Follow patients closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation.

Advise both patients and caregivers about the risks of respiratory depression and sedation when OXYCONTIN is used with benzodiazepines or other CNS depressants (including alcohol and illicit drugs). Advise patients not to drive or operate heavy machinery until the effects of concomitant use of the benzodiazepine or other CNS depressant have been determined. Screen patients for risk of substance use disorders, including opioid abuse and misuse, and warn them of the risk for overdose and death associated with the use of additional CNS depressants including alcohol and illicit drugs [see *Drug Interactions* (7), *Patient Counseling Information* (17)].

5.7 Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients

The use of OXYCONTIN in patients with acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in the absence of resuscitative equipment is contraindicated.

Patients with Chronic Pulmonary Disease: OXYCONTIN-treated patients with significant chronic obstructive pulmonary disease or cor pulmonale, and those with a substantially decreased respiratory reserve, hypoxia, hypercapnia, or pre-existing respiratory depression are at increased risk of decreased respiratory drive including apnea, even at recommended dosages of OXYCONTIN [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients: Life-threatening respiratory depression is more likely to occur in elderly, cachectic, or debilitated patients because they may have altered pharmacokinetics or altered clearance compared to younger, healthier patients [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Monitor such patients closely, particularly when initiating and titrating OXYCONTIN and when OXYCONTIN is given concomitantly with other drugs that depress respiration [see *Warnings and Precautions* (5.3, 5.6)]. Alternatively, consider the use of non-opioid analgesics in these patients.

5.8 Adrenal Insufficiency

Cases of adrenal insufficiency have been reported with opioid use, more often following greater than one month of use. Presentation of adrenal insufficiency may include non-specific symptoms and signs including nausea, vomiting, anorexia, fatigue, weakness, dizziness, and low blood pressure. If adrenal insufficiency is suspected, confirm the diagnosis with diagnostic testing as soon as possible. If adrenal insufficiency is diagnosed, treat with physiologic replacement doses of corticosteroids. Wean the patient off of the opioid to allow adrenal function to recover and continue corticosteroid treatment until adrenal function recovers. Other opioids may be tried as some cases reported use of a different opioid without recurrence of adrenal insufficiency. The information available does not identify any particular opioids as being more likely to be associated with adrenal insufficiency.

5.9 Severe Hypotension

OXYCONTIN may cause severe hypotension, including orthostatic hypotension and syncope in ambulatory patients. There is an increased risk in patients whose ability to maintain blood pressure has already been compromised by a reduced blood volume or concurrent administration of certain CNS depressant drugs (e.g., phenothiazines or general anesthetics) [see *Drug Interactions* (7)]. Monitor these patients for signs of hypotension after initiating or titrating the dosage of OXYCONTIN. In patients with circulatory shock, OXYCONTIN may cause vasodilation that can further reduce cardiac output and blood pressure. Avoid the use of OXYCONTIN in patients with circulatory shock.

5.10 Risks of Use in Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Injury, or Impaired Consciousness

In patients who may be susceptible to the intracranial effects of CO₂ retention (evidence of increased intracranial pressure or brain tumors), OXYCONTIN respiratory drive, and the resultant CO₂ retention can further increase intracranial pressure. Monitor such patients for signs of sedation and respiratory depression initiating therapy with OXYCONTIN.

Opioids may also obscure the clinical course in a patient with OXYCONTIN in patients with impaired consciousness or

5.11 Difficulty in Swallowing and Risk for Obstruction in Patients at Risk for a Small Gastrointestinal Lumen

There have been post-marketing reports of difficulty in swallowing OXYCONTIN tablets. These reports included choking, gagging, regurgitation and tablets stuck in the throat. Instruct patients not to pre-soak, lick, or otherwise wet OXYCONTIN tablets prior to placing in the mouth, and to take one tablet at a time with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in the mouth.

There have been rare post-marketing reports of cases of intestinal obstruction, and exacerbation of diverticulitis, some of which have required medical intervention to remove the tablet. Patients with underlying GI disorders such as esophageal cancer or colon cancer with a small gastrointestinal lumen are at greater risk of developing these complications. Consider use of an alternative analgesic in patients who have difficulty swallowing and patients at risk for underlying GI disorders resulting in a small gastrointestinal lumen.

5.12 Risks of Use in Patients with Gastrointestinal Conditions

OXYCONTIN is contraindicated in patients with known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus.

The oxycodone in OXYCONTIN may cause spasm of the sphincter of Oddi. Opioids may cause increases in the serum amylase. Monitor patients with biliary tract disease, including acute pancreatitis, for worsening symptoms.

5.13 Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders

The oxycodone in OXYCONTIN may increase the frequency of seizures in patients with seizure disorders, and may increase the risk of seizures occurring in other clinical settings associated with seizures. Monitor patients with a history of seizure disorders for worsened seizure control during OXYCONTIN therapy.

5.14 Withdrawal

Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in a patient physically dependent on opioids. When discontinuing OXYCONTIN in a physically dependent patient, gradually taper the dosage. Rapid tapering of oxycodone in a patient physically dependent on opioids may lead to a withdrawal syndrome and return of pain [see Dosage and Administration (2.9), Drug Abuse and Dependence (9.3)].

Additionally, avoid the use of mixed agonist/antagonist (e.g., pentazocine, nalbuphine, and butorphanol) or partial agonist (e.g., buprenorphine) analgesics in patients who are receiving a full opioid agonist analgesic, including OXYCONTIN. In these patients, mixed agonist/antagonist and partial agonist analgesics may reduce the analgesic effect and/or may precipitate withdrawal symptoms.

5.15 Risks of Driving and Operating Machinery

OXYCONTIN may impair the mental or physical abilities needed to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating machinery. Warn patients not to drive or operate dangerous machinery unless they are tolerant to the effects of OXYCONTIN and know how they will react to the medication [see Patient Counseling Information (17)].

5.16 Laboratory Monitoring

Not every urine drug test for “opioids” or “opiates” detects oxycodone reliably, especially those designed for in-office use. Further, many laboratories will report urine drug concentrations below a specified “cut-off” value as “negative”. Therefore, if urine testing for oxycodone is considered in the clinical management of an individual patient, ensure that the sensitivity and specificity of the assay is appropriate, and consider the limitations of the testing used when interpreting results.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Addiction, Abuse, and Misuse [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Life-Threatening Respiratory Depression [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Interactions With Benzodiazepines and Other CNS Depressants [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Adrenal Insufficiency [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Severe Hypotension [see Warnings and Precautions (5.9)]
- Gastrointestinal Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.11, 5.12)]
- Seizures [see Warnings and Precautions (5.13)]
- Withdrawal [see Warnings and Precautions (5.14)]

6.1 Clinical Trial Experience

Adult Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of OXYCONTIN was evaluated in double-blind clinical trials involving 713 patients with moderate to severe pain of various etiologies. In open-label studies of cancer pain, 187 patients received OXYCONTIN in total daily doses ranging from 20 mg to 640 mg per day. The average total daily dose was approximately 105 mg per day.

OXYCONTIN may increase the risk of serious adverse reactions such as those observed with other opioid analgesics, including respiratory depression, apnea, respiratory arrest, circulatory depression, hypotension, or shock [see Overdosage (10)].

The most common adverse reactions (>5%) reported by patients in clinical trials comparing OXYCONTIN with placebo are shown in Table 2 below:

TABLE 2: Common Adverse Reactions (>5%)

Adverse Reaction	OXYCONTIN (n=227) (%)	Placebo (n=45) (%)
Constipation	(23)	(7)
Nausea	(23)	(11)
Somnolence	(23)	(4)
Dizziness	(13)	(9)
Pruritus	(13)	(2)
Vomiting	(12)	(7)
Headache	(7)	(7)
Dry Mouth	(6)	(2)
Asthenia	(6)	-
Sweating	(5)	(2)

In clinical trials, the following adverse reactions were reported in patients treated with OXYCONTIN with an incidence between 1% and 5%:

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, diarrhea, dyspepsia, gastritis

General disorders and administration site conditions: chills, fever

Metabolism and nutrition disorders: anorexia

Musculoskeletal and connective tissue disorders: twitching

Psychiatric disorders: abnormal dreams, anxiety, confusion, dysphoria, euphoria, insomnia, nervousness, thought abnormalities

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea, hiccups

Skin and subcutaneous tissue disorders: rash

Vascular disorders: postural hypotension

The following adverse reactions occurred in less than 1% of patients involved in clinical trials:

Blood and lymphatic system disorders: lymphadenopathy

Ear and labyrinth disorders: tinnitus

Eye disorders: abnormal vision

Gastrointestinal disorders: dysphagia, eructation, flatulence, gastrointestinal disorder, increased appetite, stomatitis

General disorders and administration site conditions: withdrawal syndrome (with and without seizures), edema, peripheral edema, thirst, malaise, chest pain, facial edema

Injury, poisoning and procedural complications: accidental injury

Investigations: ST depression

Metabolism and nutrition disorders: dehydration

Nervous system disorders: syncope, migraine, abnormal gait, amnesia, hyperkinesia, hypoesthesia, hypotonia, paresthesia, speech disorder, stupor, tremor, vertigo, taste perversion

Psychiatric disorders: depression, agitation, depersonalization, emotional lability, hallucination

Renal and urinary disorders: dysuria, hematuria, polyuria, urinary retention

Reproductive system and breast disorders: impotence

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: cough increased, voice alteration

Skin and subcutaneous tissue disorders: dry skin, exfoliative dermatitis

Clinical Trial Experience in Pediatric Patients 11 Years and Older

The safety of OXYCONTIN has been evaluated in one clinical trial with 140 patients 11 to 17 years of age. The median duration of treatment was approximately three weeks. The most frequently reported adverse events were vomiting, nausea, headache, pyrexia, and constipation.

Table 3 includes a summary of the incidence of treatment emergent adverse events occurring in ≥5% of patients.

Table 3: Incidence of Adverse Reactions Reported in ≥ 5.0% Patients

System Organ Class	11 to 17 Years of Age
Preferred Term	
Any Adverse Event ≥ 5%	

GASTROINTESTINAL DISORDERS	56 (40)
Vomiting	30 (21)
Nausea	21 (15)
Constipation	13 (9)
Diarrhea	8 (6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	32 (23)
Pyrexia	15 (11)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	9 (6)
Decreased appetite	7 (5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	37 (26)
Headache	20 (14)
Dizziness	12 (9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	23 (16)
Pruritus	8 (6)

The following adverse reactions occurred in a clinical trial of OXYCONTIN in patients 11 to 16 years of age with an incidence between $\geq 1.0\%$ and $< 5.0\%$. Events are listed within each System/Organ Class.

Blood and lymphatic system disorders: febrile neutropenia, neutropenia

Cardiac disorders: tachycardia

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, gastroesophageal reflux disease

General disorders and administration site conditions: fatigue, pain, chills, asthenia

Injury, poisoning, and procedural complications: procedural pain, seroma

Investigations: oxygen saturation decreased, alanine aminotransferase increased, hemoglobin decreased, platelet count decreased, neutrophil count decreased, red blood cell count decreased, weight decreased

Metabolic and nutrition disorders: hypochloremia, hyponatremia

Musculoskeletal and connective tissue disorders: pain in extremity, musculoskeletal pain

Nervous system disorders: somnolence, hypoesthesia, lethargy, paresthesia

Psychiatric disorders: insomnia, anxiety, depression, agitation

Renal and urinary disorders: dysuria, urinary retention

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: oropharyngeal pain

Skin and subcutaneous tissue disorders: hyperhidrosis, rash

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of extended-release oxycodone. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Abuse, addiction, aggression, amenorrhea, cholestasis, completed suicide, death, dental caries, increased hepatic enzymes, hyperalgesia, hypogonadism, hyponatremia, ileus, intentional overdose, mood altered, muscular hypertonia, overdose, palpitations (in the context of withdrawal), seizures, suicidal attempt, suicidal ideation, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, and urticaria.

In addition to the events listed above, the following have also been reported, potentially due to the swelling and hydrogelling property of the tablet: choking, gagging, regurgitation, tablets stuck in the throat and difficulty swallowing the tablet.

Serotonin syndrome: Cases of serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, have been reported during concomitant use of opioids with serotonergic drugs.

Adrenal insufficiency: Cases of adrenal insufficiency have been reported with opioid use, more often following greater than one month of use.

Anaphylaxis: Anaphylaxis has been reported with ingredients contained in OXYCONTIN.

Androgen deficiency: Cases of androgen deficiency have occurred with chronic use of opioids [see Clinical Pharmacology (12.2)].

7 DRUG INTERACTIONS

Table 4 includes clinically significant drug interactions with OXYCONTIN.

Table 4: Clinically Significant Drug Interactions with OXYCONTIN	
Inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of OXYCONTIN and CYP3A4 inhibitors can increase the plasma concentration of oxycodone, resulting in increased or prolonged opioid effects. These effects could be more pronounced with concomitant use of OXYCONTIN and CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors, particularly when an

	inhibitor is added after a stable dose of OXYCONTIN is achieved [see Warnings and Precautions (5.3)]. After stopping a CYP3A4 inhibitor, as the effects of the inhibitor decline, the oxycodone plasma concentration will decrease [see Clinical Pharmacology (12.3)], resulting in decreased opioid efficacy or a withdrawal syndrome in patients who had developed physical dependence to oxycodone.
<i>Intervention:</i>	If concomitant use is necessary, consider dosage reduction of OXYCONTIN until stable drug effects are achieved. Monitor patients for respiratory depression and sedation at frequent intervals. If a CYP3A4 inhibitor is discontinued, consider increasing the OXYCONTIN dosage until stable drug effects are achieved. Monitor for signs of opioid withdrawal.
<i>Examples:</i>	Macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), azole-antifungal agents (e.g., ketoconazole), protease inhibitors (e.g., ritonavir)
CYP3A4 Inducers	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of OXYCONTIN and CYP3A4 inducers can decrease the plasma concentration of oxycodone [see Clinical Pharmacology (12.3)], resulting in decreased efficacy or onset of a withdrawal syndrome in patients who have developed physical dependence to oxycodone [see Warnings and Precautions (5.5)]. After stopping a CYP3A4 inducer, as the effects of the inducer decline, the oxycodone plasma concentration will increase [see Clinical Pharmacology (12.3)], which could increase or prolong both the therapeutic effects and adverse reactions, and may cause serious respiratory depression.
<i>Intervention:</i>	If concomitant use is necessary, consider increasing the OXYCONTIN dosage until stable drug effects are achieved. Monitor for signs of opioid withdrawal. If a CYP3A4 inducer is discontinued, consider OXYCONTIN dosage reduction and monitor for signs of respiratory depression.
<i>Examples:</i>	Rifampin, carbamazepine, phenytoin
Benzodiazepines and Other Central Nervous System (CNS) Depressants	
<i>Clinical Impact:</i>	Due to additive pharmacologic effect, the concomitant use of benzodiazepines or other CNS depressants, including alcohol, can increase the risk of hypotension, respiratory depression, profound sedation, coma, and death.
<i>Intervention:</i>	Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate. Limit dosages and durations to the minimum required. Follow patients closely for signs of respiratory depression and sedation [see Dosage and Administration (2.6), Warnings and Precautions (5.6)].
<i>Examples:</i>	Benzodiazepines and other sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, other opioids, alcohol.
Serotonergic Drugs	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of opioids with other drugs that affect the serotonergic neurotransmitter system has resulted in serotonin syndrome.
<i>Intervention:</i>	If concomitant use is warranted, carefully observe the patient, particularly during treatment initiation and dose adjustment. Discontinue OXYCONTIN if serotonin syndrome is suspected.

<i>Examples:</i>	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), triptans, 5-HT ₃ receptor antagonists, drugs that affect the serotonin neurotransmitter system (e.g., mirtazapine, trazodone, tramadol), certain muscle relaxants (i.e., cyclobenzaprine, metaxalone), monoamine oxidase (MAO) inhibitors (those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue).
Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)	
<i>Clinical Impact:</i>	MAOI interactions with opioids may manifest as serotonin syndrome or opioid toxicity (e.g., respiratory depression, coma) [see Warnings and Precautions (5.3)].
<i>Intervention:</i>	The use of OXYCONTIN is not recommended for patients taking MAOIs or within 14 days of stopping such treatment.
<i>Examples:</i>	phenelzine, tranylcypromine, linezolid
Mixed Agonist/Antagonist and Partial Agonist Opioid Analgesics	
<i>Clinical Impact:</i>	May reduce the analgesic effect of OXYCONTIN and/or precipitate withdrawal symptoms.
<i>Intervention:</i>	Avoid concomitant use.
<i>Examples:</i>	butorphanol, nalbuphine, pentazocine, buprenorphine
Muscle Relaxants	
<i>Clinical Impact:</i>	Oxycodone may enhance the neuromuscular blocking action of skeletal muscle relaxants and produce an increased degree of respiratory depression.
<i>Intervention:</i>	Monitor patients for signs of respiratory depression that may be greater than otherwise expected and decrease the dosage of OXYCONTIN and/or the muscle relaxant as necessary.
Diuretics	
<i>Clinical Impact:</i>	Opioids can reduce the efficacy of diuretics by inducing the release of antidiuretic hormone.
<i>Intervention:</i>	Monitor patients for signs of diminished diuresis and/or effects on blood pressure and increase the dosage of the diuretic as needed.
Anticholinergic Drugs	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of anticholinergic drugs may increase risk of urinary retention and/or severe constipation, which may lead to paralytic ileus.
<i>Intervention:</i>	Monitor patients for signs of urinary retention or reduced gastric motility. OXYCONTIN is used concomitantly with anticholinergic drugs.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome [see Warnings and Precautions (5.4)]. There

OXYCONTIN in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, there was no embryo-fetal toxicity when oxycodone hydrochloride was orally administered to rats and rabbits, during the period of organogenesis, at doses 1.3 to 40 times the adult human dose of 60 mg/day, respectively. In a pre- and postnatal toxicity study, when oxycodone was orally administered to rats, there was transiently decreased pup body weight during lactation and the early post-weaning period at the dose equivalent to an adult dose of 60 mg/day. In several published studies, treatment of pregnant rats with oxycodone hydrochloride at clinically relevant doses and below resulted in neurobehavioral effects in offspring [see Data]. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy for medical or nonmedical purposes can result in physical dependence in the neonate and neonatal opioid withdrawal syndrome shortly after birth.

Neonatal opioid withdrawal syndrome presents as irritability, hyperactivity and abnormal sleep pattern, high pitched cry, tremor, vomiting, diarrhea, and failure to gain weight. The onset, duration, and severity of neonatal opioid withdrawal syndrome vary based on the specific opioid used, duration of use, timing and amount of last maternal use, and rate of elimination of the drug by the newborn. Observe newborns for symptoms of neonatal opioid withdrawal syndrome and manage accordingly [see Warnings and Precautions (5.4)].

Labor or Delivery

Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psycho-physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonate. OXYCONTIN is not recommended for use in women immediately prior to labor, when use of shorter-acting analgesics or other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including OXYCONTIN, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.

Data

Infants exposed to OXYCONTIN through breast milk should be monitored for excess sedation and respiratory depression. Withdrawal symptoms can occur in breast-fed infants when maternal administration of an opioid analgesic is stopped, or when breast-feeding is stopped.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

Chronic use of opioids may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible [see Adverse Reactions (6.2), Clinical Pharmacology (12.2)].

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of OXYCONTIN have been established in pediatric patients ages 11 to 16 years. Use of OXYCONTIN is supported by evidence from adequate and well-controlled trials with OXYCONTIN in adults as well as an open-label study in pediatric patients ages 6 to 16 years. However, there were insufficient numbers of patients less than 11 years of age enrolled in this study to establish the safety of the product in this age group.

The safety of OXYCONTIN in pediatric patients was evaluated in 155 patients previously receiving and tolerating opioids for at least 5 consecutive days with a minimum of 20 mg per day of oxycodone or its equivalent on the two days immediately preceding dosing with OXYCONTIN. Patients were started on a total daily dose ranging between 20 mg and 100 mg depending on prior opioid dose.

The most frequent adverse events observed in pediatric patients were vomiting, nausea, headache, pyrexia, and constipation [see Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Trials (14)].

8.5 Geriatric Use

In controlled pharmacokinetic studies in elderly subjects (greater than 65 years) the clearance of oxycodone was slightly reduced. Compared to young adults, the plasma concentrations of oxycodone were increased approximately 15% [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Of the total number of subjects (445) in clinical studies of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets, 148 (33.3%) were age 65 and older (including those age 75 and older) while 40 (9.0%) were age 75 and older. In clinical trials with appropriate initiation of therapy and dose titration, no untoward or unexpected adverse reactions were seen in the elderly patients who received oxycodone hydrochloride controlled-release tablets. Thus, the usual doses and dosing intervals may be appropriate for elderly patients. However, a dosage reduction in debilitated, non-opioid-tolerant patients is recommended [see Dosage and Administration (2.7)].

Respiratory depression is the chief risk for elderly patients treated with opioids, and has occurred after large initial doses were administered to patients who are not opioid-tolerant or when opioids

Animal Data

Pregnant rats were treated with 0.5, 2, 4, and 8 mg/kg oxycodone hydrochloride (0.08, 0.3, 0.7, and 1.3 times the human daily dose of 60 mg/day, respectively based on a mg/m² basis) during the period of organogenesis. Oxycodone did not cause adverse effects to the fetus at exposures up to 1.3 times the human dose of 60 mg/day. The high dose produced maternal toxicity characterized by excessive gnawing on forelimbs and decreased body weight gain.

Pregnant rabbits were treated with 1, 5, 25, and 125 mg/kg oxycodone hydrochloride (0.3, 2, 8, and 40 times the human daily dose of 60 mg/day, respectively, based on a mg/m² basis) during the period of organogenesis. Oxycodone did not cause adverse effects to the fetus at exposures up to 40 times the human dose of 60 mg/day. The 25 mg/kg and 125 mg/kg doses high doses produced maternal toxicity characterized by decreased food consumption and body weight gain.

Pregnant rats were treated with 0.5, 2, and 6 mg/kg oxycodone hydrochloride (0.08, 0.32, and 1 times the human daily dose of 60 mg/day, respectively, based on a mg/m² basis) during the period of organogenesis through lactation. Decreased body weight was found during lactation and the early post-weaning phase in pups nursed by mothers given the highest dose used (6 mg/kg/day, equivalent to an adult human dose of 60 mg/day, on a mg/m² basis). However, body weight of these pups recovered.

In published studies, offspring of pregnant rats administered oxycodone hydrochloride during gestation have been reported to exhibit neurobehavioral effects including altered stress responses and increased anxiety-like behavior (2 mg/kg/day IV from Gestation Day 8 to 21 and Postnatal Day 1, 3, and 5; 0.3 times an adult human oral dose of 60 mg/day on a mg/m² basis), and altered learning and memory (15 mg/kg/day orally from breeding through parturition; 2.4 times an adult human oral dose of 60 mg/day on a mg/m² basis).

8.2 Lactation

Oxycodone is present in breast milk. Published lactation studies report variable concentrations of oxycodone in breast milk with administration of immediate-release oxycodone to nursing mothers in the early postpartum period. The lactation studies did not assess breastfed infants for potential adverse reactions. Lactation studies have not been conducted with extended-release oxycodone, including OXYCONTIN, and no information is available on the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including excess sedation and respiratory depression in a breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with OXYCONTIN.

Clinical Considerations

were co-administered with other agents that depress respiration. Titrate the dosage of OXYCONTIN slowly in these patients and monitor closely for signs of central nervous system and respiratory depression. [see Warnings and Precautions (5.7)].

Oxycodone is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

8.6 Hepatic Impairment

A study of OXYCONTIN in patients with hepatic impairment demonstrated greater plasma concentrations than those seen at equivalent doses in persons with normal hepatic function [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Therefore, a dosage reduction is recommended for these patients [see Dosage and Administration (2.8)]. Monitor closely for signs of respiratory depression, sedation, and hypotension.

8.7 Renal Impairment

In patients with renal impairment, as evidenced by decreased creatinine clearance (<60 mL/min), the concentrations of oxycodone in the plasma are approximately 50% higher than in subjects with normal renal function [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Follow a conservative approach to dose initiation and adjust according to the clinical situation.

8.8 Sex Differences

In pharmacokinetic studies with OXYCONTIN, opioid-naïve females demonstrate up to 25% higher average plasma concentrations and greater frequency of typical opioid adverse events than males, even after adjustment for body weight. The clinical relevance of a difference of this magnitude is low for a drug intended for chronic usage at individualized dosages, and there was no male/female difference detected for efficacy or adverse events in clinical trials.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

OXYCONTIN contains oxycodone, a Schedule II controlled substance.

9.2 Abuse

OXYCONTIN contains oxycodone, a substance with a high potential for abuse, including fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, methadone, and tapentadol. OXYCONTIN can be abused and is subject to misdiversion [see Warnings and Precautions (5.1)].

The high drug content in extended-release formulations adds to the risk of adverse outcomes from abuse and misuse.

All patients treated with opioids require careful monitoring for signs of abuse and addiction, because use of opioid analgesic products carries the risk of addiction even under appropriate medical use.

Prescription drug abuse is the intentional non-therapeutic use of a prescription drug, even once, for its rewarding psychological or physiological effects. Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that develop after repeated substance use and includes: a strong desire to take the drug, difficulties in controlling its use, persisting in its use despite harmful consequences, a higher priority given to drug use than to other activities and obligations, increased tolerance, and sometimes a physical withdrawal.

"Drug-seeking" behavior is very common in persons with substance use disorders. Drug-seeking tactics include emergency calls or visits near the end of office hours, refusal to undergo appropriate examination, testing or referral, repeated "loss" of prescriptions, tampering with prescriptions, and reluctance to provide prior medical records or contact information for other treating healthcare provider(s). "Doctor shopping" (visiting multiple prescribers to obtain additional prescriptions) is common among drug abusers and people suffering from untreated addiction. Preoccupation with achieving adequate pain relief can be appropriate behavior in a patient with poor pain control.

Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance. Healthcare providers should be aware that addiction may not be accompanied by concurrent tolerance and symptoms of physical dependence in all addicts. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of true addiction.

OXYCONTIN, like other opioids, can be diverted for non-medical use into illicit channels of distribution. Careful record-keeping of prescribing information, including quantity, frequency, and renewal requests, as required by state and federal law, is strongly advised.

Proper assessment of the patient, proper prescribing practices, periodic reevaluation of therapy, and proper dispensing and storage are appropriate measures that help to limit abuse of opioid drugs.

Risks Specific to Abuse of OXYCONTIN

OXYCONTIN is for oral use only. Abuse of OXYCONTIN poses a risk of overdose and death. The risk is increased with concurrent use of OXYCONTIN with alcohol and other central nervous system depressants. Taking cut, broken, chewed, crushed, or dissolved OXYCONTIN enhances drug release and increases the risk of overdose and death.

With parenteral abuse, the inactive ingredients in OXYCONTIN can be expected to result in local tissue necrosis, infection, pulmonary granulomas, increased risk of endocarditis, valvular heart injury, embolism, and death. Cases of thrombotic microangiopathy (a condition

characterized clinically by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia) associated with parenteral abuse have been reported.

Parenteral drug abuse is commonly associated with transmission of infectious diseases, such as hepatitis and HIV.

Abuse Deterrence Studies

OXYCONTIN is formulated with inactive ingredients intended to make the tablet more difficult to manipulate for misuse and abuse. For the purposes of describing the results of studies of the abuse-deterrent characteristics of OXYCONTIN resulting from a change in formulation, in this section, the original formulation of OXYCONTIN, which is no longer marketed, will be referred to as "original OxyContin" and the reformulated, currently marketed product will be referred to as "OXYCONTIN".

In Vitro Testing

In vitro physical and chemical tablet manipulation studies were performed to evaluate the success of different extraction methods in defeating the extended-release formulation. Results support that, relative to original OxyContin, there is an increase in the ability of OXYCONTIN to resist crushing, breaking, and dissolution using a variety of tools and solvents. The results of these studies also support this finding for OXYCONTIN relative to an immediate-release oxycodone. When subjected to an aqueous environment, OXYCONTIN gradually forms a viscous hydrogel (i.e., a gelatinous mass) that resists passage through a needle.

Clinical Studies

In a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-period crossover pharmacodynamic study, 30 recreational opioid users with a history of intranasal drug abuse received intranasally administered active and placebo drug treatments. The five treatment arms were finely crushed OXYCONTIN 30 mg tablets, coarsely crushed OXYCONTIN 30 mg tablets, finely crushed original OxyContin 30 mg tablets, powdered oxycodone HCl 30 mg, and placebo. Data for finely crushed OXYCONTIN, finely crushed original OxyContin, and powdered oxycodone HCl are described below.

Drug liking was measured on a bipolar drug liking scale of 0 to 100 where 50 represents a neutral response of neither liking nor disliking, 0 represents maximum disliking and 100 represents maximum liking. Response to whether the subject would take the study drug again was also measured on a bipolar scale of 0 to 100 where 50 represents a neutral response, 0 represents the strongest negative response ("definitely would not take drug again") and 100 represents the strongest positive response ("definitely would take drug again").

Twenty-seven of the subjects completed the study. Incomplete dosing due to granules falling from the subjects' nostrils occurred in 34% (n = 10) of subjects with finely crushed OXYCONTIN, compared with 7% (n = 2) of subjects with finely crushed original OxyContin and no subjects with powdered oxycodone HCl.

The intranasal administration of finely crushed OXYCONTIN was associated with a numerically lower mean and median drug liking score and a lower mean and median score for take drug again, compared to finely crushed original OxyContin or powdered oxycodone HCl as summarized in Table 5.

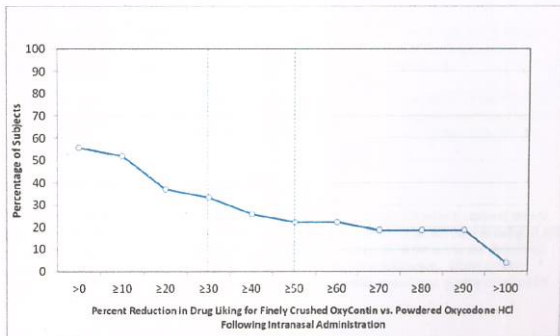
Table 5: Summary of Maximum Drug Liking (E_{max}) Data Following Intranasal Administration

VAS Scale (100 mm)*		OXYCONTIN (finely crushed)	Original OxyContin (finely crushed)	Oxycodone HCl (powdered)
Drug Liking	Mean (SE)	80.4 (3.9)	94.0 (2.7)	89.3 (3.1)
	Median (Range)	88 (36-100)	100 (51-100)	100 (50-100)
Take Drug Again	Mean (SE)	64.0 (7.1)	89.6 (3.9)	86.6 (4.4)
	Median (Range)	78 (0-100)	100 (20-100)	100 (0-100)

* Bipolar scales (0 = maximum negative response, 50 = neutral response, 100 = maximum positive response)

Figure 1 demonstrates a comparison of drug liking for finely crushed OXYCONTIN compared to powdered oxycodone HCl in subjects who received both treatments. The Y-axis represents the percent of subjects attaining a percent reduction in drug liking for OXYCONTIN vs. oxycodone HCl powder greater than or equal to the value on the X-axis. Approximately 44% (n = 12) had no reduction in liking with OXYCONTIN relative to oxycodone HCl. Approximately 56% (n = 15) of subjects had some reduction in drug liking with OXYCONTIN relative to oxycodone HCl. Thirty-three percent (n = 9) of subjects had a reduction of at least 30% in drug liking with OXYCONTIN compared to oxycodone HCl, and approximately 22% (n = 6) of subjects had a reduction of at least 50% in drug liking with OXYCONTIN compared to oxycodone HCl.

Figure 1: Percent Reduction Profiles for E_{max} of Drug Liking VAS for OXYCONTIN vs. oxycodone HCl, N=27 Following Intranasal Administration



The results of a similar analysis of drug liking for finely crushed OXYCONTIN relative to finely crushed original OxyContin were comparable to the results of finely crushed OXYCONTIN relative to powdered oxycodone HCl. Approximately 43% (n = 12) of subjects had no reduction in liking with OXYCONTIN relative to original OxyContin. Approximately 57% (n = 16) of subjects had some reduction in drug liking, 36% (n = 10) of subjects had a reduction of at least 30% in drug liking, and approximately 29% (n = 8) of subjects had a reduction of at least 50% in drug liking with OXYCONTIN compared to original OxyContin.

Summary

The in vitro data demonstrate that OXYCONTIN has physicochemical properties expected to make abuse via injection difficult. The data from the clinical study, along with support from in vitro data, also indicate that OXYCONTIN has physicochemical properties that are expected to reduce abuse via the intranasal route. However, abuse of OXYCONTIN by these routes, as well as by the oral route, is still possible.

Additional data, including epidemiological data, when available, may provide information on the impact of the current formulation of OXYCONTIN on the abuse of the drug. Accordingly, this section may be updated in the future as appropriate.

OXYCONTIN contains oxycodone, an opioid agonist and Schedule II controlled substance. It has an abuse liability similar to other opioid agonists, legal or illicit, including hydromorphone, methadone, morphine, and oxymorphone.

subject to misuse, addiction, and criminal diversion [see *Warnings and Precautions (5.1) and Drug Abuse and Dependence (9.1)*].

9.3 Dependence

Both tolerance and physical dependence can develop during chronic opioid therapy. Tolerance is the need for increasing doses of opioids to maintain a defined effect such as analgesia (in the absence of disease progression or other external factors). Tolerance may occur to both the desired and undesired effects of drugs, and may develop at different rates for different effects.

Physical dependence is a physiological state in which the body adapts to the drug after a period of regular exposure, resulting in withdrawal symptoms after abrupt discontinuation or a significant dosage reduction of a drug. Withdrawal also may be precipitated through the administration of drugs with opioid antagonist activity (e.g., naloxone, nalmefene), mixed agonist/antagonist analgesics (e.g., pentazocine, butorphanol, nalbuphine), or partial agonists (e.g., buprenorphine). Physical dependence may not occur to a clinically significant degree until after several days to weeks of continued opioid usage.

Do not abruptly discontinue OXYCONTIN in a patient physically dependent on opioids. Rapid tapering of OXYCONTIN in a patient physically dependent on opioids may lead to serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. Rapid discontinuation has also been associated with attempts to find other sources of opioid analgesics, which may be confused with drug-seeking for abuse.

When discontinuing OXYCONTIN, gradually taper the dosage using a patient specific plan that considers the following: the dose of OXYCONTIN the patient has been taking, the duration of treatment, and the physical and psychological attributes of the patient. To improve the likelihood of a successful taper and minimize withdrawal symptoms, it is important that the opioid tapering schedule is agreed upon by the patient. In patients taking opioids for a long duration at high doses, ensure that a multimodal approach to pain management, including mental health support (if needed), is in place prior to initiating an opioid analgesic taper [see *Dosage and Administration (2.5), Warnings and Precautions (5.14)*].

Infants born to mothers physically dependent on opioids will also be physically dependent and may exhibit respiratory difficulties and withdrawal signs [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

10 OVERDOSAGE

Clinical Presentation

Acute overdose with OXYCONTIN can be manifested by respiratory depression, somnolence progressing to stupor or coma, skeletal muscle flaccidity, cold and clammy skin, constricted pupils, and in some cases, pulmonary edema, bradycardia, hypotension, partial or complete airway obstruction, atypical snoring, and death. Marked mydriasis rather than miosis may be seen with hypoxia in overdose situations.

Treatment of Overdose

In case of overdose, priorities are the reestablishment of a patent and protected airway and institution of assisted or controlled ventilation, if needed. Employ other supportive measures (including oxygen, vasopressors) in the management of circulatory shock and pulmonary edema as indicated. Cardiac arrest or arrhythmias will require advanced life support techniques.

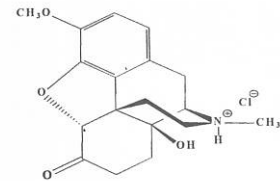
The opioid antagonists, naloxone or nalmefene, are specific antidotes to respiratory depression resulting from opioid overdose. For clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to oxycodone overdose, administer an opioid antagonist. Opioid antagonists should not be administered in the absence of clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to oxycodone overdose.

Because the duration of reversal is expected to be less than the duration of action of oxycodone in OXYCONTIN, carefully monitor the patient until spontaneous respiration is reliably reestablished. OXYCONTIN will continue to release oxycodone and add to the oxycodone load for 24 to 48 hours or longer following ingestion, necessitating prolonged monitoring. If the response to an opioid antagonist is suboptimal or only brief in nature, administer additional antagonist as directed by the product's prescribing information.

In an individual physically dependent on opioids, administration of the recommended usual dosage of the antagonist will precipitate an acute withdrawal syndrome. The severity of the withdrawal symptoms experienced will depend on the degree of physical dependence and the dose of the antagonist administered. If a decision is made to treat serious respiratory depression in the physically dependent patient, administration of the antagonist should be initiated with care and by titration with smaller than usual doses of the antagonist.

11 DESCRIPTION

OXYCONTIN® (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets is an opioid agonist supplied in 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg tablets for oral administration. The tablet strengths describe the amount of oxycodone per tablet as the hydrochloride salt. The structural formula for oxycodone hydrochloride is as follows:



12.2 Pharmacodynamics

Effects on the Central Nervous System

Oxycodone produces respiratory depression by direct action on brain stem respiratory centers. The respiratory depression involves a reduction in the responsiveness of the brain stem respiratory centers to both increases in CO₂ tension and electrical stimulation.

Oxycodone causes miosis, even in total darkness. Pinpoint pupils are a sign of opioid overdose but are not pathognomonic (e.g., pontine lesions of hemorrhagic or ischemic origin may produce similar findings). Marked mydriasis rather than miosis may be seen with hypoxia in overdose situations [see *Overdosage (10)*].

Effects on the Gastrointestinal Tract and Other Smooth Muscle

Oxycodone causes a reduction in motility associated with an increase in smooth muscle tone in the antrum of the stomach and duodenum. Digestion of food in the small intestine is delayed and propulsive contractions are decreased. Propulsive peristaltic waves in the colon are decreased, while tone may be increased to the point of spasm, resulting in constipation. Other opioid-induced effects may include a reduction in biliary and pancreatic secretions, spasm of sphincter of Oddi, and transient elevations in serum amylase.

Effects on the Cardiovascular System

Oxycodone produces peripheral vasodilation which may result in orthostatic hypotension or syncope. Manifestations of histamine release and/or peripheral vasodilation may include pruritus, flushing, red eyes, sweating, and/or orthostatic hypotension.

Effects on the Endocrine System

Opioids inhibit the secretion of adrenocorticotropic hormone (ACTH), cortisol, and luteinizing hormone (LH) in humans [see *Adverse Reactions (6.2)*]. They also stimulate prolactin, growth hormone (GH) secretion, and pancreatic secretion of insulin and glucagon.

Chronic use of opioids may influence the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to androgen deficiency that may manifest as low libido, impotence, erectile dysfunction, amenorrhea, or infertility. The causal role of opioids in the clinical syndrome of hypogonadism is unknown because the various medical, physical, lifestyle, and psychological stressors that influence gonadal hormone levels have not been adequately controlled for in studies to date [see *Adverse Reactions (6.2)*].

Effects on the Immune System

Opioids have been shown to have a variety of effects on components of the immune system in vitro and animal models. The clinical significance of these findings in humans is unknown. The effects of opioids appear to be modestly immunosuppressive.

C₁₈ H₂₁ NO₄ • HCl

MW 351.83

The chemical name is 4, 5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one hydrochloride.

Oxycodone is a white, odorless crystalline powder derived from the opium alkaloid, thebaine. Oxycodone hydrochloride dissolves in water (1 g in 6 to 7 mL). It is slightly soluble in alcohol (octanol water partition coefficient 0.7).

The 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg and 80 mg tablets contain the following inactive ingredients: butylated hydroxytoluene (BHT), hypromellose, polyethylene glycol 400, polyethylene oxide, magnesium stearate, titanium dioxide.

The 10 mg tablets also contain hydroxypropyl cellulose.

The 15 mg tablets also contain black iron oxide, yellow iron oxide, and red iron oxide.

The 20 mg tablets also contain polysorbate 80 and red iron oxide.

The 30 mg tablets also contain polysorbate 80, red iron oxide, yellow iron oxide, and black iron oxide.

The 40 mg tablets also contain polysorbate 80 and yellow iron oxide.

The 60 mg tablets also contain polysorbate 80, red iron oxide and black iron oxide.

The 80 mg tablets also contain hydroxypropyl cellulose, yellow iron oxide and FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Oxycodone is a full opioid agonist and is relatively selective for the mu receptor, although it can bind to other opioid receptors at higher doses. The principal therapeutic action of oxycodone is analgesia. Like all full opioid agonists, there is no ceiling effect to analgesia for oxycodone. Clinically, dosage is titrated to provide adequate analgesia and may be limited by adverse reactions, including respiratory and CNS depression.

The precise mechanism of the analgesic action is unknown. However, specific CNS opioid receptors for endogenous compounds with opioid-like activity have been identified throughout the brain and spinal cord and are thought to play a role in the analgesic effects of this drug.

Concentration-Efficacy Relationships

Studies in normal volunteers and patients reveal predictable relationships between oxycodone dosage and plasma oxycodone concentrations, as well as between concentration and certain expected opioid effects, such as pupillary constriction, sedation, overall subjective "drug effect", analgesia and feelings of relaxation.

The minimum effective analgesic concentration will vary widely among patients, especially among patients who have been previously treated with potent agonist opioids. The minimum effective analgesic concentration of oxycodone for any individual patient may increase over time due to an increase in pain, the development of a new pain syndrome, and/or the development of analgesic tolerance [see Dosage and Administration (2.1, 2.5)].

Concentration-Adverse Reaction Relationships

There is a relationship between increasing oxycodone plasma concentration and increasing frequency of dose-related opioid adverse reactions such as nausea, vomiting, CNS effects, and respiratory depression. In opioid-tolerant patients, the situation may be altered by the development of tolerance to opioid-related adverse reactions [see Dosage and Administration (2.1, 2.5)].

12.3 Pharmacokinetics

The activity of OXYCONTIN is primarily due to the parent drug oxycodone. OXYCONTIN is designed to provide delivery of oxycodone over 12 hours.

Cutting, breaking, chewing, crushing or dissolving OXYCONTIN impairs the controlled-release delivery mechanism and results in the rapid release and absorption of a potentially fatal dose of oxycodone.

Oxycodone release from OXYCONTIN is pH independent. The oral bioavailability of oxycodone is 60% to 87%. The relative oral bioavailability of oxycodone from OXYCONTIN to that from immediate-release oral dosage forms is 100%. Upon repeated dosing with OXYCONTIN in healthy subjects in pharmacokinetic studies, steady-state levels were achieved within 24-36 hours. Oxycodone is extensively metabolized and eliminated primarily in the urine as both conjugated and unconjugated metabolites. The apparent elimination half-life ($t_{1/2}$) of oxycodone following the administration of OXYCONTIN was 4.5 hours compared to 3.2 hours for immediate-release oxycodone.

Absorption

About 60% to 87% of an oral dose of oxycodone reaches the central compartment in comparison to a parenteral dose. This high oral bioavailability is due to low pre-systemic and/or first-pass metabolism.

Oxycodone is extensively metabolized by multiple metabolic pathways to produce noroxycodone, oxymorphone and noroxymorphone, which are subsequently glucuronidated. Noroxycodone and noroxymorphone are the major circulating metabolites. CYP3A mediated *N*-demethylation to noroxycodone is the primary metabolic pathway of oxycodone with a lower contribution from CYP2D6 mediated *O*-demethylation to oxymorphone. Therefore, the formation of these and related metabolites can, in theory, be affected by other drugs [see Drug Interactions (7)].

Noroxycodone exhibits very weak anti-nociceptive potency compared to oxycodone, however, it undergoes further oxidation to produce noroxymorphone, which is active at opioid receptors. Although noroxymorphone is an active metabolite and present at relatively high concentrations in circulation, it does not appear to cross the blood-brain barrier to a significant extent. Oxymorphone is present in the plasma only at low concentrations and undergoes further metabolism to form its glucuronide and noroxymorphone. Oxymorphone has been shown to be active and possessing analgesic activity but its contribution to analgesia following oxycodone administration is thought to be clinically insignificant. Other metabolites (α - and β -oxycodol, noroxycodol and oxymorphone) may be present at very low concentrations and demonstrate limited penetration into the brain as compared to oxycodone. The enzymes responsible for keto-reduction and glucuronidation pathways in oxycodone metabolism have not been established.

Excretion

Oxycodone and its metabolites are excreted primarily via the kidney. The amounts measured in the urine have been reported as follows: free and conjugated oxycodone 8.9%, free noroxycodone 23%, free oxymorphone less than 1%, conjugated oxymorphone 10%, free and conjugated noroxymorphone 14%, reduced free and conjugated metabolites up to 18%. The total plasma clearance was approximately 1.4 L/min in adults.

Specific Populations

Age: Geriatric Population

The plasma concentrations of oxycodone are only nominally affected by age, being 15% greater in elderly as compared to young subjects (age 21-45).

Age: Pediatric Population

In the pediatric age group of 11 years of age and older, systemic exposure of oxycodone is expected to be similar to adults at any given dose of OXYCONTIN.

Sex

Across individual pharmacokinetic studies, average plasma oxycodone concentrations for female subjects were up to 25% higher than for male subjects on a body weight-adjusted basis. The reason for this difference is unknown [see Use in Specific Populations (8.8)].

Plasma Oxycodone Concentration over Time

Dose proportionality has been established for OXYCONTIN 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, and 80 mg tablet strengths for both peak plasma concentrations (C_{max}) and extent of absorption (AUC) (see Table 6). Given the short elimination $t_{1/2}$ of oxycodone, steady-state plasma concentrations of oxycodone are achieved within 24-36 hours of initiation of dosing with OXYCONTIN. In a study comparing 10 mg of OXYCONTIN every 12 hours to 5 mg of immediate-release oxycodone every 6 hours, the two treatments were found to be equivalent for AUC and C_{max} , and similar for C_{min} (trough) concentrations.

TABLE 6

Mean [% coefficient of variation]

Regimen	Dosage Form	AUC (ng·hr/mL)*	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
Single Dose†	10 mg	136 [27]	11.5 [27]	5.11 [21]
	15 mg	196 [28]	16.8 [29]	4.59 [19]
	20 mg	248 [25]	22.7 [25]	4.63 [22]
	30 mg	377 [24]	34.6 [21]	4.61 [19]
	40 mg	497 [27]	47.4 [30]	4.40 [22]
	60 mg	705 [22]	64.6 [24]	4.15 [26]
	80 mg	908 [21]	87.1 [29]	4.27 [26]

* for single-dose AUC = AUC_{0-inf}

†data obtained while subjects received naltrexone, which can enhance absorption

Food Effects

Food has no significant effect on the extent of absorption of oxycodone from OXYCONTIN.

Distribution

Following intravenous administration, the steady-state volume of distribution (V_{ss}) for oxycodone was 2.6 L/kg. Oxycodone binding to plasma protein at 37°C and a pH of 7.4 was about 45%. Once absorbed, oxycodone is distributed to skeletal muscle, liver, intestinal tract, lungs, spleen, and brain. Oxycodone has been found in breast milk [see Use in Specific Populations (8.4)].

Elimination

Metabolism

Hepatic Impairment

Data from a study involving 24 patients with mild to moderate hepatic dysfunction show peak plasma oxycodone and noroxycodone concentrations 50% and 20% higher, respectively, than healthy subjects. AUC values are 95% and 65% higher, respectively. Oxymorphone peak plasma concentrations and AUC values are lower by 30% and 40%. These differences are accompanied by increases in some, but not other, drug effects. The mean elimination $t_{1/2}$ for oxycodone increased by 2.3 hours.

Renal Impairment

Data from a pharmacokinetic study involving 13 patients with mild to severe renal dysfunction (creatinine clearance <60 mL/min) showed peak plasma oxycodone and noroxycodone concentrations 50% and 20% higher, respectively, and AUC values for oxycodone, noroxycodone, and oxymorphone 60%, 50%, and 40% higher than normal subjects, respectively. This was accompanied by an increase in sedation but not by differences in respiratory rate, pupillary constriction, or several other measures of drug effect. There was an increase in mean elimination $t_{1/2}$ for oxycodone of 1 hour.

Drug Interaction Studies

CYP3A4 Inhibitors

CYP3A4 is the major isoenzyme involved in noroxycodone formation. Co-administration of OXYCONTIN (10 mg single dose) and the CYP3A4 inhibitor ketoconazole (200 mg BID) increased oxycodone AUC and C_{max} by 170% and 100%, respectively [see Drug Interactions (7)].

CYP3A4 Inducers

A published study showed that the co-administration of rifampin, a drug metabolizing enzyme inducer, decreased oxycodone AUC and C_{max} values by 86% and 63%, respectively [see Drug Interactions (7)].

CYP2D6 Inhibitors

Oxycodone is metabolized in part to oxymorphone via CYP2D6. While this pathway is blocked by a variety of drugs such as certain cardiovascular drugs (e.g., quinidine), antidepressants (e.g., fluoxetine), such blockade has not been shown to be of significance with OXYCONTIN [see Drug Interactions (7)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of oxycodone have not been conducted.

Mutagenesis

Oxycodone was genotoxic in the in vitro mouse lymphoma assay. Oxycodone was negative when tested at appropriate concentrations in the in vitro chromosomal aberration assay, the in vitro bacterial reverse mutation assay (Ames test), and the in vivo bone marrow micronucleus assay in mice.

Impairment of Fertility

In a study of reproductive performance, rats were administered a once daily gavage dose of the vehicle or oxycodone hydrochloride (0.5, 2, and 8 mg/kg/day). Male rats were dosed for 28 days before cohabitation with females, during the cohabitation and until necropsy (2-3 weeks post-cohabitation). Females were dosed for 14 days before cohabitation with males, during cohabitation and up to Gestation Day 6. Oxycodone hydrochloride did not affect reproductive function in male or female rats at any dose tested (up to 8 mg/kg/day), up to 1.3 times a human dose of 60 mg/day.

14 CLINICAL STUDIES

Adult Clinical Study

A double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallel group, two-week study was conducted in 133 patients with persistent, moderate to severe pain, who were judged as having inadequate pain control with their current therapy. In this study, OXYCONTIN 20 mg, but not 10 mg, was statistically significant in pain reduction compared with placebo.

Pediatric Clinical Study

OXYCONTIN has been evaluated in an open-label clinical trial of 155 opioid-tolerant pediatric patients with moderate to severe chronic pain. The mean duration of therapy was 20.7 days (range 1 to 43 days). The starting total daily doses ranged from 20 mg to 100 mg based on the patient's prior opioid dose. The mean daily dose was 33.30 mg (range 20 to 140 mg/day). In an extension study, 23 of the 155 patients were treated beyond four weeks, including 13 for 28 weeks. Too few patients less than 11 years were enrolled in the clinical trial to provide meaningful safety data in this age group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 10 mg are film-coated, round, white-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 10 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (NDC 59011-410-10) and

unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (NDC 59011-410-20).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 15 mg are film-coated, round, gray-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 15 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (NDC 59011-415-10) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (NDC 59011-415-20).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 20 mg are film-coated, round, pink-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 20 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (NDC 59011-420-10) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (NDC 59011-420-20).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 30 mg are film-coated, round, brown-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 30 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (NDC 59011-430-10) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (NDC 59011-430-20).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 40 mg are film-coated, round, yellow-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 40 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (NDC 59011-440-10) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (NDC 59011-440-20).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 60 mg are film-coated, round, red-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 60 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (NDC 59011-460-10) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (NDC 59011-460-20).

OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets 80 mg are film-coated, round, green-colored, bi-convex tablets debossed with OP on one side and 80 on the other and are supplied as child-resistant closure, opaque plastic bottles of 100 (NDC 59011-480-10) and unit dose packaging with 10 individually numbered tablets per card; two cards per glue end carton (NDC 59011-480-20).

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Store OXYCONTIN securely and dispose of properly [see Patient Counseling Information (17)].

Dispense in tight, light-resistant container.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Storage and Disposal:

Because of the risks associated with accidental ingestion, misuse, and abuse, advise patients to store OXYCONTIN securely, out of sight and reach of children, and in a location not accessible by others, including visitors to the home [see Warnings and Precautions (5.1, 5.3), Drug Abuse and Dependence (9.2)]. Inform patients that leaving OXYCONTIN unsecured can pose a deadly risk to others in the home.

Advise patients and caregivers that when medicines are no longer needed, they should be disposed of promptly. Expired, unwanted, or unused OXYCONTIN should be disposed of by flushing the unused medication down the toilet if a drug take-back option is not readily available. Inform patients that they can visit www.fda.gov/drugdisposal for a complete list of medicines recommended for disposal by flushing, as well as additional information on disposal of unused medicines.

Addiction, Abuse and Misuse:

Inform patients that the use of OXYCONTIN, even when taken as recommended, can result in addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death [see Warnings and Precautions (5.1)]. Instruct patients not to share OXYCONTIN with others and to take steps to protect OXYCONTIN from theft or misuse.

Life-Threatening Respiratory Depression

Inform patients of the risk of life-threatening respiratory depression, including information that the risk is greatest when starting OXYCONTIN or when the dosage is increased, and that it can occur even at recommended dosages [see Warnings and Precautions (5.3)]. Advise patients how to recognize respiratory depression and to seek medical attention if breathing difficulties develop.

To guard against excessive exposure to OXYCONTIN by young children, advise caregivers to strictly adhere to recommended OXYCONTIN dosing.

Accidental Ingestion

Inform patients that accidental ingestion, especially by children, may result in respiratory depression or death [see Warnings and Precautions (5.3)].

Interactions with Benzodiazepines or Other CNS Depressants

Inform patients and caregivers that potentially fatal additive effects may occur if OXYCONTIN is used with benzodiazepines or other CNS depressants, including alcohol, and not to use these concomitantly unless supervised by a healthcare provider [see Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7)].

Serotonin Syndrome

Inform patients that opioids could cause a rare but potentially life-threatening condition resulting from concomitant administration of serotonergic drugs. Warn patients of the symptoms of serotonin syndrome and to seek medical attention right away if symptoms develop. Instruct patients to inform their healthcare provider if they are taking, or plan to take serotonergic medications [see Drug Interactions (7)].

MAOI Interaction

Inform patients to avoid taking OXYCONTIN while using any drugs that inhibit monoamine oxidase. Patients should not start MAOIs while taking OXYCONTIN [see Drug Interactions (7)].

Adrenal Insufficiency

Inform patients that opioids could cause adrenal insufficiency, a potentially life-threatening condition. Adrenal insufficiency may present with non-specific symptoms and signs such as nausea, vomiting, anorexia, fatigue, weakness, dizziness, and low blood pressure. Advise patients to seek medical attention if they experience a constellation of these symptoms [see Warnings and Precautions (5.8)].

Important Administration Instructions

Instruct patients how to properly take OXYCONTIN, including the following:

- OXYCONTIN is designed to work properly only if swallowed intact. Taking cut, broken, chewed, crushed, or dissolved OXYCONTIN tablets can result in a fatal overdose [see Dosage and Administration (2.1)].
- OXYCONTIN tablets should be taken one tablet at a time [see Dosage and Administration (2.1)].
- Do not pre-soak, lick, or otherwise wet the tablet prior to placing in the mouth [see Dosage and Administration (2.1)].
- Take each tablet with enough water to ensure complete swallowing immediately after placing in the mouth [see Dosage and Administration (2.1)].

Important Discontinuation Instructions

In order to avoid developing withdrawal symptoms, instruct patients not to discontinue OXYCONTIN without first discussing a tapering plan with the prescriber [see Dosage and Administration (2.5)].

Hypotension

Inform patients that OXYCONTIN may cause orthostatic hypotension. Advise patients how to recognize symptoms of low blood pressure.

consequences should hypotension occur (e.g., sit or lie down, carefully rise from a sitting or lying position) [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Anaphylaxis

Inform patients that anaphylaxis has been reported with ingredients contained in OXYCONTIN. Advise patients how to recognize such a reaction and when to seek medical attention [see *Contraindications* (4), *Adverse Reactions* (6)].

Pregnancy

Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome

Inform female patients of reproductive potential that prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can result in neonatal opioid withdrawal syndrome, which may be life-threatening if not recognized and treated [see *Warnings and Precautions* (5.4), *Use in Specific Populations* (8.1)].

Embryo-Fetal Toxicity

Inform female patients of reproductive potential that OXYCONTIN can cause fetal harm and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Lactation:

Advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with OXYCONTIN [see *Use in Specific Populations* (8.2)]

Infertility

Inform patients that chronic use of opioids may cause reduced fertility. It is not known whether these effects on fertility are reversible [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Driving or Operating Heavy Machinery

Inform patients that OXYCONTIN may impair the ability to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating heavy machinery. Advise patients not to perform such tasks until they know how they will react to the medication [see *Warnings and Precautions* (5.15)].

Constipation

Advise patients of the potential for severe constipation, including management instructions and when to seek medical attention [see *Adverse Reactions* (6)].

Healthcare professionals can telephone Purdue Pharma’s Medical Services Department (1-888-726-7535) for information on this product.

Purdue Pharma L.P.
Stamford, CT 06901-3431

©2019, Purdue Pharma L.P.

U.S. Patent Numbers 7,129,248; 8,309,060; 8,808,741; 8,821,929; 8,894,987; 8,894,988; 9,073,933; 9,492,389 ;9,492,391 : 9,492,392 : 9,492,393; 9,522,919; 9,675,610; 9,763,886; 9,763,933; 9,770,416; 9,775,808; 9,775,810; 9,775,811; 9,777,011; 10,130,591 and 10,369,109.

Medication Guide OXYCONTIN® (ox-e-KON-tin) (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets, CII
OXYCONTIN is: • A strong prescription pain medicine that contains an opioid (narcotic) that is used to manage pain severe enough to require daily around-the-clock, long-term treatment with an opioid, when other pain treatments such as non-opioid pain medicines or immediate-release opioid medicines do not treat your pain well enough or you cannot tolerate them. • A long-acting (extended-release) opioid pain medicine that can put you at risk for overdose and death. Even if you take your dose correctly as prescribed you are at risk for opioid addiction, abuse, and misuse that can lead to death. • Not for use to treat pain that is not around-the-clock. • Not for use in children less than 11 years of age and who are not already using opioid pain medicines regularly to manage pain severe enough to require daily around-the-clock long-term treatment of pain with an opioid.
Important information about OXYCONTIN: • Get emergency help right away if you take too much OXYCONTIN (overdose). When you first start taking OXYCONTIN, when your dose is changed, or if you take too much (overdose), serious or life-threatening breathing problems that can lead to death may occur. • Taking OXYCONTIN with other opioid medicines, benzodiazepines, alcohol, or other central nervous system depressants (including street drugs) can cause severe drowsiness, decreased awareness, breathing problems, coma, and death. • Never give anyone else your OXYCONTIN. They could die from taking it. Selling or giving away OXYCONTIN is against the law. • Store OXYCONTIN securely, out of sight and reach of children, and in a location not accessible by others, including visitors to the home.
Do not take OXYCONTIN if you have: • severe asthma, trouble breathing, or other lung problems. • a bowel blockage or have narrowing of the stomach or intestines. Before taking OXYCONTIN, tell your healthcare provider if you have a history of: • head injury, seizures • liver, kidney, thyroid problems • problems urinating • pancreas or gallbladder problems • abuse of street or prescription drugs, alcohol addiction, or mental health problems.
Tell your healthcare provider if you are: • pregnant or planning to become pregnant. Prolonged use of OXYCONTIN during pregnancy can cause withdrawal symptoms in your newborn baby that could be life-threatening if not recognized and treated. • breastfeeding. Not recommended during treatment with OXYCONTIN. It may harm your baby. • taking prescription or over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements. Taking OXYCONTIN with certain other medicines can cause serious side effects that could lead to death.
When taking OXYCONTIN: • Do not change your dose. Take OXYCONTIN exactly as prescribed by your healthcare provider. Use the lowest dose possible for the shortest time needed. • Take your prescribed dose every 12 hours at the same time every day. Do not take more than your prescribed dose in 12 hours. If you miss a dose, take your next dose at your usual time. • Swallow OXYCONTIN whole. Do not cut, break, chew, crush, dissolve, snort, or inject OXYCONTIN because this may cause you to overdose and die. • OXYCONTIN should be taken 1 tablet at a time. Do not pre-soak, lick, or wet the tablet before placing in your mouth to avoid choking on the tablet. • Call your healthcare provider if the dose you are taking does not control your pain. • Do not stop taking OXYCONTIN without talking to your healthcare provider. Dispose of expired, unwanted, or unused OXYCONTIN by promptly flushing down the toilet, if a drug take-back option is not readily available. Visit www.fda.gov/drugdisposal for additional information on disposal of unused medicines.
While taking OXYCONTIN DO NOT: • Drive or operate heavy machinery until you know how OXYCONTIN affects you. OXYCONTIN can make you sleepy, dizzy, or lightheaded. • Drink alcohol, or use prescription or over-the-counter medicines that contain alcohol. Using products containing alcohol during treatment with OXYCONTIN may cause you to overdose and die.
The possible side effects of OXYCONTIN are: • constipation, nausea, sleepiness, vomiting, tiredness, headache, dizziness, abdominal pain. Call your healthcare provider if you have any of these symptoms and they are severe.

Get emergency medical help if you have:

- trouble breathing, shortness of breath, fast heartbeat, chest pain, swelling of your face, tongue, or throat, extreme drowsiness, light-headedness when changing positions, feeling faint, agitation, high body temperature, trouble walking, stiff muscles, or mental changes such as confusion.

These are not all the possible side effects of OXYCONTIN. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088. For more information go to daily.med.nlm.nih.gov

Manufactured by: Purdue Pharma L.P., Stamford, CT 06901-3431, www.purduepharma.com or call 1-888-726-7535

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 10/2019



APOSTILLE

(Convención de La Haya de 5 Octubre de 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*

El presente documento público

2. ha sido firmado por Andrei Perlloni

3. actuando en calidad de Jefe de Filial, Filial de Cumplimiento de Importación y Exportación de Medicamentos

4. está provisto del sello/timbre del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos

Certificado

5. en Washington, D.C.

6. el veintiséis de Diciembre de 2019

7. por el Funcionario Adjunto de Legalizaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos

8. No. 20013875-5

9. Sello/timbre:

10. Firma:

Sonya N. Johnson

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, Estados Unidos de América

CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov – Teléfono (301) 796-4950

Certificado de un Producto Farmacéutico – Medicamento Aprobado

Número de Certificado: **73AH-V793**

Fecha de emisión del certificado: **18 de Diciembre de 2019**

Fecha de vencimiento del certificado: **17 de Diciembre de 2021**

País importador: **CHILE**

País exportador: **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

1. Nombre comercial, Denominación común Internacional o Nacional (si corresponde) y forma farmacéutica: OXYCONTIN® Comprimido, liberación prolongada
1.1 Principio(s) activo(s) y cantidad(es) por dosis unitaria (se prefiere composición cuantitativa completa): oxiconona clorhidrato 10 MG
1.2 ¿Este producto está autorizado a ser colocado en el mercado para uso en el país exportador? Sí
1.3 ¿Este producto se encuentra actualmente en el mercado del país exportador? Sí
2.A.1 Número de licencia del producto y fecha de emisión: 022272 05/04/2010
2.A.2 Nombre y dirección titular de la licencia del producto: Purdue Pharma L.P., 201 Tresser Blvd, Stamford, CT 06901 Estados Unidos de América
2.A.3 Condición del titular de la licencia del producto: Fabricante
2.A.3.1 Nombre y dirección del fabricante: Purdue Pharmaceuticals L.P., 4701 Purdue Drive, Wilson, NC 27893 Estados Unidos de América
2.A.4 ¿Se adjunta las bases resumidas aprobadas? Sí
2.A.5 ¿Se encuentra la información adjunta del producto completa y en consonancia con la licencia? Sí
2.A.6 Nombre del solicitante y dirección del certificado (si es diferente al titular de la licencia): N/A
2.B.4 Observaciones
3. ¿Efectúa la autoridad certificadora inspecciones periódicas de la planta de fabricación en la cual se elabora la forma farmacéutica? Sí
3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina (años): Conforme la sección 510(h)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Las inspecciones se realizarán de acuerdo con el programa basado en el riesgo.
3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? Sí
3.3 ¿Cumplen las instalaciones y operaciones con las BPMs como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud? (BPMs incluyendo el Código 21 de las Regulaciones Federales partes 210, 211 o ICH Q7A): Sí, al momento de la inspección, la planta cumple con las BPM de la FDA.
3.4 ¿Satisface la información presentada por el solicitante a la autoridad certificadora en todos los aspectos de la elaboración del producto asumida por terceros? Sí

Andrei Perlloni, Jefe de Filial

Filial de Cumplimiento de Importación y Exportación de Medicamentos

División de Importación, Exportación y Retiro del Mercado

Oficina de Seguridad, Integridad y Respuesta del Medicamento

El presente certificado cumple con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud, revisado el 1º Octubre de 1997

D00122309

Oxycontin (oxicodona clorhidrato de liberación prolongada), comprimidos
Etiquetas de blíster para comprimidos de 10mg
NDA# 22-272



LOTE XXXXXX VENC MM/AA
Oxycontin®
(oxicodona clorhidrato)
(comprimidos de liberación prolongada)
10 mg
Purdue Pharma L.P.

Verificado por: _____

Fecha: _____

Gregory V. Sparta

Director de Asuntos Regulatorios CMC

Oxycontin (oxicodona clorhidrato de liberación prolongada), comprimidos
Etiquetas de frascos para comprimidos de 10mg
NDA# 22-272



[Frente]

Atención para el Dispensador: Se debe entregar la Guía del Medicamento al paciente al momento de dispensar.

NDC 59011-410-10

OxyContin®

(oxicodona clorhidrato)

(comprimidos de liberación prolongada)

10 mg

100 comprimidos, sólo venta bajo receta

Purdue Pharma L.P.

[Lateral izquierdo]

S/N 123456789012

LOTE SIN LACA

VENC. LOTE/VENC

Dosis habitual: Leer literatura de prescripción adjunta

Tragar los comprimidos enteros. No cortar, romper, masticar, triturar o disolver.

[Lateral derecho]

Dispensar en un envase hermético resistente a la luz. Almacenar a 25°C (77°F);

variaciones de temperatura permitidas entre 15°-30°C (50°-86°F)

Purdue Pharma L.P.

Código de barras

Stanford CT 06901-3431

XXXXXX-XX

Verificado por: _____

Fecha: _____

Gregory V. Sparta

Director de Asuntos Regulatorios CMC

Oxycontin (oxicodona clorhidrato de liberación prolongada), comprimidos
Caja de blíster para comprimidos de 10mg
NDA# 22-272



Purdue Pharma L.P., Standford, CT 06901-3431

Nº patentes USA:6.468.963; 7.129.248; 7.674.799; 7.674.800; 7.683.072; 7.776.314; B.114.363; 6.309.060; y B.337.888.

2014, Purdue Pharma L.P., 302492-CO

NDC 59011-410-20 20 comprimidos Blíster de 10 cartillas con 2 comprimidos

OxyContin®

(oxicodona clorhidrato)

(comprimidos de liberación prolongada)

10 mg

sólo venta bajo receta

Almacenar a 25°C (77°F); variaciones de temperatura permitidas entre 15°-30°C (50°-86°F)

PARA USO HOSPITALARIO

Purdue Pharma L.P.,

Atención para el Dispensador: Se debe entregar la
Guía del Medicamento al paciente
al momento de dispensar.

10 mg OxyContin® (oxicodona clorhidrato, comprimidos de liberación prolongada)

NDC 59011-410-20 20 comprimidos Blíster de 10 cartillas con 2 comprimidos

OxyContin®

(oxicodona clorhidrato)

(comprimidos de liberación prolongada)

10 mg

sólo venta bajo receta

Almacenar a 25°C (77°F); variaciones de temperatura permitidas entre 15°-30°C (50°-86°F)

PARA USO HOSPITALARIO

Dosis habitual: Leer literatura de prescripción adjunta

Los comprimidos de OxyContin se deben tragar completos los comprimidos y no se deben cortar, romper, masticar, triturar o disolver.

Precaución: Mantener fuera del alcance de los niños. Este envase no es tipo Resistente a los niños.

Verificado por: _____

Fecha: _____

Gregory V. Sparta

Director de Asuntos Regulatorios CMC

Oxycontin (oxicodona clorhidrato de liberación prolongada), comprimidos
Envase externo para frascos
NDA# 22-272

El producto sólo es entregado en frascos, sin otro envase externo.

Purdue Pharmaceuticals L.P.

4701 Purdue Drive
Wilson, NC 27893
www.purduepharma.com

COMPOSICIÓN

Oxycontin (oxicodona clorhidrato de liberación prolongada), comprimidos 10 mg

NDA 22-272

Componente	mg/comprimido	Función	Referencia a los estándares
Núcleo			
Oxicodona HCl ¹	10,0	Principio activo	USP
Óxido de Polietileno	138,5	Polímero controlador de liberación	NF
Estearato de Magnesio	1,5	Lubricante	NF
Subtotal	150,0		
Curado			
Estearato de Magnesio	Traza ²	Lubricante	NF
Recubrimiento			
Opadry Blanco Y-5-18024-A		Capa cosmética	HSE ³
Hipromelosa 3cP	2,363		USP
Hipromelosa 50cP	0,338		USP
Hidroxipropil celulosa	2,025		NF
Dióxido de Titanio	1,350		USP
Polietilen Glicol 400	0,675		NF
Agua purificada	N/A ⁴	Solvente	USP
Total	156,75		

Notas:

¹ 10,0 mg de oxicodona clorhidrato equivalente a 8,96 mg de oxicodona base

² La "traza" de estearato de magnesio es No Menor Que 0,03 mg/comprimido

³ HSE: Estándar Interno

⁴ El agua purificada se usa para preparar la suspensión de recubrimiento y no se presenta en el producto final

Gregory V. Sparta
Director de Asuntos Regulatorios CMC

Fecha: _____

Dedicado a los médicos y pacientes

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar OXYCONTIN® de manera segura y efectiva. Vea la información para prescribir completa de OXYCONTIN.

OXYCONTIN® (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación extendida, para uso oral, CII

Aprobación inicial en EE.UU: 1950

ADVERTENCIA: ADICCIÓN, ABUSO Y USO INDEBIDO; EVALUACIÓN DE RIESGO Y ESTRATEGIA DE MITIGACIÓN (EREM); DEPRESIÓN RESPIRATORIA POTENCIALMENTE FATAL; INGESTIÓN ACCIDENTAL; SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL DE OPIOIDES; INTERACCIÓN CON EL CITOCROMO P450 3A4; y RIESGOS DE USO CONCOMITANTE CON BENZODIACEPINAS U OTROS DEPRESORES DEL SNC.

Vea la información para prescribir completa para completar el recuadro de advertencia

- OXYCONTIN expone a los usuarios a riesgos de adicción, abuso y uso indebido, lo que puede conducir a sobredosis y muerte. Evaluar el riesgo de cada paciente antes de prescribir y monitorear regularmente el desarrollo de estas conductas y condiciones (5.1).
- Para asegurar que los beneficios de los analgésicos opioides sean mayores que los riesgos de adicción, abuso, y uso indebido, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha solicitado una evaluación de riesgos y estrategia de mitigación (EREM) para estos productos (5.2).
- Puede producirse depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal. Monitorear atentamente, en especial al iniciar la administración o después de un aumento de la dosis. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos de OXYCONTIN enteros para evitar la exposición a una dosis potencialmente fatal de oxicodona (5.3)
- La ingesta accidental de OXYCONTIN, en especial en niños, puede dar lugar a una sobredosis fatal de oxicodona (5.3)
- El uso prolongado de OXYCONTIN durante el embarazo puede dar lugar a un síndrome de abstinencia neonatal de opioides, que puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata. Si fuera necesario utilizar un opioide por un período prolongado en una mujer embarazada, se debe informar a la paciente sobre el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal de opioides y asegurar que el tratamiento adecuado estará disponible (5.4).
- El uso concomitante con inhibidores de CYP3A4 (o la discontinuación de inductores de CYP3A4) puede ocasionar una sobredosis fatal de oxicodona de OXYCONTIN (5.5,7,12.3).
- El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol, puede provocar una sedación profunda, depresión respiratoria, coma, y muerte. Reservar la prescripción concomitante para uso en pacientes cuyas opciones de tratamiento alternativa son inadecuadas. Limitar las dosis y duraciones al mínimo requerido; y seguir a los pacientes por los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (5.6, 7)

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Posología y administración (2.9) 10/2019

Precauciones y Advertencias (5.3, 5.14) 10/2019

INDICACIONES Y USO

OXYCONTIN es un agonista opioide indicado para el manejo del dolor suficientemente severo como para requerir tratamiento diario, las 24 horas, a largo plazo, con opioides y para el cual las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas en:

- Adultos y
- Pacientes pediátricos con tolerancia a opioides, de 11 años de edad o más, que ya están recibiendo y toleran una dosis diaria mínima de opioides de al menos 20 mg de oxicodona oral o su equivalente.

Limitaciones del uso

- Debido a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido de los opioides, incluso en las dosis recomendadas y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con las formulaciones opioides de liberación prolongada, OXYCONTIN debe reservarse para pacientes en quienes las opciones de tratamiento alternativas (por ejemplo, analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) son inefectivas, no son toleradas o no serían adecuadas para producir un manejo suficiente del dolor por otros motivos. (1)
- OXYCONTIN no está indicado como analgésico a utilizar según sea necesario (prn). (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Sólo debe ser prescrito por profesionales de la salud expertos en el uso de opioides potentes para el manejo del dolor crónico. (2.1)
- OXYCONTIN 60 mg y 80 mg comprimidos, una dosis unitaria mayor de 40 mg o una dosis diaria total mayor de 80 mg sólo para uso de pacientes en quienes se ha comprobado la tolerancia a un opioide de potencia comparable. (2.1)
- Pacientes considerados tolerantes a los opioides son aquellos que toman, por una semana o más, al menos 60 mg de morfina oral por día, 25 mcg de fentanilo transdérmico por hora, 30 mg de oxycodona oral por día, 8 mg de hidromorfona oral por día, 25 mg de oxymorfona oral por día, 60 mg de hidroxycodona oral por día; o una dosis de un analgésico equivalente de otro opioide (2.1)
- Usar la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible consistente con los objetivos del tratamiento de cada paciente (2.1)
- Individualizar la dosis basado en la severidad del dolor, la respuesta del paciente, experiencia previa con analgésicos, y factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido (2.1)
- Enseñar a los pacientes que se deben tragar los comprimidos completos y no se deben cortar, romper, masticar, triturar o disolver (riesgo de dosis potencialmente fatal) (2.1, 5.1)
- Enseñar a los pacientes a que se tomen un comprimido a la vez, con agua suficiente para asegurar que se tragan completamente inmediatamente después de introducirlos en la boca (2.1, 5.10)
- No discontinuar abruptamente OXYCONTIN en un paciente con dependencia física ya que una discontinuación rápida de analgésicos opioides ha resultado en síntomas de abstinencia serios, dolor no controlado, y suicidio (2.9)

Adultos: Para pacientes no tratados previamente o sin tolerancia a los opioides, comenzar con comprimidos de 10 mg para administración oral cada 12 horas. Véanse información de prescripción completa para las instrucciones de conversión de opioides a OXYCONTIN, titulación y mantenimiento del tratamiento. (2.2, 2.3, 2.5).

Pacientes pediátricos de 11 años de edad o mayores

- Sólo para utilizar en pacientes pediátricos de 11 años o mayores que ya reciben y toleran opioides durante al menos 5 días consecutivos, con un mínimo de 20 mg por día de oxycodona o su equivalente durante al menos dos días inmediatamente precedentes a la administración de OXYCONTIN. (2.4)
- Véanse información de prescripción completa para las instrucciones de conversión de opioides a OXYCONTIN, titulación y mantenimiento del tratamiento. (2.4, 2.5).

Pacientes adultos mayores: En pacientes geriátricos debilitados, sin tolerancia a los opioides, iniciar la administración a 1/3 – 1/2 de la dosis inicial recomendada y ajustar cuidadosamente (2.7, 8.5)

Pacientes con disfunción hepática: Iniciar la administración a 1/3 – 1/2 de la dosis inicial recomendada y ajustar cuidadosamente. (2.8, 8.6)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

Comprimidos de liberación prolongada: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Depresión respiratoria significativa. (4)
- Asma bronquial aguda o severa en un ámbito sin monitorización o sin equipo de reanimación. (4)
- Obstrucción gastrointestinal conocida o en sospecha, incluyendo íleo paralítico. (4)
- Hipersensibilidad a oxycodona. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Depresión respiratoria potencialmente fatal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en adultos mayores, caquéticos o debilitados: Controlar atentamente, particularmente durante el inicio y ajuste del tratamiento (5.7)
- Insuficiencia Adrenal: Si está diagnosticado, tratar con reemplazo fisiológico de corticosteroides, y retirar al paciente de los opioides. (5.8)
- Hipotensión severa: Controlar durante el inicio de la administración y la titulación. Evitar la utilización de OXYCONTIN en pacientes con choque circulatorio. (5.9)

- Riesgo de uso en pacientes con presión intracraneal elevada, tumores cerebrales, traumatismo de cráneo o alteración de la consciencia: Controlar la presencia de sedación y depresión respiratoria. Evitar el uso de OXYCONTIN en pacientes con alteración de la consciencia o coma. (5.10)
- Riesgo de obstrucción en pacientes con dificultad para tragar o con trastornos GI subyacentes que podría predisponerlos a tal complicación: Considerar la utilización de un analgésico alternativo. (5.11)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>5%) fueron estreñimiento, náuseas, somnolencia, mareos, vómitos, prurito, cefalea, boca seca, astenia y sudoración. (6.1)

Para reportar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, contactar a Purdue Pharma L.P. en el número 1-888-726-7535 o a la FDA, en el 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Depresores del SNC: El uso concomitante puede causar hipotensión, sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Si se requiere la co-administración y se decide comenzar la administración de OXYCONTIN, comenzar con 1/3 a 1/2 de la dosis inicial recomendada, considerar el uso de la menor dosis del depresor de SNC concomitante y controlar atentamente. (2.6, 5.6, 7)
- Fármacos serotoninérgicos: El uso concomitante puede causar síndrome serotoninérgico. Discontinuar OXYCONTIN si se sospecha de síndrome serotoninérgico. (7)
- Analgésicos opioides Agonistas/ antagonistas mixtos y agonistas parciales: Evitar el uso con OXYCONTIN porque pueden disminuir el efecto analgésico de OXYCONTIN o precipitar síntomas de abstinencia. (5.14, 7)
- Inhibidores de la Monoamino Oxidasa (IMAO): Pueden potenciar los efectos de morfina. Evitar el uso concomitante en pacientes que reciben IMAOs o dentro de los 14 días de cese al tratamiento con un IMAO. (7)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Puede provocar daño fetal (8.1)

Lactancia: No recomendado (8.2)

Véase en el punto 17 de la INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y Guía de Medicación.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: ADICCIÓN, ABUSO Y USO INDEBIDO; EVALUACIÓN DE RIESGO Y ESTRATEGIA DE MITIGACIÓN (EREM); DEPRESIÓN RESPIRATORIA POTENCIALMENTE FATAL; INGESTIÓN ACCIDENTAL; SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL DE OPIOIDES; INTERACCIÓN CON EL CITOCROMO P450 3A4; y RIESGOS DE USO CONCOMITANTE CON BENZODIACEPINAS U OTROS DEPRESORES DEL SNC.

1. INDICACIONES Y USO

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1. Instrucciones importantes sobre posología y administración
- 2.2. Dosis inicial en adultos sin tolerancia a los opioides
- 2.3. Conversión de opioides a OXYCONTIN en adultos
- 2.4. Dosis inicial en pacientes pediátricos de 11 años y mayores
- 2.5. Titulación y mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 11 años y mayores
- 2.6. Modificaciones de la dosis con el uso concomitante de depresores del sistema nervioso central
- 2.7. Modificaciones de la dosis en pacientes adultos mayores debilitados y sin tolerancia a los opioides
- 2.8. Modificaciones de la dosis en pacientes con disfunción hepática
- 2.9. Reducción segura en Discontinuación de OXYCONTIN

3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

4. CONTRAINDICACIONES

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1. Adicción, abuso y uso indebido
- 5.2. Evaluación de riesgo de analgésico opioide y estrategias de mitigación (EREM).
- 5.3. Depresión respiratoria potencialmente fatal
- 5.4. Síndrome de abstinencia neonatal de opioides
- 5.5. Riesgos de uso concomitante o Discontinuación de Inhibidores e Inducidores de Citocromo P450 3A4.
- 5.6. Riesgos por el uso concomitante con Benzodiacepinas u otros depresores del sistema nervioso central
- 5.7. Depresión respiratoria potencialmente fatal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica en adultos mayores, caquéticos, o debilitados.
- 5.8. Insuficiencia Adrenal
- 5.9. Hipotensión severa
- 5.10. Riesgo de uso en pacientes con presión intracraneal elevada, tumores cerebrales, traumatismo de cráneo o alteración de la consciencia
- 5.11. Dificultad para tragar y riesgo de obstrucción en pacientes con riesgo de disminución del lumen gastrointestinal
- 5.12. Riesgo de uso en pacientes con afecciones gastrointestinales
- 5.13. Riesgo incrementado convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos
- 5.14. Abstinencia
- 5.15. Riesgo de conducir vehículos y operar maquinaria
- 5.16. Control de laboratorio

6. REACCIONES ADVERSAS

- 6.1. Experiencia de estudios clínicos
- 6.2. Experiencia posterior a la comercialización

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1. Embarazo
- 8.2. Lactancia
- 8.3. Mujeres y hombres de potencial reproductivo
- 8.4. Uso pediátrico
- 8.5. Uso geriátrico
- 8.6. Disfunción hepática
- 8.7. Disfunción renal
- 8.8. Diferencias entre los sexos

9. ABUSO Y DEPENDENCIA

- 9.1. Sustancias controladas
- 9.2. Abuso
- 9.3. Dependencia
- 10. SOBREDOSIS
- 11. DESCRIPCIÓN
- 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1. Mecanismo de acción
 - 12.2. Farmacodinamia
 - 12.3. Farmacocinética
- 13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1. Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
- 14. ESTUDIOS CLÍNICOS
- 16. PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- 17. INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se incluyen en el listado

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: ADICCIÓN, ABUSO Y USO INDEBIDO; EVALUACIÓN DE RIESGO Y ESTRATEGIA DE MITIGACIÓN (EREM); DEPRESIÓN RESPIRATORIA POTENCIALMENTE FATAL; INGESTIÓN ACCIDENTAL; SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL DE OPIOIDES; INTERACCIÓN CON EL CITOCROMO P450 3A4; y RIESGOS DE USO CONCOMITANTE CON BENZODIACEPINAS U OTROS DEPRESORES DEL SNC.

Adicción, Abuso y Uso indebido

OXYCONTIN expone a pacientes y otros usuarios a riesgos de adicción, abuso y uso indebido, lo que puede conducir a sobredosis y muerte. Evaluar el riesgo de cada paciente antes de prescribir OXYCONTIN y monitorear a todos los pacientes regularmente por el desarrollo de estas conductas y condiciones [Véase Advertencias y Precauciones (5.1)].

Evaluación de Riesgos y Estrategia de Mitigación (EREM)

Para asegurar que los beneficios de los analgésicos opioides sean mayores que los riesgos de adicción, abuso, y uso indebido, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha solicitado una EREM para estos productos [Véase Advertencias y Precauciones (5.2)]. Bajo los requerimientos de las EREMs, las compañías farmacéuticas con productos analgésicos opioides aprobados deben crear programas de educación de cumplimiento de las EREMs que estén disponibles para los profesionales de la salud. A los profesionales de la salud se les anima encarecidamente a:

- completar un programa de educación de cumplimiento de las EREMs
- aconsejar a los pacientes y/o sus cuidadores, con cada prescripción, en uso seguro, riesgos serios, almacenamiento, y eliminación de estos productos.
- enfatizar a los pacientes y sus cuidadores la importancia de leer la Guía de Medicación cada vez que es entregado por su farmacéutico, y
- considerar otras herramientas para mejorar la seguridad del paciente, hogar y comunidad.

Depresión respiratoria potencialmente fatal

Puede producirse una depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal con el uso de OXYCONTIN. Monitorear una depresión respiratoria, en especial al iniciar la administración de OXYCONTIN o después de un aumento de la dosis. Indicar a los pacientes que traguen los comprimidos de OXYCONTIN enteros; triturar, masticar o disolver los comprimidos de OXYCONTIN puede provocar una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal de oxicodona [Véase Advertencias y Precauciones (5.3)].

Ingesta accidental

La ingesta accidental de incluso una dosis de OXYCONTIN, en especial en niños, puede dar lugar a una sobredosis fatal de oxicodona [Véase Advertencias y Precauciones (5.3)].

Síndrome de abstinencia neonatal de opioides

El uso prolongado de OXYCONTIN durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal de opioides, que puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata y requiere un manejo acorde con los protocolos desarrollados por los expertos en neonatología. Si fuera necesario utilizar un opioide por un período prolongado en una mujer embarazada, se debe informar a la paciente sobre el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal de opioides y asegurar que el tratamiento adecuado estará disponible [Véase Advertencias y Precauciones (5.3)].

Interacción con el citocromo P450 3A4

El uso concomitante de OXYCONTIN con todos los inhibidores del citocromo P450 3A4 puede causar aumento de las concentraciones plasmáticas de oxicodona, lo que podría aumentar o prolongar los efectos adversos del fármaco y potencialmente ocasionar depresión respiratoria fetal. Además, la discontinuación de un inductor del citocromo P450 3A4 administrado en forma concomitante podría dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de oxicodona. Controlar a los pacientes que reciben OXYCONTIN y cualquier inhibidor o inductor de CYP3A4 [Véase Advertencias y precauciones (5.14) y Farmacología clínica (12.3)].

Riesgos de Uso concomitante con Benzodiacepinas u otros depresores del SNC

El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol, puede provocar una sedación profunda, depresión respiratoria, coma, y muerte. [Véase Advertencias y precauciones (5.6) e Interacciones farmacológicas (7)].

- Reservar la prescripción concomitante de OXYCONTIN y benzodiacepinas u otros depresores del SNC para uso en pacientes cuyas opciones de tratamiento alternativa son inadecuadas.
- Limitar las dosis y duraciones al mínimo requerido.
- Seguir a los pacientes por los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

1 INDICACIONES Y USO

OXYCONTIN está indicado para el manejo del dolor suficientemente severo como para requerir tratamiento diario, las 24 horas, a largo plazo con opioides y para el cual las opciones terapéuticas alternativas son inadecuadas en:

- Adultos; y
- Pacientes pediátricos con tolerancia a opioides, de 11 años de edad o más, que ya están recibiendo y toleran una dosis diaria mínima de opioides de al menos 20 mg de oxicodona oral o su equivalente.

Limitaciones del uso

- Debido a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido de los opioides, incluso en las dosis recomendadas y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con las formulaciones opioides de liberación prolongada [*Véase Advertencias y precauciones (5.1)*], OXYCONTIN debe reservarse para pacientes en quienes las opciones de tratamiento alternativas (por ejemplo, analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) son inefectivas, no son toleradas o no serían adecuadas para producir un manejo suficiente del dolor por otros motivos.
- OXYCONTIN no está indicado como analgésico a utilizar según sea necesario (prn).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones importantes sobre posología y administración

OXYCONTIN sólo debe ser prescrito por profesionales de la salud expertos en el uso de opioides potentes para el manejo del dolor crónico.

OXYCONTIN 60 mg y 80 mg comprimidos, una dosis unitaria mayor de 40 mg o una dosis diaria total mayor de 80 mg son sólo para uso de pacientes en quienes se ha comprobado la tolerancia a un opioide de potencia comparable. Pacientes adultos considerados tolerantes a los opioides son aquellos que toman, por una semana o más, al menos 60 mg de morfina oral por día, 25 mcg de fentanilo transdérmico por hora, 30 mg de oxicodona oral por día, 8 mg de hidromorfona oral por día, 25 mg de oxymorfona oral por día, 60 mg de hidroxidona oral por día; o una dosis de un analgésico equivalente de otro opioide.

- Usar la menor dosis efectiva por el menor tiempo posible consistente con los objetivos del tratamiento de cada paciente [*Véase Advertencias y precauciones (5)*]
- Iniciar el régimen de dosificación para cada paciente de forma individual; tomando en cuenta la severidad del dolor en los pacientes, la respuesta de los pacientes, la experiencia previa con analgésicos, y factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido [*Véase Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Monitorear a los pacientes de cerca por depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24-72 horas de iniciar la terapia y luego de los incrementos de dosis de OXYCONTIN y ajustar la dosis de forma adecuada [*Véase Advertencias y precauciones (5.3)*]

Enseñar a los pacientes que se deben tragar los comprimidos de OXYCONTIN completos, un comprimido a la vez, con agua suficiente para asegurar que se tragan completamente inmediatamente después de introducirlos en la boca [*Véase en Información para Asesoramiento del Paciente (17)*]. Enseñar a los pacientes a no mojar, lamer, o humedecer de alguna forma el comprimido previo a colocarlo en la boca [*Véase Advertencias y precauciones (5.11)*]. Cortar, romper, masticar, triturar o disolver los comprimidos de OXYCONTIN provocará una liberación descontrolada de oxicodona y puede generar una sobredosis o muerte [*Véase Advertencias y precauciones (5.1)*].

OXYCONTIN es administrado oralmente cada 12 horas.

2.2 Dosis inicial en adultos sin tolerancia a los opioides

La dosis inicial para para pacientes sin tolerancia a los opioides, es de comprimidos OXYCONTIN de 10 mg para administración oral cada 12 horas.

El uso de dosis de inicio mayores en pacientes quienes sin tolerancia a los opioides puede causar depresión respiratoria fatal [*Véase Advertencias y precauciones (5.3)*].

2.3 Conversión de opioides a OXYCONTIN en adultos

Conversión de otras formulaciones de Oxycodona para administración oral a OXYCONTIN

Si se cambia de otras formulaciones de oxycodona para administración oral a OXYCONTIN, administrar la mitad de la dosis diaria total del paciente como OXYCONTIN cada 12 horas.

Conversión de otros opioides a OXYCONTIN

Discontinuar todos los demás medicamentos opioides administrados durante las 24 horas del día cuando se inicie la terapia de OXYCONTIN.

No hay una relación de conversión establecida para la conversión de otros opioides a OXYCONTIN definida por estudios clínicos. Iniciar la dosificación usando OXYCONTIN 10 mg por vía oral cada 12 horas.

Es más seguro subestimar los requerimientos de oxycodona de un paciente para las 24 horas oralmente y brindar medicación de rescate (por ejemplo, un opioide de liberación inmediata) que sobrestimar la dosis de oxycodona oral por 24 horas y manejar una reacción adversa debido a la sobredosis. Mientras las tablas útiles de equivalentes opioides estén fácilmente disponibles, existe una variabilidad entre pacientes en la potencia relativa de diferentes opioides.

La observación cercana y la titulación frecuente están garantizados hasta que el manejo de dolor sea estable en el nuevo opioide. Monitorear de cerca los signos y síntomas de abstinencia de opioides y los signos de sobredosis/toxicidad luego de la conversión en los pacientes a OXYCONTIN.

Conversión de metadona a OXYCONTIN

El monitoreo cercano es de particular importancia cuando se realiza la conversión desde metadona a otros agonistas opioides. La relación entre metadona y otros agonistas opioides puede variar ampliamente en función de la exposición a la dosis previa. La metadona tiene una vida media prolongada y puede acumularse en el plasma.

Conversión de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN

El tratamiento con OXYCONTIN puede ser iniciado luego de que el parche de fentanilo transdérmico haya sido removido por al menos 18 horas. Aunque no se realizó una evaluación sistemática de esta conversión, comenzar con una conversión conservadora: sustituir por 10 mg de OXYCONTIN cada 12 horas por cada 25 mcg por hora de parche de fentanilo transdérmico. Controlar de cerca al paciente durante la conversión de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN porque la experiencia documentada con esta conversión es limitada.

2.4. Dosis inicial en pacientes pediátricos de 11 años y mayores

La siguiente información sobre dosificación es para utilizar solamente en pacientes pediátricos de 11 años y mayores que ya estaban recibiendo opioides y los toleraban durante al menos cinco días consecutivos. Para los dos días inmediatamente precedentes a la administración de OXYCONTIN, los pacientes deben estar tomando, como mínimo, 20 mg diarios de oxycodona o su equivalente. OXYCONTIN no es apropiado para utilizar en pacientes pediátricos que requieren una dosis diaria total menor de 20 mg. La Tabla 1, basada en la experiencia de estudios clínicos, presenta el factor de conversión al cambiar a pacientes pediátricos de 11 años y mayores (bajo las condiciones descritas anteriormente) de opioides a OXYCONTIN.

Discontinuar todos los demás medicamentos opioides administrados durante las 24 horas del día cuando se inicie la terapia de OXYCONTIN.

Hay una considerable variabilidad entre los pacientes en la potencia relativa de diferentes fármacos opioides y formulaciones. Por lo tanto, un enfoque conservador es aconsejado cuando se determine la dosis diaria total de OXYCONTIN. Es más seguro subestimar los requerimientos de oxycodona de un paciente para las 24 horas oralmente y brindar medicación de rescate (por ejemplo, un opioide de liberación inmediata) que sobrestimar la dosis de oxycodona oral por 24 horas y manejar una reacción adversa debido a la sobredosis.

Considerar lo siguiente cuando se usa la información de la Tabla 1.

- No es una tabla de dosis equianalgésicas.
- Los factores de conversión en esta tabla son sólo para la conversión de uno de los analgésicos opioides orales enumerados a OXYCONTIN.
- La tabla no se puede utilizar para realizar la conversión de OXYCONTIN a otro opioide. Al hacerlo se produciría una sobrestimación de la dosis del nuevo opioide y podría dar como resultado una sobredosis fatal.
- La fórmula para la conversión de opioides previos, incluyendo oxicodona para administración oral, a la dosis diaria de OXYCONTIN es $\text{mg por día del opioide previo} \times \text{factor} = \text{mg por día de OXYCONTIN}$. Dividir la dosis diaria total calculada por 2 para obtener la dosis de OXYCONTIN a administrar cada 12 horas. Si fuera necesario redondear, la dosis siempre se debe redondear a la potencia de OXYCONTIN comprimidos más cercana disponible.

TABLA 1: Factores de conversión al cambiar en pacientes pediátricos de 11 años o mayores a OXYCONTIN.

Opioide previo	Factor de conversión	
	Oral	Parenteral*
Oxicodona	1	--
Hidrocodona	0,9	--
Hidromorfona	4	20
Morfina	0,5	3
Tramadol	0,17	0,2

*Para pacientes que reciben opioides parenterales en altas dosis se debe realizar una conversión más conservadora. Por ejemplo, para morfina parenteral en altas dosis, utilizar 1,5 en vez de 3 como factor de multiplicación.

Paso N° 1: Calcular la dosis diaria total estimada de OXYCONTIN usando la Tabla 1:

- Para pacientes pediátricos que toman un solo opioide, sumar la dosis diaria total actual del opioide y luego multiplicarla por el factor de conversión aproximado para calcular la dosis diaria aproximada de OXYCONTIN.
- Para pacientes pediátricos que se encuentran en un régimen con más de un opioide, calcular la dosis aproximada de oxicodona para cada opioide y sumar los totales para obtener la dosis diaria total aproximada de OXYCONTIN.
- Para pacientes pediátricos que se encuentran en un régimen de relación fija de analgésicos opioides/no opioides, utilizar solamente el componente opioide de estos productos en la conversión.

Paso N° 2: Si fuera necesario redondear, la dosis siempre se debe redondear a la potencia menor de OXYCONTIN comprimidos más cercana disponible, e iniciar el tratamiento con OXYCONTIN con esa dosis. Si la dosis diaria total calculada de OXYCONTIN es menor de 20 mg, no hay una potencia segura para la conversión y no se debe iniciar el tratamiento con OXYCONTIN.

Ejemplo de conversión de un único opioide (por ejemplo, hidrocodona) a OXYCONTIN: Usando el factor de conversión de 0,9 para hidrocodona oral que se presenta en la Tabla 1, una dosis diaria total de 50 mg de hidrocodona se convierte en 45 mg de oxicodona por día o 22,5 mg de OXYCONTIN cada 12 horas. Después del redondeo a la potencia menor más cercana, la dosis inicial recomendada de OXYCONTIN es 20 mg cada 12 horas.

Paso N° 3: La observación cercana y la titulación frecuente están garantizados hasta que el manejo de dolor sea estable en el nuevo opioide. Monitorear de cerca los signos y síntomas de abstinencia de opioides y los signos de sobredosis / toxicidad luego de la conversión en los pacientes a OXYCONTIN. [Véase Posología y Administración (2.5)] para instrucciones importantes en titulación y terapia de mantenimiento.

La experiencia con la conversión de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN en pacientes pediátricos de 11 años y mayores es limitada. Si se cambia el parche de fentanilo transdérmico por OXYCONTIN, se debe asegurar que el parche haya sido removido por al menos 18 horas. Aunque no se realizó una evaluación sistemática de esta conversión, comenzar con una conversión conservadora: sustituir por 10 mg de OXYCONTIN cada 12 horas por cada 25 mcg por hora de parche de fentanilo transdérmico. Controlar atentamente al paciente durante la conversión de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN.

Si se utiliza una dosificación asimétrica, instruir a los pacientes para que tomen la dosis más elevada a la mañana y la dosis menor al atardecer.

2.5. Titulación y mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 11 años y mayores

Ajustar individualmente la dosis de OXYCONTIN hasta una dosis que brinde analgesia adecuada y reduzca las reacciones adversas. Los pacientes que reciben OXYCONTIN se deben reevaluar continuamente para determinar el mantenimiento del control del dolor, la presencia de signos y síntomas de abstinencia de opioides y reacciones adversas, así como para monitorizar el desarrollo de adicción, abuso y uso indebido. [Véase *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Es importante la comunicación frecuente entre el profesional que prescribe, otros miembros del equipo asistencial, el paciente y el cuidador/familia durante períodos de cambio de los requerimientos analgésicos, incluyendo la titulación inicial. Durante el tratamiento crónico, reevaluar periódicamente la necesidad continua para el uso de analgésicos opioides.

Los pacientes que experimentan dolor intercurrente podrían requerir un ajuste de la dosis de OXYCONTIN o podrían necesitar medicación de rescate con una dosis adecuada de un analgésico de liberación inmediata. Si el nivel de dolor aumenta después de la estabilización de la dosis, se debe intentar identificar la fuente del aumento del dolor antes de aumentar la dosificación de OXYCONTIN. Debido a que las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en aproximadamente 1 día, la dosificación de OXYCONTIN podría ajustarse cada 1 a 2 días.

Si se observan reacciones adversas relacionadas con los opioides inaceptables, considerar la reducción de la dosificación. Ajustar la dosis para obtener un balance adecuado entre el manejo del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

No hay estudios clínicos bien controlados que evalúen la seguridad y eficacia con la dosificación más frecuente que cada 12 horas. Como guía para los pacientes pediátricos de 11 años y mayores, la dosis diaria total de oxicodona generalmente puede aumentarse un 25% de la dosis diaria total actual. Como guía para los pacientes adultos, la dosis diaria total de oxicodona generalmente puede aumentarse entre 25% y 50% de la dosis diaria total actual cada vez que esté clínicamente indicado un aumento de la dosis.

2.6 Modificaciones de la dosis con el uso concomitante de depresores del sistema nervioso central

Si el paciente actualmente está tomando un depresor del sistema nervioso central (SNC) y se decide iniciar la administración de OXYCONTIN, comenzar con 1/3 a 1/2 de la dosis inicial recomendada de OXYCONTIN, considerar el uso de la menor dosis del depresor de SNC concomitante, y controlar a los pacientes de signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión [Véase *Advertencias y precauciones (5.6)* e *Interacciones medicamentosas (7)*].

2.7 Modificaciones de la dosis en pacientes adultos mayores debilitados y sin tolerancia a los opioides

Para pacientes geriátricos debilitados y sin tolerancia a los opioides, la dosificación debe comenzar a 1/3 a 1/2 de la dosis inicial recomendada y titular la dosis cuidadosamente [Véase *Usos en poblaciones específicas (8.5)*].

2.8 Modificaciones de la dosis en pacientes con disfunción hepática

Para pacientes con disfunción hepática, comenzar la administración a 1/3 a 1/2 de la dosis inicial recomendada y titular la dosis cuidadosamente. Monitorear los signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión [Véase *Usos en poblaciones específicas (8.6)*, *Farmacología clínica (12.3)*].

2.9 Reducción segura en Discontinuación de OXYCONTIN

No discontinuar abruptamente OXYCONTIN en pacientes quienes puedan ser físicamente dependientes de opioides. Una discontinuación rápida de analgésicos opioides en pacientes quienes son físicamente dependiente de opioides ha resultado en síntomas de abstinencia serios, dolor no controlado, y suicidio. Una rápida discontinuación también ha sido asociada con intentos encontrar otras fuentes de analgésicos opioides, los cuales pueden ser confundidos con la búsqueda de drogas para abuso. Pacientes pueden intentar tratar sus dolores o síntomas de abstinencia con opioides ilícitos, tales como heroína, y otras sustancias.

Cuando una decisión se ha tomado para disminuir la dosis o discontinuar la terapia en un paciente dependiente de opioides que toman OXYCONTIN, hay una variedad de factores que se deberían considerar. Incluyendo la dosis de OXYCONTIN que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento, el tipo de dolor por el cual está siendo tratado, y los atributos físicos y psicológicos del paciente. Es importante asegurar el cuidado continuo del paciente y acordar un adecuado programa de reducción y un plan de seguimiento para que así el paciente y los objetivos expectativas entregadas sean claras y realistas. Cuando los analgésicos opioides se están discontinuando debido a un

desorden de uso de sustancias sospechosas, evaluar y tratar al paciente, o remitir para una evaluación y tratamiento del desorden de uso de sustancias. El tratamiento debería incluir enfoques basados en la evidencia, tales como tratamiento asistido a la medicación de desórdenes de uso de opioides. Pacientes complejos con dolor comórbido y desórdenes de uso de sustancias pueden beneficiarse de la derivación a los especialistas.

No existen programas estándares de reducción de opioides que sean adecuados para todos los pacientes. Las buenas prácticas clínicas dictan un plan específico para el paciente para reducir la dosis de opioides gradualmente. Para pacientes con OXYCONTIN quien son dependientes físicos del opioide, inician la reducción con unos pequeños incrementos suficientes (ej, no mayor que el 10% a 25% de la dosis diaria total) para evitar síntomas de abstinencia, y proceder a disminuir la dosis en un intervalo de cada 2 a 4 semanas. Los pacientes quien han estado tomando opioides por periodos breves de tiempo pueden tolerar una reducción más rápida.

Puede ser necesario entregarle al paciente dosis más bajas para cumplir una reducción exitosa. Re-evaluar al paciente frecuentemente para manejar el dolor y los síntomas de abstinencia, rinorrea, bostezo, perspiración, resfrío, mialgia, y midriasis. Otros signos y síntomas que también pueden desarrollar incluyen irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor de articulación, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea, o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria, o frecuencia cardíaca. Si surgen los síntomas de abstinencia, puede ser necesario pausar la reducción por un periodo de tiempo o elevar la dosis del analgésico opioide a la dosis previa, y luego proceder con una reducción menor. Además, monitorear a los pacientes por cambio anímicos, emergencia de pensamientos suicidas, o uso de otras sustancias.

Cuando se manejen a pacientes que toman analgésicos opioides, particularmente aquellos quienes han sido tratados por un largo periodo y/o con altas dosis para un dolor crónico, asegurar que un enfoque multimodal al manejo del dolor, incluyendo soporte de salud mental (si es necesario), sea previo al inicio de una reducción de analgésico opioide. Un enfoque multimodal para el manejo del dolor puede optimizar el tratamiento de dolor crónico tan bien como la reducción exitosa del analgésico opioide [Véase *Advertencias y precauciones (5.14)*, *Abuso de drogas y Dependencia (9.3)*].

3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS

Comprimidos de liberación prolongada: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg.

- Comprimidos recubiertos de 10 mg de liberación prolongada (comprimidos redondos, blancos, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 10 en el otro)
- Comprimidos recubiertos de 15 mg de liberación prolongada (comprimidos redondos, grises, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 15 en el otro)
- Comprimidos recubiertos de 20 mg de liberación prolongada (comprimidos redondos, rosados, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 20 en el otro)
- Comprimidos recubiertos de 30 mg de liberación prolongada (comprimidos redondos, marrones, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 30 en el otro)
- Comprimidos recubiertos de 40 mg de liberación prolongada (comprimidos redondos, amarillos, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 40 en el otro)
- Comprimidos recubiertos de 60 mg de liberación prolongada (comprimidos redondos, rojos, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 60 en el otro)
- Comprimidos recubiertos de 80 mg de liberación prolongada (comprimidos redondos, verdes, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 80 en el otro)

4. CONTRAINDICACIONES

OXYCONTIN está contraindicado en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa [Véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Asma bronquial aguda o severa en un ámbito sin monitorización o sin equipo de reanimación [Véase *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Obstrucción gastrointestinal conocida o sospechosa, incluyendo íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia) a oxicodona [Véase *Reacciones Adversas (6.2)*].

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1. Adicción, abuso y uso indebido

OXYCONTIN contiene oxicodona, una sustancia controlada incluida en la Lista II. Como opioide, OXYCONTIN expone a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido. Como los productos de liberación prolongada como OXYCONTIN liberan el opioide durante un período de tiempo prolongado, hay un mayor riesgo de sobredosis y muerte debido a la mayor cantidad de oxicodona presente [Véase *Abuso y Dependencia de drogas* (9)].

Aunque se desconoce el riesgo de adicción en cada persona, podría producirse en pacientes con prescripciones correctas de OXYCONTIN. Puede producirse adicción en las dosis recomendadas y si se produce uso indebido o abuso del fármaco.

Evaluar el riesgo de adicción, abuso o uso indebido de opioides de cada paciente antes de prescribir OXYCONTIN y monitorear a todos los pacientes que reciben OXYCONTIN para detectar la aparición de estas conductas o condiciones. Los riesgos son mayores en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a fármacos o alcohol) o enfermedades mentales (por ejemplo, depresión mayor). Sin embargo, la presencia de estos riesgos potenciales no debería impedir el manejo adecuado del dolor en ningún paciente. A los pacientes con mayor riesgo se les podrían prescribir formulaciones de opioides de liberación modificada como OXYCONTIN, pero el uso en estos pacientes requiere un asesoramiento intensivo sobre los riesgos y el uso correcto de OXYCONTIN, junto con monitorización intensiva para detectar signos de adicción, abuso y uso indebido.

El abuso o uso indebido de OXYCONTIN por triturar, masticar, inhalar o inyectar el producto disuelto producirá la liberación incontrolada de oxicodona y puede producir sobredosis y muerte [Véase *Sobredosis* (10)].

Las personas que abusan de drogas y con trastornos de adicción buscan opioides y están sujetos a una desviación criminal. Se deben tener en cuenta estos riesgos al recetar o entregar OXYCONTIN. Las estrategias para disminuir estos riesgos incluyen prescribir la menor cantidad posible del medicamento y aconsejar al paciente sobre la eliminación adecuada del medicamento no utilizado [Véase *Información para asesoramiento del paciente* (17)]. Comuníquese con la junta estatal de licencias profesionales o la autoridad de sustancias controladas del estado para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el abuso o la desviación de este producto.

5.2. Evaluación de riesgo de analgésico opioide y estrategias de mitigación (EREM).

Para asegurar que los beneficios de los analgésicos opioides sean mayores a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha solicitado una evaluación de riesgo y estrategias de mitigación (EREM) para estos productos. Bajo los requerimientos de las EREMs, las compañías farmacéuticas con productos analgésicos opioides aprobados deben crear programas de educación de cumplimiento de las EREMs que estén disponibles para los profesionales de la salud. A los profesionales de la salud se les anima encarecidamente a:

- Completar un programa de educación de cumplimiento de las EREMs ofrecidos por un proveedor acreditado de educación continua (EC) u otro programa de educación que incluya todos los elementos del Modelo de Educación de la FDA para Profesionales de la Salud involucrados en el manejo o apoyo de pacientes con dolor.
- Aconsejar a los pacientes y/o sus cuidadores, sobre el uso seguro, riesgos serios, almacenamiento, y eliminación de analgésicos opioides cada vez que estos medicamentos sean prescritos. La Guía de Asesoramiento al Paciente (GAP) se puede obtener en este link: www.fda.gov/opioidAnalgescicREMSPCG
- Enfatizar a los pacientes y sus cuidadores la importancia de leer la Guía de Medicación que recibirán por parte de su farmacéutico cada vez que se les dispense un analgésico opioide
- Considerar el uso de otras herramientas para mejorar la seguridad del paciente, hogar y comunidad, tales como los acuerdos entre el prescriptor y paciente que refuerzan las responsabilidades de prescriptor y paciente.

Para obtener información adicional de las EREM de analgésicos opioides y de una lista de EREM CME/CE acreditadas, llamar al 1-800-503-0784, o iniciar sesión en www.opioidanalgescicrems.com. El modelo de la FDA se puede encontrar en www.fda.gov/OpoidAnalgescicREMSBlueprint

5.3. Depresión respiratoria potencialmente fatal

Se han informado depresión respiratoria seria, potencialmente fatal o fatal con el uso de opioides, incluso cuando se utilizan de la manera recomendada. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata de inmediato, podría provocar un paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria podría incluir una observación cercana, medidas de sostén y utilización de antagonistas de opioides, según el estado clínico del paciente [Véase *Sobredosis* (10)]. La

retención de dióxido de carbono (CO₂) por la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedantes de los opioides.

Mientras puede producirse una depresión respiratoria seria, potencialmente fatal o fatal en cualquier momento durante el uso de OXYCONTIN, el riesgo es mayor durante el comienzo del tratamiento o después de aumentar la dosis. Monitorear atentamente a los pacientes la presencia de depresión respiratoria, especialmente dentro de las 24-72 horas del inicio del tratamiento con OXYCONTIN y después de aumentar la dosis.

Para disminuir el riesgo de depresión respiratoria, son esenciales la adecuada dosificación y el ajuste correcto de las dosis [Véase Posología y administración (2)]. La sobrestimación de la dosis de OXYCONTIN cuando se realiza la conversión de otro producto opioide en pacientes puede dar lugar a una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental de incluso una dosis de OXYCONTIN, especialmente por niños, puede producir una depresión respiratoria y muerte debido a la sobredosis de oxycodona.

Los Opioides pueden causar desordenes respiratorios relacionados al sueño incluyendo apnea de sueño central (ASC) e hipoxemia relacionada al sueño. El uso de opioides puede incrementar el riesgo de ASC de una forma dosis dependiente. En pacientes quienes presentan ASC, considerar la disminución de la dosis de opioide usando las buenas prácticas de reducción de opioide [Véase Posología y administración (2.5)].

5.4. Síndrome de abstinencia neonatal de opioides

El uso prolongado de OXYCONTIN durante el embarazo puede producir abstinencia en el recién nacido. El síndrome de abstinencia neonatal de opioides, a diferencia del síndrome de abstinencia en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere un manejo de acuerdo con los protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Observe a los recién nacidos por signos de síndrome de abstinencia neonatal de opioides y maneje adecuadamente. Aconseje a las mujeres embarazadas que usan opioides por un periodo prolongado del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal de opioides y asegure que el tratamiento apropiado estará disponible [Véase Uso en Poblaciones Específicas (8.1), Información para asesoramiento del paciente (17)].

5.5. Riesgos de uso concomitante o Discontinuación de Inhibidores e Inductores de Citocromo P450 3A4.

El uso concomitante de OXYCONTIN con un inhibidor de CIP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (ej., eritromicina), agentes antifúngicos-azoles (ej., ketoconazol), e inhibidores de proteasa (ej., ritonavir), puede incrementar las concentraciones plasmáticas de oxycodona y prolongar las reacciones adversas del opioide, las cuales pueden provocar depresión respiratoria potencialmente fatal [Véase Advertencias y precauciones (5.3)], particularmente se logra cuando un inhibidor se añade luego de una dosis estable de OXYCONTIN. Similarmente, la discontinuación de un inductor de CIP3A4, tales como rifampicina, carbamazepina y fenitoína en pacientes tratados con OXYCONTIN, puede incrementar las concentraciones plasmáticas de oxycodona y prolongar las reacciones adversas del opioide. Cuando se use OXYCONTIN con inhibidores de CIP3A4 o se discontinúe el uso de inductores de CIP3A4 en pacientes tratados con OXYCONTIN, se debe monitorear de cerca a los pacientes en intervalos frecuentes y se debe considerar la reducción de dosis de OXYCONTIN hasta que se alcancen efectos farmacológicos estables [Véase Interacciones medicamentosas (7)].

El uso concomitante de OXYCONTIN con inductores de CIP3A4 o la discontinuación de inhibidores de CIP3A4 podrían disminuir las concentraciones plasmáticas de oxycodona, disminuir la eficacia del opioide o, posiblemente, generar un síndrome de abstinencia en un paciente quien ha desarrollado dependencia física a la oxycodona. Cuando se use OXYCONTIN con inductores de CIP3A4 o se discontinúe inhibidores de CIP3A4, se debe monitorear de cerca a los pacientes en intervalos frecuentes y se debe considerar un incremento de dosis del opioide si fuese necesario para mantener una analgesia adecuada o si aparecen los síntomas de abstinencia [Véase Interacciones medicamentosas (7)].

5.6. Riesgos por el uso concomitante con Benzodiacepinas u otros depresores del sistema nervioso central

Pueden producirse sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte si se utiliza OXYCONTIN en forma concomitante con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, benzodiacepinas no sedantes/hipnóticas, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides, alcohol). Debido a estos riesgos, reservar la prescripción concomitante de estos medicamentos para uso en pacientes cuyas opciones de tratamiento alternativo son inadecuados.

Estudios de observación han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiacepinas incrementan el riesgo de mortalidad relacionada a los fármacos comparada al uso de analgésicos opioides solos. Debido

a las propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros fármacos depresores de SNC con analgésicos opioides [Véase *Interacciones medicamentosas* (7)].

Si la decisión tomada es de prescribir una benzodiacepina u otro depresor de SNC en forma concomitante con un analgésico opioide, se debe prescribir con la menor dosis efectiva y en corta duración de uso concomitante. En pacientes que ya están recibiendo un analgésico opioide, se debe prescribir una menor dosis inicial de las benzodiacepinas u otros depresores del SNC que la indicada en la ausencia de un opioide, y ajustar de acuerdo a la respuesta clínica. Si se inicia un analgésico opioide en un paciente que ya está tomando una benzodiacepina u otro depresor de SNC, se debe prescribir una menor dosis inicial del analgésico opioide, y ajustar de acuerdo a la respuesta clínica. Seguir de cerca a los pacientes por signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Asesorar a pacientes y cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se usa OXYCONTIN con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas). Asesorar a los pacientes de no conducir u operar maquinaria pesada hasta que los efectos del uso concomitante de benzodiacepinas u otros depresores del SNC haya sido determinado. Examinar a los pacientes del riesgo de trastornos por uso de sustancias, incluyendo abuso o uso indebido de opioides, y advertirlos del riesgo de sobredosis y muerte asociado con el uso adicional de depresores del SNC incluyendo alcohol y drogas ilícitas [Véase *Interacciones medicamentosas* (7), *Información para asesoramiento del paciente* (17)].

5.7. Depresión respiratoria potencialmente fatal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica en adultos mayores, caquéticos, o debilitados.

El uso de OXYCONTIN en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un ámbito sin monitorización o sin equipo de reanimación está contraindicado.

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica: Pacientes tratados con OXYCONTIN con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cor pulmonar, y aquellos con una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia, o depresión respiratoria preexistente están en un riesgo aumentado con conducir a una disminución respiratoria incluyendo apnea, incluso en dosis recomendadas de OXYCONTIN [Véase *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Pacientes adultos mayores, caquéticos, o debilitados: Una depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes en pacientes adultos mayores, caquéticos, o debilitados, ya que ellos pueden tener alterada tanto la farmacocinética o clearance comparado a los más pacientes saludables más jóvenes [Véase *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Monitorear de cerca a los pacientes, particularmente cuando comienzan o ajustan OXYCONTIN y cuando OXYCONTIN se da de forma concomitante con otros fármacos que deprimen la respiración [Véase *Advertencias y precauciones* (5.3, 5.6)]. De forma alternativa, considerar el uso de analgésicos no opioides en estos pacientes.

5.8. Insuficiencia Adrenal

Casos de insuficiencia adrenal han sido reportados con el uso de opioides, con más frecuencia luego de más de un mes de uso. La presentación de insuficiencia adrenal puede incluir signos y síntomas no específicos que incluyen náusea, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareo, y baja presión sanguínea. Si se sospecha de insuficiencia adrenal, confirmar el diagnóstico con un examen tan pronto sea posible. Si se diagnostica insuficiencia adrenal, tratar con dosis de reemplazo psicológico con corticoesteroides. El paciente debe dejar el opioide para permitir que la función adrenal se recupere y continuar con el tratamiento con corticoesteroides hasta que la función adrenal se recupere. Se puede intentar con otros opioides ya que algunos casos informaron el uso de otro opioide sin la recurrencia de insuficiencia adrenal. La información disponible no identifica algún opioide en particular que sea más probable de ser asociado con insuficiencia adrenal.

5.9. Hipotensión severa

OXYCONTIN puede producir hipotensión severa, incluyendo hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad para mantener la presión sanguínea ya está comprometida por un volumen sanguíneo disminuido o por una administración concomitante de ciertos fármacos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales [Véase *Interacciones medicamentosas* (7)]). Monitorear a estos pacientes por signos de hipotensión después de iniciar el tratamiento con OXYCONTIN o de ajustar

su dosis. En pacientes con shock circulatorio, OXYCONTIN puede causar vasodilatación que puede además reducir el gasto cardíaco y la presión sanguínea. Se debe evitar el uso de OXYCONTIN en pacientes con shock circulatorio.

5.10. Riesgo de uso en pacientes con presión intracraneal elevada, tumores cerebrales, traumatismo de cráneo o alteración de la consciencia

Se deben controlar en los pacientes en tratamiento con OXYCONTIN que sean susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencias de aumento de la presión endocraneal o tumores cerebrales) la presencia de signos de sedación y depresión respiratoria, en particular cuando se inicia el tratamiento con OXYCONTIN. OXYCONTIN puede disminuir el impulso respiratorio y la retención de CO₂ resultante puede aumentar aún más la presión endocraneal.

Los opioides también pueden oscurecer el curso clínico en pacientes con traumatismo de cráneo. Se debe evitar el uso de OXYCONTIN en pacientes con alteración de la consciencia o coma.

5.11. Dificultad para tragar y riesgo de obstrucción en pacientes con riesgo de disminución del lumen gastrointestinal

Han existido informes post-comercialización de dificultad para tragar los comprimidos de OXYCONTIN. Estos informes incluyeron ahogo, náuseas, regurgitación y comprimidos atorados en la garganta. Se debe instruir a los pacientes para que no humedezcan previamente, chupen o mojen por cualquier medio los comprimidos de OXYCONTIN antes de introducirlos en la boca y que tomen un comprimido por vez con agua suficiente para asegurar la deglución completa inmediatamente después de introducirlos en la boca.

Han existido informes post-comercialización raros de casos de obstrucción intestinal y exacerbación de diverticulitis, algunos de los cuales han requerido una intervención médica para remover el comprimido. Los pacientes con trastornos GI subyacentes, tales como cáncer de esófago o cáncer de colon con lumen gastrointestinal pequeño tienen un mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones. Se debe considerar el uso de un analgésico alternativo en pacientes con dificultad para tragar y en aquellos con riesgo de trastornos GI subyacentes que producen una disminución del lumen gastrointestinal.

5.12. Riesgo de uso en pacientes con afecciones gastrointestinales

OXYCONTIN está contraindicado en pacientes con conocida o sospechosa obstrucción gastrointestinal, incluyendo íleo paralítico.

La oxicodona de OXYCONTIN puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Los opioides pueden causar aumento de los niveles de amilasa sérica. Se debe monitorear a los pacientes con enfermedad de la vía biliar, incluyendo aquellos con pancreatitis aguda, por agravamiento de los síntomas.

5.13. Riesgo incrementado convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

La oxicodona de OXYCONTIN puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y puede aumentar el riesgo de convulsiones que ocurren en otros ámbitos clínicos asociados con convulsiones. Monitorear a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos por agravamiento del control de las convulsiones durante el tratamiento con OXYCONTIN.

5.14. Abstinencia

No discontinuar OXYCONTIN de forma abrupta en pacientes con dependencia física a los opioides. Cuando se esté discontinuando OXYCONTIN en pacientes con dependencia física, reducir gradualmente la dosis. La rápida reducción de oxicodona en un paciente con dependencia física de opioides puede generar un síndrome de abstinencia y el retorno del dolor [Véase *Posología y Administración* (2.9), *Abuso de drogas y Dependencia* (9.3)]

Adicionalmente, se debe evitar el uso de analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (ej., pentazocina, nalbufina y butorfanol) o de agonistas parciales (ej., buprenorfina) en pacientes que están recibiendo un analgésico agonista opioide completo, incluyendo OXYCONTIN. En estos pacientes, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos o los agonistas parciales pueden disminuir el efecto analgésico y/o precipitar síntomas de abstinencia.

5.15. Riesgo de conducir vehículos y operar maquinaria

OXYCONTIN puede alterar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un automóvil u operar maquinaria. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan

vehículos ni operen maquinaria peligrosa a menos que tengan tolerancia a los efectos de OXYCONTIN y sepan cómo reaccionarán a la medicación [Véase en Información para Asesoramiento del Paciente (17)].

5.16. Control de laboratorio

No todos los exámenes de orina para “opioides” u “opiáceos” detectan la presencia de oxicodona de manera confiable, en especial aquellas creadas para uso en ejercicio. Además, muchos laboratorios informarán concentraciones urinarias del fármaco por debajo de un valor “límite” especificado como “negativas”. Por lo tanto, si se considera realizar una determinación de oxicodona en orina en el manejo clínico de un paciente individual, verificar que la sensibilidad y la especificidad de la prueba sean las adecuadas, y tener en cuenta las limitaciones de la prueba utilizada cuando se interpreten los resultados.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias están descritas en otras secciones de la etiqueta:

- Adicción, abuso y uso indebido [Véase Advertencias y precauciones (5.1)]
- Depresión respiratoria potencialmente fatal [Véase Advertencias y precauciones (5.3)]
- Síndrome de abstinencia neonatal de opioides [Véase Advertencias y precauciones (5.4)]
- Interacciones con Benzodiacepinas u otros depresores del SNC [Véase Advertencias y precauciones (5.6)]
- Insuficiencia Adrenal [Véase Advertencias y precauciones (5.8)]
- Hipotensión severa [Véase Advertencias y precauciones (5.9)]
- Reacciones adversas gastrointestinales [Véase Advertencias y precauciones (5.11, 5.12)]
- Convulsiones [Véase Advertencias y precauciones (5.13)]
- Abstinencia [Véase Advertencias y precauciones (5.14)]

6.1. Experiencia de estudios clínicos

Experiencia de estudios clínicos en adultos

Debido a que los estudios clínicos se realizaron bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro fármaco y no pueden reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de OXYCONTIN se evaluó en estudios clínicos doble ciego que incluyeron a 713 pacientes con dolor moderado a severo de etiologías diversas. En estudios abiertos de dolor por cáncer, 187 pacientes recibieron OXYCONTIN en dosis diarias totales que variaron entre 20 mg y 640 mg por día. La dosis diaria total promedio fue de aproximadamente 105 mg por día.

OXYCONTIN puede aumentar el riesgo de reacciones adversas serias como las observadas con otros analgésicos opioides, incluyendo depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, depresión circulatoria, hipotensión o shock [Véase Sobredosis (10)].

Las reacciones adversas más comunes (>5%) informadas por pacientes en estudios clínicos que compararon OXYCONTIN con placebo se presentan a continuación en la Tabla 2:

TABLA 2: Reacciones Adversas Comunes (>5%)

Reacción Adversa	OXYCONTIN (n=227)	Placebo (n=45)
	%	%
Constipación	(23)	(7)
Nausea	(23)	(11)
Somnolencia	(23)	(4)
Mareos	(13)	(9)
Prurito	(13)	(2)
Vómitos	(12)	(7)
Dolor de cabeza	(7)	(7)
Boca seca	(6)	(2)
Astenia	(6)	-
Sudoración	(5)	(2)

En los estudios clínicos se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con OXYCONTIN con una incidencia entre 1% y 5%:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastritis

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: escalofríos, fiebre

Trastornos metabólicos y nutricionales: anorexia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares

Trastornos psiquiátricos: sueños anormales, ansiedad, confusión, disforia, euforia, insomnio, nerviosismo, pensamientos anormales

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, hipo

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: erupción

Trastornos vasculares: hipotensión postural

Las siguientes reacciones adversas se produjeron en menos de 1% de los pacientes que participaron en estudios clínicos:

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: linfadenopatías

Trastornos auditivos y laberínticos: tinitus

Trastornos oculares: visión anormal

Trastornos gastrointestinales: disfagia, eructos, flatulencia, trastornos gastrointestinales, aumento del apetito, estomatitis

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: síndrome de abstinencia (con o sin convulsiones), edema, edema periférico, sed, malestar, dolor torácico, edema facial

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: lesión traumática accidental

Investigaciones: depresión del segmento ST

Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: síncope, migraña, marcha anormal, amnesia, hipercinesia, hipoestesia, hipotonía, parestesia, trastornos del habla, estupor, temblor, vértigo, perversión del sentido del gusto

Trastornos psiquiátricos: depresión, agitación, despersonalización, labilidad emocional, alucinaciones

Trastornos renales y de la vía urinaria: disuria, hematuria, poliuria, retención urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y mamarios: impotencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: aumento de la tos, alteración de la voz

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: piel seca, dermatitis exfoliativa

Experiencia de estudios clínicos en pacientes pediátricos de 11 años y mayores

La seguridad de OXYCONTIN fue evaluada en un estudio clínico con 140 pacientes de 11 a 16 años de edad. La mediana de la duración del tratamiento fue de tres semanas aproximadamente. Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron vómitos, náuseas, cefaleas, pirexia y estreñimiento.

La Tabla 3 incluye un resumen de la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento informados en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Tabla 3: Incidencia de reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes de 11 a 16 años

Clase de sistema orgánico Término preferido	11 a 16 años (N=140) n (%)
Cualquier evento adverso $\geq 5\%$	71 (51)
TRASTORNOS GATROINTESTINALES	56 (40)
Vómitos	30 (21)
Nauseas	21 (15)
Constipación	13 (9)
Diarrea	8 (6)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	32 (23)
Pirexia	15 (11)

TRASTORNOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES	9 (6)
Apetito disminuido	7 (5)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	37 (26)
Dolor de cabeza	20 (14)
Mareos	12 (9)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TEJIDO SUBCUTÁNEO	23 (16)
Prurito	8 (6)

Las siguientes reacciones adversas se produjeron en un estudio clínico de OXYCONTIN en pacientes de 11 a 16 años con una incidencia entre $\geq 1,0\%$ y $< 5,0$. Los eventos están en la lista dentro de cada Clase de Sistema/Órgano.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: neutropenia febril, neutropenia

Trastornos cardíacos: taquicardia

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: fatiga, dolor escalofríos, astenia

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: dolor por el procedimiento, seroma

Investigaciones: disminución de la saturación de oxígeno, elevación de alanina aminotransferasa, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de eritrocitos, descenso de peso

Trastornos metabólicos y nutricionales: hipocloremia, hiponatremia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor en extremidad, dolor musculoesquelético

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, hipoestesia, letargo, parestesia

Trastornos psiquiátricos: insomnio, ansiedad, depresión, agitación

Trastornos renales y de la vía urinaria: disuria, retención urinaria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dolor orofaríngeo

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: hiperhidrosis, erupción

6.2. Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de oxicodona de liberación. Debido que estas reacciones fueron informadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre se puede estimar de forma confiable sus frecuencias o establecer una relación causal a la exposición con el fármaco.

Abuso, adicción, agresión, amenorrea, colestasis, suicidio, muerte, caries dentales, elevación de enzimas hepáticas, hiperalgesia, hipogonadismo, hiponatremia, íleo, sobredosis intencional, alteración del estado de ánimo, hipertonía muscular, sobredosis, palpitaciones (en el contexto de la abstinencia), convulsiones, intento de suicidio, ideas suicidas, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, y urticaria.

Además de los eventos adversos anteriores, se han informado los siguientes eventos, potenciales debido a la hinchazón y propiedades del hidrogel del comprimido: atragantamiento, náuseas, regurgitación, comprimidos atascados en la garganta y dificultad de tragar el comprimido.

Síndrome serotoninérgico: Casos de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente fatal, se han reportado durante el uso concomitante de opioides con fármacos serotoninérgicos.

Insuficiencia adrenal: Casos de insuficiencia adrenal, se han reportado con el uso de opioides, con más frecuencia luego de más de un mes de uso.

Anafilaxis: Anafilaxis ha sido reportado con los ingredientes que están contenidos en OXYCONTIN.

Deficiencia de andrógenos: Casos de deficiencia de andrógenos han ocurrido con el uso crónico de opioides [Véase Farmacología clínica (12.2)]

7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La tabla 4 incluye las interacciones medicamentosas clínicamente significativas con OXYNCONTIN

Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6	
Impacto clínico	El uso concomitante de OXYCONTIN e inhibidores de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de oxicodona, generando efectos opioides aumentados o prolongados. Estos efectos podrían ser más pronunciados con el

	uso concomitante de OXYCONTIN e inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6, particularmente cuando un inhibidor se añade luego de que se alcanza la dosis estable de OXYCONTIN [Véase Advertencias y precauciones (5.5)]. Luego de terminar el uso de un inhibidor de CYP3A4, cuando declinan los efectos del inhibidor, la concentración plasmática de oxicodona disminuirá [Véase Farmacología clínica (12.3)], generando una eficacia opioide disminuida o un síndrome de abstinencia en pacientes quienes han desarrollado dependencia física a la oxicodona.
Intervención	Si es necesario el uso concomitante, considerar la reducción de la dosis de OXYCONTIN hasta que se alcancen los efectos farmacológicos estables. Monitorear a los pacientes por depresión respiratoria y sedación en intervalos frecuentes. Si un inhibidor de CYP3A4 se discontinúa, considerar el aumento de dosis de OXYCONTIN hasta que se alcancen los efectos farmacológicos estables. Monitorear por signos de abstinencia opioide.
Ejemplos	Antibióticos macrólidos (ej., eritromicina), agentes antifúngicos azoles (ej., ketoconazol), inhibidores de proteasa (ej., ritonavir)
Inductores de CYP3A4	
Impacto clínico	El uso concomitante de OXYCONTIN e inductores de CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de oxicodona [Véase Farmacología clínica (12.3)], resultando en una eficacia disminuida o en el comienzo de un síndrome de abstinencia en pacientes quienes han desarrollado dependencia física a la oxicodona [Véase Advertencias y precauciones (5.5)]. Luego de terminar el uso de un inductor de CYP3A4, cuando declinan los efectos del inductor, la concentración plasmática de oxicodona aumentará [Véase Farmacología clínica (12.3)], lo cual podría aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como reacciones adversas, y puede causar una depresión respiratoria severa.
Intervención	Si es necesario el uso concomitante, considerar el incremento de la dosis de OXYCONTIN hasta que se alcancen los efectos farmacológicos estables. Monitorear por signos de abstinencia opioide. Si un inductor de CYP3A4 se discontinúa, considerar la reducción de la dosis de OXYCONTIN y monitorear por signos de depresión respiratoria.
Ejemplos	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína.
Benzodiacepinas y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)	
Impacto clínico	Debido a los efectos farmacológicos aditivos, el uso concomitante de benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluyendo alcohol, puede aumentar el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.
Intervención	Reservar la prescripción concomitante de estos fármacos para el uso en pacientes cuyas opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Limitar las dosis y duraciones al mínimo requerido. Seguir de cerca a los pacientes por signos de depresión respiratoria y sedación [Véase Posología y Administración (2.6), Advertencias y precauciones (5.6)].
Ejemplos	Benzodiacepinas y otros sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides, alcohol.
Fármacos serotoninérgicos	
Impacto clínico	El uso concomitante de opioides con otros fármacos que afectan sistema neurotransmisor serotoninérgico ha resultado en un síndrome serotoninérgico.

Intervención	Si se justifica el uso concomitante, observar cuidadosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de dosis. Discontinuar OXYCONTIN si se sospecha de síndrome serotoninérgico.
Ejemplos	Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRSs), inhibidores de serotonina y noradrenalina (ISNs), antidepresivos tricíclicos (ATs), triptanos, antagonista de receptor 5-HT ₃ , fármacos que afectan el sistema neurotransmisor de serotonina (ej., mirtazapina, trazodona, tramadol), ciertos relajantes musculares (ej., ciclobenzaprina, metaxalona), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) (aquellos que intentan tratar los desórdenes psiquiátricos y también otros como linezolida azul de metilo intravenoso)
inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs)	
Impacto clínico	Las interacciones de IMAOs con opioides se pueden manifestar como un síndrome serotoninérgico o como toxicidad opioide (ej., depresión respiratoria, coma) [Véase Advertencias y precauciones (5.3)].
Intervención	El uso de OXYCONTIN no está recomendado para pacientes que toman IMAOs o dentro de 14 días de terminar tal tratamiento.
Ejemplos	Fenelzina, tranilcipromina, linezolida.
Analgésicos opioides Agonistas/ antagonistas mixtos y agonistas parciales	
Impacto clínico	Pueden reducir el efecto analgésico de OXYCONTIN y/o precipitar un síndrome de abstinencia.
Intervención	Evitar el uso concomitante.
Ejemplos	Butorfanol, nalbufina, pentazocina, buprenorfina
Relajantes musculares	
Impacto clínico	Oxicodona puede mejorar la acción bloqueante neuromuscular de los relajantes musculares esqueléticos y producir un incrementado grado de depresión respiratoria.
Intervención	Monitorear a los pacientes por signos de depresión respiratoria que pueden ser mayores a las esperadas y disminuir la dosis de OXYCONTIN y/o del relajante muscular cuando sea necesario.
Diuréticos	
Impacto clínico	Los opioides pueden reducir la eficacia de diuréticos induciendo la liberación de hormas antidiuréticas
Intervención	Monitorear a los pacientes por signos de diuresis disminuida y/o efectos en presión sanguínea e incrementar la dosis del diurético si fuese necesario.
Fármacos anticolinérgicos	
Impacto clínico	El uso concomitante de fármacos anticolinérgicos puede incrementar el riesgo de retención urinaria y/o constipación severa, lo cual puede generar íleo paralítico
Intervención	Monitorear a los pacientes por signos de retención urinaria o reducir la motilidad gástrica cuando OXYCONTIN es usado de forma concomitante con fármacos anticolinérgicos.

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo puede causar síndrome de abstinencia neonatal de opioides.

OXYCONTIN en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes y abortos involuntarios. En estos de reproducción animal no hubo toxicidad embrionario fetal cuando se les administró oralmente oxicodona clorhidrato a ratas y conejos, durante el periodo de organogénesis, en dosis de 1,3 a 40 veces la dosis de adulto humano de 60mg/día, respectivamente. En un estudio de toxicidad pre y post natal, cuando oxicodona fue administrado oralmente a ratas, hubo un decrecimiento transitorio del peso corporal de la cría durante la lactancia y el periodo temprano de post destete en la dosis equivalente a una dosis de adulto de 60mg/día. En muchos estudios

publicados, el tratamiento de ratas embarazadas con oxicodona clorhidrato en dosis clínicamente relevantes y por debajo resultaron en efectos neuroconductuales en la descendencia [Véase Datos]. Basado en los datos de animales, aconsejar a mujeres embarazadas del riesgo potencial al feto.

El riesgo de fondo estimado de mayores defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada se desconoce. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto de nacimiento, pérdidas, u otros resultados adversos. En población general de USA, el riesgo de fondo estimado de mayores defectos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales.

El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo con fines médicos o no médicos puede causar dependencia física en el recién nacido y síndrome de abstinencia neonatal de opioides poco tiempo después del nacimiento.

El síndrome de abstinencia neonatal de opioides se presenta con irritabilidad, hiperactividad y patrones anormales de sueño, llanto agudo, temblor, vómitos, diarrea, y problemas de ganancia de peso. El comienzo, duración, y severidad del síndrome de abstinencia neonatal de opioides varían en base al específico opioide usado, duración de uso, tiempo y cantidad del último uso maternal, la tasa de eliminación del fármaco por el recién nacido. Observar a los recién nacidos por síntomas de síndrome de abstinencia neonatal de opioides y manejar adecuadamente [Véase Advertencias y precauciones (5.4)]

Trabajo de parto y parto

Los opioides cruzan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos físico-fisiológicos en el feto. Un antagonista opioide, tal como naloxona, debe estar disponible para contrarrestar la depresión respiratoria inducida por opioides en el feto. OXYCONTIN no está recomendado para uso en mujeres inmediatamente antes del parto, cuando el uso de analgésicos de acción corta u otras técnicas analgésicas son más apropiadas. Los analgésicos opioides, incluyendo OXYCONTIN, pueden prolongar el parto a través de acciones las cuales reducen temporalmente la potencia, duración, y frecuencia de contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto no es consistente y puede compensarse con una mayor tasa de analgésicos durante el parto por signos de sedación excesiva y depresión respiratoria.

Datos

Datos animales

Ratas preñadas se trataron con 0.5, 2.4 y 8 mg/kg de oxicodona clorhidrato (0.08, 0.3, 0.7 y 1.3 veces la dosis diaria en humanos de 60 mg/día, respectivamente basado en un mg/m² base) durante el periodo de organogénesis. La oxicodona no produjo efectos adversos en los fetos al ser expuesto hasta 1.3 veces la dosis humana de 60 mg/día. La dosis mayor produjo toxicidad maternal caracterizada por roer de forma excesiva las extremidades anteriores y disminuida ganancia de peso corporal.

Conejas preñadas se trataron tratadas con 1.5, 25 y 125 mg/kg de oxicodona clorhidrato (0.3, 2.8 y 40 veces la dosis diaria en humanos de 60 mg/día, respectivamente basado en un mg/m² base) durante el periodo de organogénesis. La oxicodona no produjo efectos adversos en los fetos al ser expuesto hasta 40 veces la dosis humana de 60 mg/día. Las dosis mayores de 25mg/kg y 125mg/kg produjeron toxicidad maternal caracterizada por el consumo disminuido de alimentos y de ganancia de peso corporal.

Ratas preñadas se trataron tratadas con 0.5, 2 y 6 mg/kg de oxicodona clorhidrato (0.08, 0.32 y 1 veces la dosis diaria en humanos de 60 mg/día, respectivamente, basado en un mg/m² base) durante el periodo de organogénesis a través de la lactancia. Se encontró una disminución del peso corporal durante la lactancia y en la fase temprana post destete en crías amamantadas por las madres que recibieron las dosis más altas utilizadas (6 mg/kg/día, equivalente a una dosis de adulto humano de 60 mg/día, en un mg/m² base). Sin embargo, se recuperó el peso corporal de estas crías.

En estudios publicados, informaron que la descendencia de ratas preñadas que se administraron oxicodona clorhidrato durante la gestación, exhiben efectos neuroconductuales incluyendo respuestas de estrés alteradas y un

comportamiento con ansiedad aumentada (2 mg/kg/día intravenosa desde el 8vo al 21 día de gestación y el 1°, 3° y 5° día post natal; 0,3 veces una dosis oral de adulto humano de 60 mg/día, en un mg/m² base), y memoria y aprendizaje alterado (15 mg/kg/día oral desde la reproducción al parto; 2,4 veces la dosis oral de adulto humano de 60 mg/día, en un mg/m² base).

8.2. Lactancia

La oxycodona está presente en leche materna. Estudios publicados sobre lactancia reportan concentraciones variables de oxycodona en leche materna con administración de oxycodona de liberación inmediata a madres lactantes en el periodo post parto. Los estudios de lactancia no evaluaron a lactantes por posibles reacciones adversas. Los estudios de lactancia no se han realizado con oxycodona de liberación prolongada, incluyendo OXYCONTIN, no hay información disponible sobre los efectos del fármaco en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias, incluyendo sedación excesiva y depresión respiratoria en lactantes amamantados, asesorar a los pacientes que el amamantamiento no está recomendado durante el tratamiento con OXYCONTIN.

Consideraciones clínicas

Niños expuestos a OXYCONTIN a través de la leche materna debería ser monitoreados por sedación excesiva y depresión respiratoria. Síntomas de abstinencia pueden ocurrir en lactantes cuando la administración maternal de un analgésico opioide se suspende, o cuando termina el amamantamiento.

8.3. Mujeres y hombres de potencial reproductivo

Infertilidad

El uso crónico de opioides puede causar disminución de la fertilidad en hombres y mujeres en edad con potencial reproductivo. Se desconoce si estos efectos en fertilidad son reversibles [Véase *Reacciones Adversas (6.2)*, *Farmacología Clínica (12.2)*].

8.4. Uso pediátrico

La eficacia y seguridad de OXYCONTIN han sido establecidas en pacientes pediátricos de 11 a 16 años. El uso de OXYCONTIN se soporta por evidencia estudios adecuados y bien controlados con OXYCONTIN en adultos tan bien como un estudio abierto en pacientes pediátricos de 6 a 16 años. Sin embargo, un número insuficiente de pacientes menores de 11 años inscritos en este estudio para establecer la seguridad del producto en este grupo etario.

La seguridad de OXYCONTIN en pacientes pediátricos fue evaluada en 155 pacientes que recibieron y toleraron opioides previamente por al menos 5 días consecutivos con un mínimo de 20 mg por día de oxycodona o su equivalente, en los dos días previos a la dosis de OXYCONTIN. Los pacientes comenzaron con una dosis diaria total entre 20 y 100 mg dependiendo de la dosis opioide previa.

Los eventos adversos más frecuentes observados en pacientes pediátricos fueron vómito, náusea, dolor de cabeza, estado febril, y constipación [Véase *Posología y Administración (2.4)*, *Reacciones Adversas (6.1)*, *Farmacología Clínica (12.3)* y *Estudios Clínicos (14)*].

8.5. Uso geriátrico

En estudios farmacocinéticos controlados en sujetos mayores de edad (mayor a 65 años) el clearance de oxycodona fue reducido ligeramente. Comparado a adultos jóvenes, las concentraciones plasmáticas de oxycodona se incrementaron en un 15% aproximadamente [Véase *Farmacología Clínica (12.3)*]. Del total de número de sujetos (445) en los estudios clínicos de comprimidos de liberación controlada de oxycodona clorhidrato, 148 (33,3%) fueron de 65 años y más (incluyendo aquellos de 75 años y más) mientras que 40 (9,0%) fueron de 75 años y más. En estudios clínicos con un inicio apropiado de tratamiento y ajuste de dosis, no se vieron reacciones adversas desfavorables o inesperadas en pacientes adultos mayores quienes recibieron comprimidos de liberación controlada de oxycodona clorhidrato. Así, las dosis usuales e intervalos de dosificación pueden ser apropiados para adultos mayores. Sin embargo, una reducción de dosis se recomienda en pacientes debilitados no tolerantes a los opioides.

La depresión respiratoria es el riesgo principal de pacientes adultos mayores tratados con opioides, y ha ocurrido después de grandes dosis iniciales administradas a pacientes quienes no son tolerantes a los opioides o cuando los opioides fueron administrados concomitantemente con otros agentes que causan depresión respiratoria. Ajustar la

dosis de OXYCONTIN lentamente en estos pacientes y monitorear de cerca por signos de depresión del sistema nervioso central y respiratorio [Véase *Advertencias y precauciones* (5.7)].

Se conoce a la oxycodona por ser excretada principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con disfunción renal. Debido a que los pacientes mayores de edad son más probables a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil el monitoreo de la función renal.

8.6. Disfunción hepática

Un estudio de OXYCONTIN en pacientes con disfunción hepática demostró mayores concentraciones plasmáticas que las observadas con dosis equivalentes en personas con función hepática normal [Véase *Farmacología Clínica* (12.3)]. Por lo tanto, se recomienda una reducción de dosis para aquellos pacientes [Véase *Posología y Administración* (2.8)]. Monitorear de cerca por signos de depresión respiratoria, sedación, e hipotensión.

8.7. Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal, como se evidencia por disminución del clearance de creatinina (< 60 ml/min), las concentraciones plasmáticas de oxycodona son aproximadamente un 50% más elevadas que en sujetos con función renal normal [Véase *Farmacología Clínica* (12.3)]. Considerar un enfoque conservador para el comienzo de la administración y realizar ajustes de acuerdo con la situación clínica.

8.8. Diferencias entre los sexos

En estudios farmacocinéticos con OXYCONTIN, las mujeres no tratadas previamente con opioides presentan en promedio concentraciones plasmáticas hasta un 25% más elevadas y una mayor frecuencia de eventos adversos opioides típicos que los hombres, incluso después de realizar ajustes por el peso corporal. La relevancia clínica de una diferencia de esta magnitud es baja para un fármaco previsto para la administración crónica en dosis individualizadas, y en los estudios clínicos no se detectaron diferencias entre hombres y mujeres en aspectos relacionados con la eficacia o los eventos adversos.

9. ABUSO Y DEPENDENCIA

9.1. Sustancias controladas

OXYCONTIN contiene oxycodona, una sustancia controlada incluida en la Lista II.

9.2. Abuso

OXYCONTIN contiene oxycodona, una sustancia con elevado potencial de abuso, similar a otros opioides, incluyendo fentanilo, hidromorfona, metadona, morfina y tapentadol. Es posible abusar de OXYCONTIN y el fármaco está sujeto a uso indebido, adicción y desviación criminal [Véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

El elevado contenido de fármaco en las formulaciones de liberación prolongada se suma al riesgo de resultados adversos por abuso y uso indebido.

Todos los pacientes tratados con opioides requieren monitorización cuidadosa por signos de abuso y adicción, debido a que el uso de productos analgésicos opioides conlleva riesgo de adicción incluso en condiciones adecuadas de uso médico.

El abuso de prescripción de fármacos es el uso intencional no terapéutico de un fármaco de prescripción, aunque sea una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos gratificantes. La adicción a fármacos es un grupo de fenómenos de comportamiento, cognitivos, y fisiológicos que se desarrollan después del uso repetitivo de la sustancia e incluye: un fuerte deseo de tomar el fármaco, dificultades de controlar su uso, persistencia de su uso a pesar de las perjudiciales consecuencias, una mayor prioridad al uso del fármaco que a otras actividades u obligaciones, tolerancia incrementada, y algunas veces una abstinencia física.

La conducta de “búsqueda de droga” es muy frecuente en personas con trastornos de uso de sustancias. Las tácticas de la búsqueda de droga incluyen llamadas o visitas de emergencia cerca del final de las horas de atención, negativa a someterse a exámenes apropiados, pruebas o derivaciones, repetidas pérdidas de recetas, alteración de recetas y renuencia a proporcionar registros médicos previos o información de contacto para otro(s) médico(s) tratante(s). Las “compras de médicos” (visitas a múltiples profesionales para obtener recetas adicionales) es frecuente entre abusadores y personas que sufren adicción no tratada. La preocupación por lograr alivio adecuado del dolor puede ser una conducta apropiada en un paciente con control insuficiente del dolor.

El abuso y la adicción están separados y son diferentes de la dependencia física y la tolerancia. Los médicos deberían saber que la adicción puede no estar acompañada de tolerancia concomitante y de síntomas de dependencia física en todos los adictos. Además, el abuso de opioides puede ocurrir en ausencia de una verdadera adicción.

Como otros opioides, OXYCONTIN puede desviarse a usos no médicos por canales de distribución ilícitos. Se recomienda encarecidamente mantener un registro cuidadoso de la información de prescripción, incluyendo la cantidad recetada, la frecuencia y los pedidos de renovación, como se solicita por las leyes estatales y federales.

La evaluación adecuada del paciente, las prácticas correctas de prescripción, las reevaluaciones periódicas del tratamiento y la entrega y almacenamiento adecuados son medidas apropiadas que ayudan a limitar el abuso de drogas opioides.

Riesgos específicos al abuso de OXYCONTIN

OXYCONTIN es para uso oral solamente. El abuso de OXYCONTIN conlleva un riesgo de sobredosis y muerte. El riesgo es mayor con el uso concomitante de OXYCONTIN con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central. La ingestión de comprimidos partidos, rotos, masticados, triturados o disueltos de OXYCONTIN aumenta la liberación del fármaco y el riesgo de sobredosis y muerte.

Con el abuso parenteral, los componentes inactivos de OXYCONTIN pueden provocar necrosis de tejidos locales, infección, granulomas pulmonares y mayor riesgo de endocarditis, lesión de válvulas cardíacas, embolismo y muerte. Se han reportado casos de microangiopatía (una condición clínicamente caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática) asociado con abuso parenteral.

El abuso por vía parenteral frecuentemente se asocia con transmisión de enfermedades infecciosas, como hepatitis y VIH.

Estudios de disuasión del abuso

OXYCONTIN está formulado con ingredientes inactivos destinados a hacer que el comprimido sea más difícil de manipular para uso indebido y abuso. Para los fines de la descripción de los resultados de estudios sobre las características de la disuasión del abuso de OXYCONTIN resultantes de un cambio de formulación, en esta sección, la formulación original de OXYCONTIN, que ya no se comercializa, se denominará "OxyContin original" y el producto reformulado, comercializado actualmente se denominará "OXYCONTIN".

Pruebas in vitro

Se realizaron estudios in vitro de manipulación física y química de los comprimidos para evaluar el éxito de diferentes métodos de extracción para eliminar la formulación de liberación prolongada. Los resultados apoyan que, en relación con el OxyContin original, OXYCONTIN tiene más capacidad de resistir al aplastamiento, la ruptura y la disolución tras utilizar diversas herramientas y solventes. Los resultados de estos estudios también apoyan este hallazgo para OXYCONTIN en relación con una formulación de oxicodona de liberación inmediata. Cuando se somete a un medio ambiente acuoso, OXYCONTIN gradualmente forma un hidrogel viscoso (es decir, una masa gelatinosa) que resiste el paso a través de una aguja.

Estudios clínicos

En un estudio farmacodinámico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, en 5 períodos, 30 usuarios de opioides con fines recreativos con antecedentes de abuso de drogas por vía intranasal recibieron tratamientos con el compuesto activo y con placebo administrado por vía intranasal. Las cinco ramas de tratamiento fueron comprimidos de OXYCONTIN 30 mg finamente triturados, comprimidos de OXYCONTIN 30 mg triturados en partículas gruesas, comprimidos de OxyContin original 30 mg finamente triturados, oxicodona clorhidrato 30 mg en polvo, y placebo. A continuación, se describen los datos para OXYCONTIN finamente triturado, OxyContin original finamente triturado y oxicodona clorhidrato en polvo.

El gusto por el fármaco se midió en una escala bipolar de gusto por el fármaco de 0 a 100, donde 50 representa una respuesta neutra sin agrado ni desagrado, 0 representa disgusto máximo y 100 el máximo agrado. La respuesta a si el sujeto volvería a tomar el medicamento del estudio también se midió en una escala bipolar de 0 a 100, donde 50 representa una respuesta neutra, 0 representa la respuesta negativa más fuerte ("definitivamente no tomaría nuevamente el fármaco") y 100 representa la respuesta positiva más fuerte ("definitivamente tomaría el fármaco nuevamente").

Veintisiete sujetos completaron el estudio. Se produjo dosificación incompleta por caída de gránulos de las fosas nasales en un 34% (n = 10) de los sujetos que recibieron OXYCONTIN finamente triturado, comparado con un 7% (n = 2) de los que recibieron OxyContin original finalmente triturado y ningún sujeto tratado con oxicodona clorhidrato en polvo. La administración intranasal de OXYCONTIN finamente triturado se asoció con una media y mediana numéricamente más bajas del puntaje de gusto por el fármaco y una media y mediana más bajas para el puntaje relacionado con tomar nuevamente el fármaco, en comparación con OxyContin original finamente triturado o de oxicodona clorhidrato en polvo, como se resume en la Tabla 5.

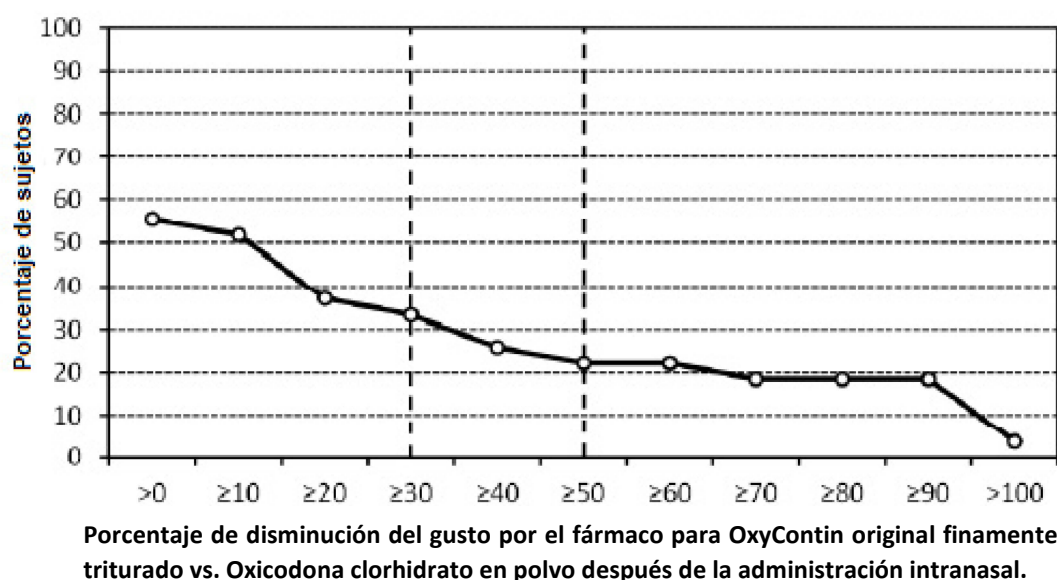
Tabla 5: Resumen de datos del gusto máximo por el fármaco ($E_{\text{máx}}$) después de la administración intranasal

Escala EVA (100 mm) *		OXYCONTIN (finamente triturado)	OxyContin Original (finamente triturado)	HCl de Oxicodona (en polvo)
Gusto por el fármaco	Media (EE)	80.4 (3.9)	94 (2.7)	89.3 (3.1)
	Mediana (Rango)	88 (36-100)	100 (51-100)	100 (50 – 100)
Tomaría nuevamente el fármaco	Media (EE)	64.0 (7.1)	89.6 (3.9)	86.6 (4.4)
	Mediana (Rango)	78 (0 – 100)	100 (20 – 100)	100 (0-100)

* Escalas bipolares (0 = respuesta negativa máxima, 50 = respuesta neutra, 100 = respuesta positiva máxima)

La Figura 1 demuestra una comparación del gusto por el fármaco para OXYCONTIN finamente triturado comparado con oxicodona clorhidrato en polvo en sujetos que recibieron ambos tratamientos. El eje Y representa el porcentaje de sujetos que alcanzaron un porcentaje de reducción del gusto por el fármaco con OXYCONTIN vs. Oxicodona clorhidrato en polvo mayor o igual al valor en el eje X. Aproximadamente 44% (n = 12) no experimentó ninguna reducción en el gusto por OXYCONTIN en relación con la oxicodona clorhidrato. Aproximadamente un 56% (n = 15) de los sujetos experimentaron alguna disminución del gusto por el fármaco con OXYCONTIN en relación con el de oxicodona clorhidrato. Treinta y tres por ciento (n = 9) de los sujetos experimentaron una disminución de al menos 30% en el gusto por el fármaco con OXYCONTIN en comparación con oxicodona clorhidrato, y aproximadamente 22% (n = 6) de los sujetos experimentaron una disminución de al menos 50% en el gusto por el fármaco con OXYCONTIN en comparación con oxicodona clorhidrato.

Figura 1: Perfiles de porcentaje de disminución para $E_{\text{máx}}$ en escala EVA de gusto por el fármaco para OXYCONTIN vs. Oxicodona clorhidrato, N = 27 después de la administración intranasal.



Los resultados de un análisis similar de gusto por el fármaco para OXYCONTIN finamente triturado en relación con OxyContin Original finamente triturado fueron comparables a los resultados informados con OXYCONTIN finamente triturado en relación con oxycodona clorhidrato en polvo. Aproximadamente un 43% (n = 12) de los sujetos no experimentaron disminución del gusto por OXYCONTIN en relación con OxyContin Original. Aproximadamente un 57% (n = 16) de los sujetos experimentaron alguna disminución del gusto por el fármaco, un 36% (n = 10) de los sujetos informaron una disminución de al menos 30% en el gusto por el fármaco y aproximadamente un 29% (n = 8) de los sujetos informaron una disminución de al menos 50% en el gusto por el fármaco con OXYCONTIN en comparación con el OxyContin original.

Resumen

Los datos in vitro demuestran que OXYCONTIN tiene propiedades fisicoquímicas que harían más difícil el abuso por vía inyectable. Los datos del estudio clínico, junto con el apoyo de los datos in vitro, también indican que OXYCONTIN tiene propiedades fisicoquímicas que disminuirían el abuso por vía intranasal. Sin embargo, el abuso de OXYCONTIN por estas vías, así como por la vía oral, aún es posible.

Otros datos, incluidos los epidemiológicos, cuando estén disponibles, podrían brindar información sobre el impacto de la formulación actual de OXYCONTIN sobre la probabilidad de abuso del fármaco. En consecuencia, esta sección podría actualizarse en el futuro según corresponda.

OXYCONTIN contiene oxycodona, un agonista opioide y sustancia controlada incluida en la Lista II, con un potencial de abuso similar al de otros agonistas opioides, lícitos o ilícitos, incluyendo fentanilo, hidromorfona, metadona, morfina y oximorfona. OXYCONTIN puede estar sujeto a abuso y uso indebido, adicción y derivación criminal [Véase *Advertencias y precauciones (5.1) y Abuso de drogas y Dependencia (9.1)*].

9.3. Dependencia

Pueden producirse tanto tolerancia como dependencia física durante el tratamiento crónico con opioides. Tolerancia es la necesidad de aumentar la dosis de los opioides para mantener un efecto definido, como la analgesia (en ausencia de progresión de la enfermedad u otros factores externos). Puede producirse tolerancia tanto a los efectos deseados como indeseados de los fármacos, y podría desarrollarse a velocidades diferentes para los distintos efectos.

La dependencia física es un estado fisiológico en el cual el cuerpo se adapta al fármaco luego de un periodo de exposición regular, generando síntomas de abstinencia luego de la discontinuación brusca o una disminución significativa de la dosis de un fármaco. También puede precipitarse abstinencia por la administración de fármacos con actividad antagonista de los opioides (ej., naloxona, nalmefeno), analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (ej., pentazocina, butorfanol, nalbufina), o agonistas parciales (ej., buprenorfina). La dependencia física podría no producirse en un grado clínicamente significativo hasta después de varios días a semanas de uso continuo de opioides.

OXYCONTIN no debe ser discontinuado bruscamente. Si OXYCONTIN se discontinúa rápidamente en un paciente con dependencia física podría producirse síntomas serios de abstinencia, dolor incontrolado, y suicidio. La rápida discontinuación también ha sido asociada con intentos de encontrar otras fuentes de analgésicos opioides, lo cual podría ser confuso en la búsqueda de fármacos para abuso.

Cuando OXYCONTIN se discontinúa, reducir gradualmente la dosis usando un plan específico para el paciente que considere lo siguiente: la dosis de OXYCONTIN que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento, y los atributos físicos y psicológicos del paciente. Para mejorar la probabilidad de una reducción exitosa y minimizar los síntomas de abstinencia, es importante que el esquema de la reducción del opioide sea acorde al paciente. En pacientes que toman opioides por un largo periodo con dosis altas, asegurar que el enfoque multimodal para el manejo del dolor, incluyendo apoyo de salud mental (si fuese necesario), este en previo al inicio de una reducción del analgésico opioide [Véase *Posología y administración (2.5), Advertencias y precauciones (5.14)*].

Los neonatos de mujeres con dependencia física de los opioides también serán físicamente dependientes y podrían presentar dificultad respiratoria y signos de abstinencia [Véase *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

10. SOBREDOSIS

Presentación clínica

La sobredosis aguda de OXYCONTIN puede manifestarse con depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, flaccidez de músculos esqueléticos, piel fría y pegajosa, pupilas contraídas y en algunos casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, obstrucción parcial o completa de la vía aérea, ronquido atípico y muerte. Puede observarse midriasis acentuada en vez de miosis debida a hipoxia en situaciones de sobredosis.

Tratamiento de sobredosis

En caso de sobredosis, las prioridades son el restablecimiento de una vía aérea permeable y protegida y la institución de ventilación asistida o controlada, si fuera necesario. Utilizar otras medidas de soporte (incluyendo oxígeno, vasopresores) en el manejo del shock circulatorio y el edema pulmonar según sea indicado. El paro cardíaco o las arritmias requerirán técnicas de apoyo vital avanzado.

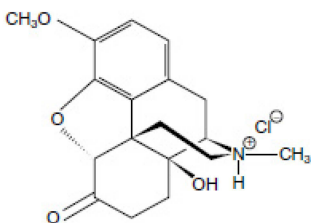
Los antagonistas de opioides, naloxona o nalmefeno, son antídotos específicos para la depresión respiratoria secundaria a sobredosis de opioides. Para depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativas o depresión circulatoria secundaria a la sobredosis de opioides, administrar un antagonista opioide. Los antagonistas de opioides no deben administrarse si no hay signos de depresión respiratoria clínicamente significativa o depresión circulatoria secundaria a sobredosis de oxycodona.

Debido a que podría esperarse que la duración de la reversión sea menor que la duración de la acción de la oxycodona contenida en OXYCONTIN, controlar cuidadosamente al paciente hasta que se restablezca confiablemente la respiración espontánea. OXYCONTIN continuará liberando oxycodona y contribuirá a la carga de oxycodona durante 24 a 48 horas o más después de la ingestión, por lo que se requerirá monitorización prolongada. Si la respuesta a los antagonistas de opioides es subóptima o no sostenida, deberá administrarse otro antagonista según lo indicado en la información de prescripción del producto.

En una persona con dependencia física de los opioides, la administración de la dosis habitual recomendada del antagonista precipitará en un síndrome de abstinencia agudo. La severidad de los síntomas de abstinencia experimentados dependerá del grado de dependencia física y la dosis administrada del antagonista. Si se decide tratar una depresión respiratoria seria en un paciente con dependencia física, la administración del antagonista deberá iniciarse con cautela y realizando ajustes de las dosis del antagonista menores que los habituales.

11. DESCRIPCIÓN

OXYCONTIN® (oxycodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada es un analgésico opioide provisto en comprimidos de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg para administración oral. Las potencias de los comprimidos describen la cantidad de oxycodona por comprimido en la forma de sal clorhidrato. La fórmula estructural de oxycodona clorhidrato es la siguiente:



C₁₈ H₂₁ NO₄ • HCl PM 351,83

El nombre químico es 4, 5α-epoxy-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona clorhidrato.

Oxycodona es un polvo blanco, inodoro, cristalino, derivado del alcaloide del opio, tebaína. La oxycodona clorhidrato se disuelve en agua (1 g en 6 a 7 ml). Es ligeramente soluble en alcohol (coeficiente de reparto de octanol-agua 0,7).

Los comprimidos de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg contienen los siguientes componentes inactivos: hidroxitolueno butilado (HTB), hipromelosa, polietilenglicol 400, óxido de polietileno, estearato de magnesio, dióxido de titanio.

Los comprimidos de 10 mg también contienen hidroxipropil celulosa.

Los comprimidos de 15 mg también contienen óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

Los comprimidos de 20 mg también contienen polisorbato 80 y óxido de hierro rojo.

Los comprimidos de 30 mg también contienen polisorbato 80, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro.

Los comprimidos de 40 mg también contienen polisorbato 80 y óxido de hierro amarillo.

Los comprimidos de 60 mg también contienen polisorbato 80, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

Los comprimidos de 80 mg también contienen hidroxipropil celulosa, óxido de hierro amarillo y FD&C Azul #2/Laca Aluminica Índigo Carmín.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1. Mecanismo de acción

La oxycodona es un agonista opioide completo y es relativamente selectivo para el receptor mu, aunque puede unirse a otros receptores opioides en dosis más elevadas. La principal acción terapéutica de la oxycodona es la analgesia. Como todos los agonistas opioides, no hay en efecto de techo para la oxycodona. La dosis se regula clínicamente para brindar analgesia adecuada y puede ser limitada por las reacciones adversas, incluyendo la depresión respiratoria y del SNC.

Se desconoce el mecanismo exacto de la acción analgésica. Sin embargo, se identificaron receptores opioides del SNC específicos para compuestos endógenos con actividad semejante a la de los opioides en todo el cerebro y la médula espinal, y se cree que desempeñan un papel en los efectos analgésicos de este fármaco.

12.2. Farmacodinamia

Efectos sobre el sistema nervioso central

La oxycodona produce depresión respiratoria por acción directa sobre los centros respiratorios del tronco encefálico. La depresión respiratoria incluye tanto una disminución de la respuesta de los centros respiratorios del tronco encefálico tanto a los incrementos de la tensión de CO₂ como a la electroestimulación.

La oxycodona produce miosis, incluso en la oscuridad total. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis de opioides, pero no son patognomónicas (ej., las lesiones de la protuberancia de origen hemorrágico o isquémico pueden producir hallazgos similares). Puede observarse midriasis acentuada en vez de miosis debida a hipoxia en situaciones de sobredosis [Véase Sobredosis (10)].

Efectos sobre el tracto gastrointestinal y el músculo liso en otras localizaciones

La oxycodona disminuye la motilidad asociada con aumento del tono del músculo liso en el antro gástrico y el duodeno. Se retrasa la digestión de los alimentos en el intestino delgado y las contracciones propulsivas están disminuidas. Las ondas peristálticas propulsivas en el colon están disminuidas, mientras que el tono puede estar aumentado hasta el punto de espasmo, lo que resulta en constipación. Otros efectos inducidos por el opioide incluyen disminución de las secreciones gástricas, biliares y pancreáticas, espasmo del esfínter de Oddi y elevaciones transitorias de la amilasa sérica.

Efectos sobre el sistema cardiovascular

La oxycodona produce vasodilatación periférica lo cual puede generar una hipotensión ortostática o síncope. Las manifestaciones de la liberación de histamina y/o de la vasodilatación periférica pueden incluir prurito, rubor, ojos rojos, sudoración y/o hipotensión ortostática.

Efectos sobre el sistema endocrino

Los opioides inhiben la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (HACT), cortisol, y hormona luteinizante (HL) en seres humanos [Véase Reacciones adversas (6.2)]. También estimulan la secreción de prolactina, hormona de crecimiento (HC) y la secreción pancreática de insulina y glucagón.

El uso crónico de opioides puede influir en el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal, lo que conduce a una deficiencia de andrógenos que se puede manifestar en una libido disminuida, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea, o infertilidad. Se desconoce el rol causal de los opioides en el síndrome clínico de hipogonadismo debido a los variados factores estresantes de tipo clínicos, físicos, estilos de vida y psicológicos que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal y que no se han controlado adecuadamente en estudios realizados hasta la fecha.

Efectos sobre el sistema inmune

Se demostró que los opioides tienen diversos efectos sobre los componentes del sistema inmunitario in vitro y en modelos de animales. Se desconoce la significancia clínica de estos hallazgos. En general, los efectos de los opioides serían levemente inmunosupresivos.

Relaciones de concentración y eficacia

Los estudios en voluntarios normales y pacientes revelan relaciones previsibles entre la dosis de oxycodona y las concentraciones plasmáticas del fármaco, así como entre la concentración y ciertos efectos esperados de los opioides, tales como contracción pupilar, sedación, “efecto farmacológico” subjetivo global, analgesia y sensación de relajación. La concentración analgésica efectiva mínima variará ampliamente entre los pacientes, en especial en aquellos que han sido tratados previamente con agonistas opioides potentes. La concentración analgésica efectiva mínima de oxycodona para cualquier paciente individual puede aumentar con el tiempo debido al aumento del dolor, el desarrollo de un nuevo síndrome doloroso, y/o el desarrollo de tolerancia analgésica [Véase Posología y administración (2.1, 2.5)].

Relaciones de concentración y reacciones adversas

Existe una relación entre el aumento de la concentración plasmática de oxycodona y el incremento de la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la dosis de opioides, tales como náuseas, vómitos, efectos sobre el SNC y depresión respiratoria. En pacientes con tolerancia a los opioides, la situación podría ser alterada por el desarrollo de tolerancia a las reacciones adversas relacionadas con los opioides [Véase Posología y administración (2.1, 2.5)].

12.3. Farmacocinética

La actividad de OXYCONTIN se debe principalmente al fármaco original oxycodona. OXYCONTIN se ha diseñado para aportar oxycodona sobre 12 horas.

Partir, romper, masticar, triturar o disolver los comprimidos de OXYCONTIN altera el mecanismo de liberación controlada y produce liberación rápida y absorción de una dosis potencialmente fatal de oxycodona.

La liberación de la oxycodona de OXYCONTIN es independiente del pH. La biodisponibilidad oral de oxycodona es de 60% a 87%. La biodisponibilidad oral relativa de la oxycodona del OXYCONTIN en comparación con la dosis oral de liberación inmediata es 100%. Tras la administración repetida de OXYCONTIN en sujetos sanos en estudios farmacocinéticos, los niveles en estado de equilibrio se alcanzaron dentro de las 24-36 horas. La oxycodona se metaboliza extensamente y se elimina principalmente en la orina como metabolitos conjugados y no conjugados. La vida media de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de oxycodona después de la administración de OXYCONTIN fue de 4,5 horas en comparación con 3,2 horas para la oxycodona de liberación inmediata.

Absorción

Entre 60% y 87% de una dosis oral de oxycodona alcanza el compartimiento central en comparación con una dosis parenteral. Esta elevada biodisponibilidad oral se debe al escaso metabolismo pre-sistémico y/o de primer paso.

Concentración plasmática de oxycodona a lo largo del tiempo

Se estableció la proporcionalidad de la dosis para las potencias de comprimidos de OXYCONTIN de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg y 80 mg, tanto para las concentraciones plasmáticas peak ($C_{\text{máx}}$) como para la magnitud de la absorción (AUC) (Véase la Tabla 6). Dada la breve $t_{1/2}$ de eliminación de oxycodona, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de oxycodona se alcanzan dentro de las 24-36 horas del inicio de la administración de OXYCONTIN. En un estudio que comparó la administración de 10 mg de OXYCONTIN cada 12 horas con 5 mg de oxycodona de liberación inmediata cada 6 horas, ambos tratamientos tuvieron AUC y $C_{\text{máx}}$ equivalentes y similares concentraciones $C_{\text{mín}}$ (punto mínimo).

TABLA 6
Media [% coeficiente de variación]

Régimen	Forma de dosificación	AUC (ng•h/ml)*	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)
Dosis única†	10 mg	136 [27]	11.5 [27]	5.11 [21]
	15 mg	196 [28]	16.8 [29]	4.59 [19]
	20 mg	248 [25]	22.7 [25]	4.63 [22]
	30 mg	377 [24]	34.6 [21]	4.61 [19]
	40 mg	497 [27]	47.4 [30]	4.40 [22]
	60 mg	705 [22]	64.6 [24]	4.15 [26]
	80 mg	908 [21]	87.1 [29]	4.27 [26]

* para el AUC de una dosis única = AUC_{0-inf}

† datos obtenidos mientras los sujetos recibían naltrexona, que puede aumentar la absorción.

Efectos de los alimentos

Los alimentos no tuvieron un efecto significativo sobre la magnitud de la absorción de oxicodona de OXYCONTIN.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en estado de equilibrio (V_{ss}) para oxicodona fue de 2,6 L/kg. La unión de oxicodona a las proteínas plasmáticas a 37° C y a un pH de 7,4 fue de alrededor de 45%. Una vez absorbida, la oxicodona se distribuye en el músculo esquelético, hígado, tracto intestinal, pulmones, bazo y cerebro. Se encontró oxicodona en la leche materna [*Véase Uso en poblaciones específicas (8.4)*].

Eliminación

Metabolismo

La oxicodona se metaboliza extensamente por múltiples vías metabólicas para producir noroxicodona, oximorfona y noroximorfona, que posteriormente experimentan glucoronidación. La noroxicodona y la noroximorfona son los principales metabolitos circulantes. La N-desmetilación mediada por CYP3A a noroxicodona es la principal vía metabólica de la oxicodona con una menor contribución de la O-desmetilación mediada por CYP2D6 a oximorfona. Por lo tanto, la formación de estos metabolitos y otros relacionados en teoría puede, en teoría, ser afectada por otros fármacos [*Véase Interacciones medicamentosas (7)*].

La noroxicodona exhibe una potencia nociceptiva muy débil en comparación con la oxicodona; sin embargo, experimenta oxidación adicional para producir noroximorfona, que es activa en los receptores opioides. Aunque la noroximorfona es un metabolito activo y está presente en concentraciones relativamente elevadas en la circulación, no atravesaría la barrera hematoencefálica en grado significativo. La oximorfona está presente en el plasma solamente en concentraciones bajas y experimenta metabolismo adicional para formar su glucorónido y noroximorfona. Se demostró que la oximorfona es activa y tiene actividad analgésica, pero se cree que su contribución a la analgesia después de la administración de oxicodona es clínicamente insignificante. Otros metabolitos (α y β -oxicodol, noroxicodol y oximorfol) pueden estar presentes en concentraciones muy bajas y exhiben penetración limitada en el cerebro en comparación con la oxicodona. No se identificaron las enzimas responsables de las vías de cetorreducción y glucoronidación en el metabolismo de la oxicodona.

Excreción

La oxicodona y sus metabolitos se excretan principalmente por la vía renal. Las cantidades medidas en la orina fueron informadas del siguiente modo: oxicodona libre y conjugada 8,9%, noroxicodona libre 23%, oximorfona libre menor de 1%, oximorfona conjugada 10%, noroximorfona libre y conjugada 14%, metabolitos reducidos libres y conjugados hasta 18%. El clearance plasmático total fue de aproximadamente 1,4 L/min en adultos.

Poblaciones específicas

Edad: Poblaciones geriátricas

Las concentraciones plasmáticas de oxicodona sólo se afectan mínimamente con la edad y son 15% mayores en sujetos adultos mayores que en los más jóvenes (21-45 años de edad).

Edad: Poblaciones pediátricas

En el grupo de pacientes pediátricos de 11 años y más, la exposición sistémica de oxicodona se espera que sea similar a los adultos en cualquier dosis recibida de OXYCONTIN.

Sexo

En estudios farmacocinéticos individuales, las concentraciones plasmáticas promedio de oxicodona en las mujeres fueron hasta un 25% más elevadas que en los hombres con ajustes basados en el peso corporal. Se desconoce el motivo de esta diferencia [Véase *Uso en poblaciones específicas (8.8)*].

Disfunción hepática

Los datos de un estudio que involucró a 24 pacientes con disfunción hepática leve a moderada muestran concentraciones plasmáticas peak de oxicodona y noroxicodona en 50% y 20% más elevadas, respectivamente, que los sujetos sanos. Los valores de AUC son 95% y 65% mayores, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas peak de oximorfona y los valores de AUC son un 30% y 40% más bajas. Estas diferencias se acompañan de aumento de algunos efectos farmacológicos, pero no de todos. La $t_{1/2}$ de eliminación para oxicodona aumentó en 2,3 horas.

Disfunción renal

Los datos de un estudio farmacocinético que involucró a 13 pacientes con disfunción renal leve a severa (clearance de creatinina <60 ml/min) demostraron concentraciones plasmáticas peak de oxicodona y noroxicodona en 50% y 20% más elevadas, respectivamente, y valores de AUC para oxicodona, noroxicodona y noroximorfona en 60%, 50% y 40% más elevadas que en sujetos normales, respectivamente. Esto se acompañó de aumento de la sedación, pero no de diferencias en la frecuencia respiratoria el grado de contracción de la pupila u otras mediciones diversas del efecto farmacológico. Se observó aumento de la media de la $t_{1/2}$ de eliminación para oxicodona de 1 hora.

Estudios de interacciones medicamentosas

Inhibidores de CYP3A4

El CYP3A4 es la principal isoenzima involucrada en la formación de noroxicodona. La administración concomitante de OXYCONTIN (dosis única de 10 mg) y Ketoconazol, el inhibidor de CYP3A4 (200 mg BID) aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de oxicodona un 170% y 100%, respectivamente [Véase *Interacciones medicamentosas (7)*].

Inductores de CYP3A4

Un estudio publicado demostró que la administración concomitante de rifampicina, un inductor de enzimas que metabolizan fármacos, disminuyó los valores de AUC y la $C_{máx}$ de oxicodona un 86% y 63%, respectivamente [Véase *Interacciones medicamentosas (7)*].

Inhibidores de CYP2D6

La oxicodona se metaboliza en parte a oximorfona por la vía del CYP2D6. Aunque esta vía puede ser bloqueada por diversos fármacos, como ciertos agentes cardiovasculares (por ejemplo, quinidina) y antidepresivos (por ejemplo, fluoxetina), este bloqueo no demostró ser clínicamente significativo con OXYCONTIN [Véase *Interacciones medicamentosas (7)*].

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1. Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la oxicodona.

Mutagénesis

La oxicodona fue genotóxica en el ensayo in vitro de linfoma de ratón. Oxicodona fue negativa cuando se testeó en concentraciones apropiadas en el ensayo in vitro de aberración cromosómica, ensayo in vitro de mutación reversa bacteriana (ensayo Ames), y el ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratones.

Alteración de la fertilidad

En un estudio de desempeño reproductivo, se administró a ratas una dosis diaria por sonda del vehículo o de oxicodona clorhidrato (0,5, 2 y 8 mg/kg/día). Los machos recibieron la dosis durante 28 días antes de la cohabitación con las hembras, durante la cohabitación y hasta la necropsia (2-3 semanas después de la cohabitación). Las hembras recibieron la dosis durante 14 días antes de la cohabitación con los machos, durante la cohabitación y hasta el día 6 de gestación. La oxicodona clorhidrato no afectó la función reproductiva en ratas machos o hembras en ninguna de las dosis estudiadas (hasta ≤ 8 mg/kg/día), hasta 1,3 veces una dosis humana de 60mg/día.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio clínico en adultos

Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, de dosis fija y grupos paralelos, de dos semanas de duración en 133 pacientes con dolor moderado a severo persistente, en quienes se consideró que el control de su dolor era inadecuado con su tratamiento actual. En este estudio, OXYCONTIN 20 mg, pero no la presentación de 10 mg, fue estadísticamente significativo para disminuir el dolor en comparación con el placebo.

Estudio clínico en sujetos pediátricos

Se evaluó OXYCONTIN en un estudio clínico abierto de 155 pacientes pediátricos con tolerancia a opioides con dolor crónico moderado a severo. La duración media del tratamiento fue de 20,7 días (rango 1 a 43 días). Las dosis diarias totales iniciales variaron desde 20 mg hasta 100 mg basadas en la dosis previa de opioides de los pacientes. La dosis media diaria fue de 33,30 mg (rango 20 a 140 mg/día). En un estudio de extensión, 23 de los 155 pacientes se trataron durante más de cuatro semanas, incluyendo 13 tratados durante 28 semanas. Se incluyeron en el estudio muy pocos pacientes menores de 11 años, por lo que no fue posible brindar datos de seguridad significativos en este grupo etario.

16. PRESENTACIÓN/ ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

OXYCONTIN (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada de 10 mg, son comprimidos recubiertos, redondos, blancos, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 10 en el otro y se proveen en frascos con cierre resistente a los niños, de plástico opaco de 100 (NDC 59011-410-10) y envasado por unidad de dosis con 10 comprimidos numerados individualmente por tarjeta; dos tarjetas por cartón adhesivo (NDC 59011-410-20).

OXYCONTIN (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada de 15 mg, son comprimidos recubiertos, redondos, grises, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 15 en el otro y se proveen en frascos con cierre resistente a los niños, de plástico opaco de 100 (NDC 59011-415-10) y envasado por unidad de dosis con 10 comprimidos numerados individualmente por tarjeta; dos tarjetas por cartón adhesivo (NDC 59011-415-20).

OXYCONTIN (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada de 20 mg, son comprimidos recubiertos, redondos, rosados, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 20 en el otro y se proveen en frascos con cierre resistente a los niños, de plástico opaco de 100 (NDC 59011-420-10) y envasado por unidad de dosis con 10 comprimidos numerados individualmente por tarjeta; dos tarjetas por cartón adhesivo (NDC 59011-420-20).

OXYCONTIN (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada de 30 mg, son comprimidos recubiertos, redondos, marrones, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 30 en el otro y se proveen en frascos con cierre resistente a los niños, de plástico opaco de 100 (NDC 59011-430-10) y envasado por unidad de dosis con 10 comprimidos numerados individualmente por tarjeta; dos tarjetas por cartón adhesivo (NDC 59011-430-20).

OXYCONTIN (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada de 40 mg, son comprimidos recubiertos, redondos, amarillos, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 40 en el otro y se proveen en frascos con cierre resistente a los niños, de plástico opaco de 100 (NDC 59011-440-10) y envasado por unidad de dosis con 10 comprimidos numerados individualmente por tarjeta; dos tarjetas por cartón adhesivo (NDC 59011-440-20).

OXYCONTIN (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada de 60 mg, son comprimidos recubiertos, redondos, rojos, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 60 en el otro y se proveen en frascos con cierre resistente a los niños, de plástico opaco de 100 (NDC 59011-460-10) y envasado por unidad de dosis con 10 comprimidos numerados individualmente por tarjeta; dos tarjetas por cartón adhesivo (NDC 59011-460-20).

OXYCONTIN (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada de 80 mg, son comprimidos recubiertos, redondos, verdes, biconvexos, con OP grabado en uno de los lados y 80 en el otro y se proveen en frascos con cierre resistente a los niños, de plástico opaco de 100 (NDC 59011-480-10) y envasado por unidad de dosis con 10 comprimidos numerados individualmente por tarjeta; dos tarjetas por cartón adhesivo (NDC 59011-480-20).

Almacenar a 25°C (77°F); se permiten excursiones entre 15° - 30°C (59°-86°F) [Véase Temperatura ambiente controla de USP]

Entregar en un recipiente hermético y resistente a la luz.

17. INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el folleto para el paciente, aprobada por la FDA (Guía de medicación).

Almacenamiento y eliminación

Debido a los riesgos asociados con la ingestión accidental, uso indebido, y abuso, se debe aconsejar a los pacientes a almacenar OXYCONTIN de forma segura, fuera de la vista y alcance de los niños, y en un lugar no accesible por otros, incluyendo visitantes del hogar [Véase Advertencias y precauciones (5.1, 5.3), Abuso de drogas y dependencia (9.2)]. Informar a los pacientes que abandonar OXYCONTIN de forma insegura, puede generar un riesgo letal a los otros integrantes del hogar.

Aconsejar a los pacientes y cuidadores que cuando no se necesitan más los medicamentos, se deben eliminar de forma oportuna OXYCONTIN vencido, no deseado o no usado, debería ser eliminado tirando el medicamento no utilizado por el inodoro si no hay una opción de devolución de medicamentos disponible. Informar a los pacientes que pueden visitar www.fda.gov/drugdisposal para ver una lista completa de medicamentos recomendados para desecho, como también información adicional de eliminación de medicamentos no usados.

Adicción, abuso y uso indebido

Informar a los pacientes que el uso de OXYCONTIN, incluso si se toma como se recomienda, puede producir adicción, abuso y uso indebido, lo que podría producir sobredosis y muerte [Véase Advertencias y precauciones (5.1)]. Indicar a los pacientes que no compartan OXYCONTIN con otras personas y que adopten las medidas necesarias para proteger su OXYCONTIN de robos o uso indebido.

Depresión respiratoria potencialmente fatal

Informar a los pacientes del riesgo de depresión respiratoria potencialmente fatal, incluyendo información que el riesgo es mayor al comenzar el tratamiento con OXYCONTIN o cuando se aumenta la dosis, y que puede producirse incluso con las dosis recomendadas [Véase Advertencias y precauciones (5.1)]. Aconsejar a los pacientes sobre cómo reconocer la depresión respiratoria y para que busquen atención médica si sobreviene una dificultad respiratoria.

Para evitar la exposición excesiva a OXYCONTIN en niños pequeños, recomiende a los cuidadores que cumplan estrictamente la dosificación recomendada de OXYCONTIN.

Ingestión accidental

Informar a los pacientes que la ingestión accidental, en especial en niños, puede producir depresión respiratoria o muerte [Véase Advertencias y precauciones (5.3)].

Interacciones con Benzodiacepinas u otros depresores del SNC

Informar a los pacientes y cuidadores que pueden producirse efectos aditivos potencialmente fatales si se utiliza OXYCONTIN con benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluyendo alcohol, y que no deben utilizar de forma concomitante excepto que los supervise un profesional del equipo de salud [Véase Advertencias y precauciones (5.6), Interacciones medicamentosas (7)].

Síndrome serotoninérgico

Informar a los pacientes que los opioides podrían generar una condición rara pero potencialmente fatal generada por la administración concomitante de fármacos serotoninérgicos. Advertir a los pacientes de los síntomas del síndrome serotoninérgico y buscar atención médica inmediatamente si se presentan los síntomas. Enseñar a los pacientes que informen a sus profesionales de la salud si están tomando o tienen planeado tomar medicamentos serotoninérgicos [Véase *Interacciones medicamentosas* (7)].

Interacción con IMAOs

Informar a los pacientes de evitar tomar OXYCONTIN mientras se usan algunos fármacos que inhiben la monoamino oxidasa. Los pacientes no deberían comenzar a tomar IMAOs mientras toman OXYCONTIN [Véase *Interacciones medicamentosas* (7)].

Insuficiencia adrenal

Informar a los pacientes que los opioides podrían causar insuficiencia adrenal, una condición potencialmente fatal. La insuficiencia adrenal puede presentarse con signos y síntomas no específicos tales como náusea, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareo, y baja presión sanguínea. Asesorar a los pacientes a buscar atención médica si experimentan una constelación de estos síntomas [Véase *Advertencias y precauciones* (5.8)].

Instrucciones importantes de administración

Indicar a los pacientes cómo tomar correctamente los comprimidos de OXYCONTIN, incluyendo lo siguiente:

- OXYCONTIN está diseñado para actuar correctamente solamente si los comprimidos se tragan intactos. La ingestión de comprimidos de OXYCONTIN partidos, rotos, masticados, triturados o disueltos puede producir una sobredosis fatal [Véase *Posología y administración* (2.1)].
- Los comprimidos de OXYCONTIN deben tomarse de a uno por vez [Véase *Posología y administración* (2.1)].
- No humedecer, chupar o mojar por algún otro medio el comprimido antes de colocarlo en la boca [Véase *Posología y administración* (2.1)].
- Tomar cada comprimido con una cantidad suficiente de agua para asegurar que se trague completamente y de inmediato después de introducirlo en la boca [Véase *Posología y administración* (2.1)].

Instrucciones importantes de discontinuación

Para evitar el desarrollo de síntomas de abstinencia, enseñar a los pacientes de no discontinuar OXYCONTIN sin primero discutir un plan de reducción el médico prescriptor [Véase *Posología y administración* (2.5)].

Hipotensión

Informar a los pacientes que OXYCONTIN puede causar hipotensión ortostática y síncope. Enseñarles a reconocer los síntomas de presión sanguínea baja y cómo disminuir el riesgo de consecuencias graves si se produjera hipotensión (ej., sentarse o recostarse, pasar lentamente de una posición sentada o recostada a la posición erguida) [Véase *Advertencias y precauciones* (5.9)].

Anafilaxis

Informar a los pacientes que se ha reportado anafilaxis con ingredientes contenidos en OXYCONTIN. Asesorar a los pacientes en cómo reconocer tal reacción y cuando se debe buscar atención médica [Véase *Contraindicaciones* (4) y *Reacciones adversas* (6)].

Embarazo

Síndrome de abstinencia opioide neonatal

Informar a pacientes mujeres de potencial reproductivo que el uso prolongado de OXYCONTIN durante el embarazo puede generar un síndrome de abstinencia opioide neonatal, el cual puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y se trata [Véase *Advertencias y precauciones* (5.4), *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Toxicidad embrionaria

Informar a pacientes mujeres de potencial reproductivo que OXYCONTIN puede generar daño en el feto e informar a su médico sobre el conocimiento o sospecha de embarazo [Véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

Lactancia

Asesorar a los pacientes que el amamantamiento no está recomendado durante el tratamiento con OXYCONTIN [Véase *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Infertilidad

Informar a los pacientes que el uso crónico de opioides puede causar disminución de fertilidad. No se conoce si estos efectos en fertilidad son reversibles [Véase *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Conducción de vehículos u operación de maquinaria pesada

Informar a los pacientes que OXYCONTIN puede alterar la capacidad para realizar actividades potencialmente peligrosas como conducir automóviles u operar maquinaria pesada. Aconsejar a los pacientes que no realicen estas tareas hasta que sepan cómo reaccionan a la medicación [Véase *Advertencias y precauciones (5.15)*].

Constipación

Asesorar a los pacientes sobre el riesgo de estreñimiento severo, incluyendo instrucciones de manejo y cuándo buscar atención médica [Véase *Reacciones adversas (6)*].

Los Profesionales de la salud pueden llamar al Departamento de Servicios Médicos de Purdue Pharma (1-888-726-7535) para información de este producto.

Purdue Pharma L.P.
Standford, CT 06901-3431

2019, Purdue Pharma L.P.

Números de Patentes Estadounidenses 7,129,248; 8,309,060; 8,808,741; 8,821,929; 8,894,987; 8,894,988; 9,073,933; 9,492,389; 9,492,391; 9,492,392; 9,492,393; 9,522,919; 9,675,610; 9,763,886; 9,763,933; 9,770,416; 9,775,808; 9,775,810; 9,775,811; 9,777,011; 10,130,591 y 10,369,109.

Guía de Medicación

OXYCONTIN® (ox-e-KON-tin) (oxicodona clorhidrato) comprimidos de liberación prolongada, CII

OXYCONTIN es:

- Un medicamento de prescripción potente contra el dolor, que contiene un opioide (narcótico) utilizado para el manejo del dolor suficientemente severo como para requerir tratamiento diario, las 24 horas, a largo plazo, con un opioide cuando otros tratamientos como los medicamentos analgésicos no opioides u medicamentos opioides de rápida liberación, no controlan el dolor satisfactoriamente o usted no los tolera.
- Un medicamento opioide contra el dolor, de acción prolongada (liberación prolongada) que puede causar riesgo de sobredosis y muerte. Incluso si usted toma la dosis correctamente como se le indicó tiene riesgo de adicción, abuso y uso indebido de opioides que podrían conducir a la muerte.
- No utilizar para el tratar el dolor que no dure las 24 horas
- No utilizar en niños menores de 11 años de edad y quienes no estén tomando regularmente medicamentos opioides contra el dolor suficientemente severo que requiera tratamiento diario del dolor, las 24 horas, a largo plazo, con un opioide.

Información importante sobre OXYCONTIN:

- **Obtener ayuda de emergencia de inmediato en caso de tomar una dosis excesiva de OXYCONTIN (sobredosis).** Cuando comience a tomar OXYCONTIN, cuando se cambie la dosis o si toma una dosis excesiva (sobredosis) podrían producirse problemas respiratorios serios o potencialmente fatales que podrían conducir a la muerte.
- Tomar OXYCONTIN con otros medicamentos opioides, benzodiacepinas, alcohol, u otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo drogas callejeras), puede generar somnolencia, disminución de la conciencia, problemas respiratorios, coma y muerte.
- No dé OXYCONTIN a nadie más. Podría causar la muerte a otra persona si lo toma. Vender o regalar OXYCONTIN está en contra de la ley.
- Almacene su OXYCONTIN de forma segura, fuera de la vista y alcance de los niños y en un lugar no accesible por otros, incluyendo visitantes del hogar

No tome OXYCONTIN si tiene:

- Asma severa, problemas respiratorios u otros problemas pulmonares
- Un bloqueo intestinal o presenta un estrechamiento en el estómago o los intestinos

Antes de tomar OXYCONTIN, informe al profesional de salud si tiene antecedentes de:

- Traumatismo de cráneo, convulsiones
- Problemas del hígado, los riñones o la glándula tiroides
- Problemas al orinar
- Problemas en el páncreas o la vesícula biliar
- Abuso de drogas callejeras o recetadas, adicción al alcohol o problemas de salud mental.

Informe al profesional de salud si está:

- **Embarazada o planea quedar embarazada.** El uso prolongado de OXYCONTIN durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el niño recién nacido que podrían ser potencialmente fatales si no se reconocen y tratan oportunamente.
- **Amamantando.** No recomendado durante el tratamiento con OXYCONTIN. Podría dañar a su bebé.
- Tomando medicamentos recetados o de venta libre, vitaminas o suplementos a base de hierbas. La toma de OXYCONTIN con ciertos medicamentos puede causar efectos colaterales serios que podrían causar la muerte.

Al tomar OXYCONTIN:

- No cambie la dosis. Tome OXYCONTIN exactamente como se lo recete el profesional de salud. Use la menor dosis posible en el menor tiempo posible que se necesita.
- Tome la dosis indicada cada 12 horas a la misma hora cada día. No tome más que la dosis que se le prescribió en 12 horas. Si no toma una dosis, entonces tome la dosis siguiente en el horario habitual.
- Trague los comprimidos de OXYCONTIN enteros. No corte, rompa, mastique, triture, disuelva, inhale o inyecte OXYCONTIN porque esto podría causar una sobredosis y morir.
- Debe tomar un comprimido de OXYCONTIN por vez. No humedezca, chupe o humedezca el comprimido antes de introducirlo en la boca para evitar sofocarse con el comprimido.
- Comuníquese con el profesional de salud si la dosis que está tomando no controla su dolor.
- **No deje de tomar OXYCONTIN si conversar con el profesional de salud.**
- **Cuando termine de tomar OXYCONTIN elimine cualquier comprimido no utilizado por el inodoro.**

Deseche los comprimidos de OXYCONTIN vencidos, no deseados, o no usados, tirando el medicamento no utilizado por el inodoro si no hay una opción de devolución de medicamentos disponible. Visite www.fda.gov/drugdisposal para información adicional de medicamentos para desecho o no usados.

Al tomar OXYCONTIN no:

- Conduzca u opere maquinaria pesada hasta que sepa cómo reaccionan a OXYCONTIN. OXYCONTIN puede provocarle somnolencia, mareos o vahídos.
- Beba alcohol, ni utilice medicamentos recetados o de venta libre que contengan alcohol. La utilización de productos que contengan alcohol durante el tratamiento con OXYCONTIN podría causarle una sobredosis y la muerte.

Los posibles efectos adversos de OXYCONTIN son:

- Constipación, náuseas, somnolencia, vómitos, cansancio, cefalea, mareos, dolor abdominal. Comuníquese con el profesional de salud si presenta alguno de estos síntomas y si son severos.

Obtenga ayuda médica de emergencia si experimenta:

- Dificultad para respirar, respiración agitada, latidos cardíacos rápidos, dolor de pecho, hinchazón de la cara, lengua o garganta, somnolencia extrema, mareos al cambiar de posición, debilidad, agitación, alta temperatura corporal, problemas al caminar, músculos rígidos, o cambios mentales tales como confusión.

Estos no son todos los efectos adversos posibles de OXYCONTIN. Consulte a su médico para que lo informe sobre los efectos adversos. Puede reportar efectos adversos a la FDA en el número 1-800-FDA-1088. Para más información ir a dailymed.nlm.nih.gov

Fabricado por: Purdue Pharma L.P., Stamford, CT 06901-3431, www.purduepharm.com o llame al 1-888-726-7535

Esta Guía de Medicación fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. Revisión: 10/2019

Declaración Traducción al español
 Declaro que traducción al español es fiel copia de documento original

 Q.F. Juan Ignacio Flores Trejos
 Asesor Técnico Chile