



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-43189443-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-43189443-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada OXYCONTIN / OXICODONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, OXICODONA CLORHIDRATO 10 mg – 20 mg – 40 mg; aprobado por Certificado N° 46.428.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS ARGENTINA S.R.L.,

propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OXYCONTIN / OXICODONA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, OXICODONA CLORHIDRATO 10 mg – 20 mg – 40 mg, los nuevos proyectos de prospectos obrantes en el documento: IF-2022-128854859-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.428, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-43189443-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2022.12.16 10:40:48 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.16 10:40:54 -03:00

**OXYCONTIN (R)**  
**OXICODONA CLORHIDRATO 10 mg-20 mg- 40 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**

Industria Estadounidense

Venta bajo receta y decreto (Lista I)

Vía de Administración: Oral

**ADVERTENCIA: ADICCIÓN, ABUSO Y USO INCORRECTO; ESTRATEGIA DE EVALUACIÓN Y MITIGACIÓN DE RIESGOS; DEPRESIÓN RESPIRATORIA POTENCIALMENTE MORTAL; INGESTA ACCIDENTAL; SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL POR OPIOIDES; INTERACCIÓN CON EL CITOCROMO P450 3A4; y RIESGOS DEL USO CONCOMITANTE CON BENZODIAZEPINAS U OTROS DEPRESORES DEL SNC**

**Adicción, abuso y uso incorrecto**

OXYCONTIN® presenta riesgo de adicción, abuso y uso incorrecto, que pueden derivar en sobredosis o muerte, tanto para pacientes como para otros usuarios. Evalúe el riesgo que tiene cada paciente antes de prescribir OXYCONTIN y realice un seguimiento estricto de todos los pacientes periódicamente para detectar la aparición de estos comportamientos y condiciones [véase *Advertencias y precauciones*].

**Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos de los analgésicos opioides:**

Para garantizar que los beneficios de los analgésicos opioides superen los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto, la FDA ha solicitado una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para estos productos [véase *Advertencias y precauciones*]. En el marco de los requerimientos de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos, las empresas farmacéuticas que cuenten con productos analgésicos opioides autorizados deben brindar programas de capacitación que cumplan con dicha estrategia, para los profesionales de la salud. Se insta a los profesionales de la salud a:

- completar un programa de capacitación que cumpla con la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos,
- brindar información a los pacientes y/o sus cuidadores, cada vez que se entregue una receta, sobre el uso seguro, los riesgos graves, el almacenamiento y el descarte de los productos,
- hacer hincapié a los pacientes y sus cuidadores sobre la importancia de leer la Guía del medicamento cada vez que el farmacéutico la entregue y
- evaluar otros recursos para mejorar la seguridad de los pacientes, los hogares y la comunidad.

**Depresión respiratoria potencialmente mortal**

El uso de OXYCONTIN puede causar depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal. Realice seguimiento para detectar depresión respiratoria, sobre todo durante la iniciación de OXYCONTIN o después del incremento de la dosis. Indique a los pacientes que traguen los comprimidos de OXYCONTIN enteros, a que, al triturar, masticar o disolver los comprimidos de OXYCONTIN se puede acelerar la liberación y absorción de una dosis potencialmente mortal de oxidona [véase *Advertencias y precauciones*].

### **Ingesta accidental**

La ingesta accidental de tan solo una dosis de OXYCONTIN, especialmente por parte de niños, puede derivar en una sobredosis mortal de oxicodona [*véase Advertencias y precauciones*].

### **Síndrome de abstinencia neonatal por opioides**

El uso prolongado de OXYCONTIN durante el embarazo puede provocar el síndrome de abstinencia neonatal y, en consecuencia, poner en riesgo la vida del neonato si no se lo reconoce y trata. Asimismo, el tratamiento debe llevarse a cabo según protocolos creados por expertos en neonatología. Si una mujer embarazada necesita utilizar opioides durante un período prolongado, advierta a la paciente sobre el riesgo relacionado con el síndrome de abstinencia neonatal y asegúrele que el tratamiento apropiado estará disponible [*véase Advertencias y precauciones*].

### **Interacción con el citocromo P450 3A4**

El uso concomitante de OXYCONTIN con cualquier inhibidor del citocromo P450 3A4 puede causar un aumento de la concentración plasmática de oxicodona y, en consecuencia, potenciar o prolongar los efectos del fármaco y causar depresión respiratoria potencialmente mortal. Además, la suspensión de un inductor del citocromo P450 3A4 concomitante puede causar un aumento de la concentración plasmática de oxicodona. Realice seguimiento de los pacientes que reciben OXYCONTIN y cualquier inhibidor o inductor de CYP3A4 [*véase Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica*].

### **Riesgos del uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC)**

El uso concomitante de opioides con benzodiazepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol, puede producir sedación profunda, una depresión respiratoria, un coma y la muerte. [*véase Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas*].

- Reserve la prescripción concomitante de OXYCONTIN y benzodiazepinas u otros depresores del SNC para el uso en pacientes cuyas alternativas de tratamiento sean inadecuadas.
- Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.
- Realice un seguimiento del paciente a fin de detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

## **FORMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido de liberación prolongada de 10 mg contiene:

HCl de oxicodona <sup>1</sup>	10,0 mg
<b>Núcleo</b>	
Óxido de polietileno (WSR-301)	138,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
<b>Recubrimiento</b>	
Blanco Opadry Y-5-18024-A ( composición):	6,751 mg

Hidroxiopropil	Metil	celulosa	2,363 mg
2910/Hipromellosa 3Cp			
Hidroxiopropilcelulosa			2,025 mg
Dióxido de titanio			1,350 mg
Macrogol (PEG 400)			0,675 mg
Hidroxiopropil	Metil	Celulosa	0,338 mg
2910/Hipromellosa 50 Cp			

<sup>1</sup>10,0 mg de clorhidrato de oxicodona equivalente a 8,96 mg de base de oxicodona

Cada comprimido de liberación prolongada de 20 mg contiene:

HCl de oxicodona<sup>1</sup> 20,0 mg

**Núcleo**

Óxido de polietileno 128,5 mg

Estearato de magnesio 1,5 mg

**Recubrimiento**

Rosa Opadry YS-1-14518-(Composición):A 6,75 mg

Hidróxiopropil metil celulosa 2910/ Hipromelosa 2,109 mg  
(3cP)

Hidróxiopropil metil celulosa 2910/ Hipromelosa 2,109 mg  
(6cP)

Dióxido de titanio 1,914 mg

Polietilenglicol 400 (Macrogol) 0,540 mg

Polisorbato 80 0,068 mg

Óxido de hierro rojo 0,010 mg

Agua purificada N/C<sup>4</sup> mg

<sup>1</sup>20,0 mg de clorhidrato de oxicodona equivalente a 17,9 mg de base de oxicodona

Cada comprimido de liberación prolongada de 40 mg contiene:

HCl de oxicodona<sup>1</sup> 40,0 mg

**Núcleo:**

Óxido de polietileno (WSR 301) 108,5 mg

Estearato de magnesio 1,5 mg

**Recubrimiento**

Amarillo Opadry YS-1-12525-(Composición)A 6,75 mg

Hidroxiopropil metil celulosa 2910/Hipromelosa 2,199 mg  
(3cP)

Hidroxiopropil metil celulosa 2910/Hipromelosa 2,199 mg  
(6cP)

Dióxido de titanio 1,471 mg

Polietilenglicol 400 ( Macrogol) 0,540 mg

Óxido de hierro amarillo 0,273 mg

Polisorbato 80 0,068 mg

Agua purificada N/C

<sup>1</sup>40,0 mg de clorhidrato de oxicodona equivalente a 35,8 mg de base de oxicodona

**ACCION TERAPÉUTICA:**

Analgésico agonista opiáceo.

Código ATC: N02A A05

## INDICACIONES:

OXYCONTIN está indicado para controlar el dolor lo suficientemente intenso para requerir tratamiento opioide diario, ininterrumpido, a largo plazo y para los casos en que no son adecuadas otras opciones de tratamiento.

- Pacientes adultos y Pacientes pediátricos tolerantes a los opioides a partir de los 11 años de edad, que ya estén recibiendo y toleren una dosis diaria mínima de opioides de al menos 20 mg de oxicodona por vía oral o equivalente.

### Limitaciones de uso

- Debido al riesgo de adicción, abuso o uso incorrecto relacionado con los opioides, incluso al respetar las dosis recomendadas, y teniendo en cuenta que el riesgo de sobredosis es mayor cuando las formulaciones son de liberación prolongada [*véase Advertencias y precauciones (5.1)*], reserve la prescripción de OXYCONTIN para pacientes cuyas opciones alternativas de tratamiento (por ejemplo, analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) no son efectivas, toleradas ni adecuadas para controlar el dolor de manera suficiente.
- OXYCONTIN no está indicado como analgésico a demanda.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### Mecanismo de acción

La oxicodona es un agonista de los opioides que tiene una selectividad relativa para el receptor  $\mu$ , aunque puede unirse con otros receptores de los opioides a mayores dosis. La acción terapéutica central de la oxicodona es la analgesia. Como todos los agonistas de los opioides, el efecto de la analgesia con oxicodona no tiene techo.

Clínicamente, la dosis se ajusta para brindar el grado de analgesia adecuado, que puede estar limitado por las reacciones adversas, incluidas la depresión respiratoria y del SNC.

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

#### Farmacodinámica

##### Efectos sobre el sistema nervioso central

La oxicodona produce depresión respiratoria por el efecto directo que tiene sobre los centros respiratorios del tronco encefálico. La depresión respiratoria implica la reducción de la capacidad de respuesta de los centros respiratorios del tronco encefálico tanto ante el aumento de la presión de dióxido de carbono como ante los estímulos eléctricos.

La oxicodona causa miosis, incluso en la oscuridad. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis con opioides pero no constituyen un signo patognomónico (p. ej., las lesiones protuberanciales de origen hemorrágico o isquémico pueden ocasionar consecuencias similares). En situaciones de sobredosis, puede observarse midriasis pronunciada en lugar de miosis junto con la hipoxia [*véase Sobredosis*].

##### Efectos sobre el tracto gastrointestinal y otros músculos lisos

La oxicodona reduce la motilidad asociada al aumento del tono muscular en el antro pilórico y duodeno. Se retarda la digestión de los alimentos en el intestino delgado y se disminuyen las contracciones propulsivas. También se reducen las ondas peristálticas del colon, mientras que el tono puede aumentar hasta causar espasmos que, a su vez, generan estreñimiento. Otros efectos inducidos por los opioides son la disminución de

las secreciones biliares y pancreáticas, los espasmos del esfínter de Oddi y la elevación temporal de la amilasa sérica.

#### Efectos sobre el sistema cardiovascular

La oxicodona produce vasodilatación periférica, que puede producir hipotensión ortostática o un síncope. Las manifestaciones de la liberación de histamina y/o la vasodilatación periférica pueden ser, entre otras: prurito, sofoco, hiperemia conjuntival, transpiración y/o hipotensión ortostática.

#### Efectos sobre el sistema endocrino

Los opioides inhiben la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), el cortisol, y la hormona luteinizante (HL) en humanos [véase *Reacciones adversas (6.2)*]. También estimulan la prolactina, la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y la secreción pancreática de insulina y glucagón.

El uso crónico de opioides puede influir sobre el eje hipotalámico, pituitario y gonadal, lo que podría causar una deficiencia androgénica, que puede manifestarse como una libido baja, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Se desconoce el papel causal de los opioides en el síndrome clínico del hipogonadismo porque a la fecha no se han controlado adecuadamente durante los estudios realizados los distintos factores estresantes médicos, físicos, de estilo de vida y psicológicos que podrían incidir sobre los niveles de la hormona gonadal [véase *Reacciones adversas*].

#### Efectos sobre el sistema inmunitario

Se ha demostrado que los opioides causan distintos efectos sobre los componentes del sistema inmunitario en modelos *in vitro* y animales. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. En general, los efectos de los opioides parecen ser levemente inmunosupresores.

#### Relaciones entre la concentración y la eficacia

Los estudios en voluntarios sanos y pacientes revelaron relaciones predecibles entre la dosis de oxicodona y las concentraciones plasmáticas de oxicodona, así como entre la concentración y determinados efectos opioides esperables, tales como la contracción de las pupilas, la sedación, la sensación general subjetiva de “estar drogado”, la analgesia y la sensación de relajación.

La concentración analgésica efectiva mínima variará ampliamente entre cada paciente, especialmente entre pacientes que hayan recibido tratamientos con agonistas de los opioides potentes. La concentración analgésica efectiva mínima de oxicodona del paciente puede aumentar con el tiempo por el aumento del dolor, el surgimiento de un nuevo síndrome de dolor y/o la generación de tolerancia al analgésico [véase *Posología y administración*].

#### Relaciones entre concentración y reacciones adversas

Hay una relación entre el aumento de la concentración plasmática de la oxicodona y el aumento de la frecuencia de las reacciones adversas, tales como náuseas, vómitos, efectos sobre el SNC y depresión respiratoria. En pacientes tolerantes a los opioides, la situación podría cambiar por la generación de tolerancia a las reacciones adversas relacionadas con los opioides [véase *Posología y administración*].

#### **Farmacocinética**

La actividad de OXYCONTIN se debe principalmente a la oxicodona, el fármaco original. OXYCONTIN está diseñado para liberar oxicodona a lo largo de 12 horas.

Cortar, romper, masticar, triturar o disolver OXYCONTIN impide el mecanismo de liberación controlada y provoca una liberación rápida y la absorción de una dosis potencialmente mortal de oxicodona.

La liberación de oxicodona de OXYCONTIN es independiente del pH. La biodisponibilidad oral de la oxicodona es de 60 % a 87 %. La biodisponibilidad oral relativa de la oxicodona de OXYCONTIN en relación con otras formas

farmacéuticas orales de liberación inmediata es de 100 %. Tras la dosificación repetida con OXYCONTIN en pacientes sanos en estudios farmacocinéticos, se alcanzaron los niveles de estado estacionario dentro de las 24-36 horas. La oxycodona se metaboliza extensamente y se elimina principalmente a través de la orina, como metabolitos conjugados y no conjugados. La semivida de eliminación aparente ( $t_{1/2}$ ) de la oxycodona tras la administración de OXYCONTIN fue de 4,5 horas, en comparación con 3,2 horas para la oxycodona de liberación inmediata.

#### Absorción

Entre un 60 % y un 87 % de una dosis de oxycodona por vía oral alcanza el compartimiento central, en comparación con una dosis parenteral. La elevada biodisponibilidad por vía oral se debe a que tiene un menor metabolismo presistémico y/o metabolismo de primer paso.

#### *Concentración plasmática de oxycodona con el paso del tiempo*

Se ha establecido la proporcionalidad de las dosis de OXYCONTIN en comprimidos de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, y 80 mg tanto para la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) como para el alcance de la absorción (ABC) (véase la Tabla 6). En vista de la reducida  $t_{1/2}$  de eliminación de la oxycodona, las concentraciones plasmáticas de oxycodona en estado estacionario se alcanzan dentro de las 24-36 horas del inicio del tratamiento con OXYCONTIN. En un estudio en el que se compararon 10 mg de OXYCONTIN cada 12 horas con 5 mg de oxycodona de liberación inmediata cada 6 horas, los dos tratamientos tuvieron una ABC y  $C_{m\acute{a}x}$ , similares, y concentraciones similares para  $C_{m\acute{i}n}$  (mínima).

**TABLA 6:**

**Media [% coeficiente de variación]**

Régimen	Forma farmacéutica	ABC (ng•hr/ml)*	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$t_{m\acute{a}x}$ (hr)
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]

\* ABC de dosis únicas =  $ABC_{0-inf}$

† datos obtenidos mientras los pacientes recibían naltrexona, que puede potenciar la absorción.

#### *Efectos de los alimentos*

Los alimentos no tienen un efecto significativo en el alcance de la absorción de la oxycodona de OXYCONTIN. ----

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución ( $V_{ee}$ ) de la oxycodona fue de 2,6 L/kg. El grado de unión a proteína plasmática de la oxycodona a 37 °C y con un pH de 7,4 fue de aproximadamente un 45 %. Una vez absorbida, la oxycodona se distribuye al sistema musculoesquelético, el hígado, el tracto intestinal, los pulmones, el bazo y el cerebro. Se ha detectado oxycodona en la leche materna [véase *Uso en poblaciones*]



*específicas*].

### Eliminación

#### *Metabolismo*

La oxycodona se metaboliza ampliamente mediante múltiples vías metabólicas hasta obtener noroxicodona, oximorfona y noroximorfona, que posteriormente se glucuronidan. Noroxicodona y noroximorfona son los principales metabolitos circulantes. La N-desmetilación mediada por CYP3A a noroxicodona es la principal vía metabólica de la oxycodona, con un aporte menor de la O-desmetilación mediada por CYP2D6 a oximorfona. Por lo tanto, la formación de estos metabolitos y de otros relacionados puede verse, en teoría, afectada por otros fármacos [véase *Interacciones medicamentosas*].

La noroxicodona muestra una potencia anti-nociceptiva muy débil en comparación con la oxycodona; sin embargo, sufre una oxidación adicional para producir noroximorfona, que está activa en los receptores de opioides. Si bien la noroximorfona es un metabolito activo y está presente en concentraciones relativamente altas en circulación, no parece cruzar la barrera hematoencefálica en un grado significativo. La oximorfona está presente en el plasma solo en concentraciones bajas y sufre un metabolismo adicional para formar el glucurónido y moroximorfona. Se ha demostrado que la oximorfona está activa y posee actividad analgésica, pero se cree que su aporte a la analgesia tras la administración de oxycodona es clínicamente insignificante. Otros metabolitos (oxycodol  $\alpha$  y  $\beta$ , noroxicodol y oximorfol) pueden estar presentes en concentraciones muy bajas y demostrar una penetración limitada en el cerebro, en comparación con la oxycodona. Las enzimas responsables por las vías de glucuronidación y ketoreducción en el metabolismo de la oxycodona aún no han sido establecidas.

#### *Excreción*

La oxycodona y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Las cantidades medidas en orina han sido informadas de la siguiente manera: oxycodona libre y conjugada, 8,9 %; noroxicodona libre, 23 %; oximorfona libre, menos de 1 %; oximorfona conjugada, 10 %, noroximorfona libre y conjugada, 14 %; metabolitos conjugados y libres reducidos, hasta 18 %. La eliminación plasmática total fue aproximadamente 1,4 L/min en adultos. **Poblaciones específicas**

#### *Edad: Pacientes de edad avanzada*

Las concentraciones de oxycodona en plasma varían nominalmente según la edad y son un 15 % más altas en pacientes añosos en comparación con los pacientes más jóvenes (21-45 años).

#### *Edad: Pacientes pediátricos*

En el grupo pediátrico de pacientes a partir de los 11 años inclusive, se espera que la exposición sistémica a la oxycodona sea similar a la observada en adultos con cualquier dosis de OXYCONTIN.

#### *Sexo*

En los diversos estudios farmacocinéticos individuales, las concentraciones plasmáticas de oxycodona para pacientes mujeres fueron mayores de 25 % que las de hombres, ajustadas según el peso corporal. No se conoce el motivo de esta diferencia [véase *Uso en poblaciones específicas*].

#### *Insuficiencia hepática*

Los datos de un estudio en el que participaron 24 pacientes con disfunción hepática leve a moderada muestran concentraciones máximas plasmáticas de oxycodona y noroxicodona 50 % y 20 % más altas, respectivamente, que las de los pacientes sanos. Los valores de ABC son 95 % y 65 % más altos, respectivamente. Las concentraciones

plasmáticas máximas de oximorfona y los valores de ABC son 30 % y 40 % más bajos. Estas diferencias vienen acompañadas de aumentos en algunos efectos farmacológicos, aunque no en todos. La media de la  $t_{1/2}$  de eliminación de la oxicodona aumentó 2,3 horas.

#### *Insuficiencia renal*

Los datos de un estudio de farmacocinética en el que participaron 13 pacientes con disfunción renal leve a grave (eliminación de creatinina <60 ml/min) mostraron concentraciones plasmáticas máximas de oxicodona y noroxicodona 50 % y 20 % más altas, respectivamente, y los valores de ABC de oxicodona, noroxicodona y oximorfona fueron 60 %, 50 % y 40 % más altos que en pacientes normales, respectivamente. Esto vino acompañado de un aumento en la sedación, pero sin diferencias en la frecuencia respiratoria, la contracción de las pupilas y otros parámetros de efectos farmacológicos. Hubo un aumento de la media de  $t_{1/2}$  de eliminación para la oxicodona de 1 hora.

#### Estudios de interacciones medicamentosas

##### *Inhibidores de CYP3A4*

CYP3A4 es la principal isoenzima que interviene en la formación de la noroxicodona. La coadministración de OXYCONTIN (10 mg en dosis única) el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumentó la ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de la oxicodona en 170 % y 100 %, respectivamente [véase *Interacciones medicamentosas (7)*].

##### *Inductores de la CYP3A4*

En un estudio publicado se demostró que la administración concomitante de rifampicina, un inductor del sistema enzimático para el metabolismo de fármacos, redujo el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de la oxicodona en un 86 % y 63 %, respectivamente [véase *Interacciones medicamentosas*].

##### *Inhibidores de CYP2D6*

La oxicodona se metaboliza y convierte parcialmente en oximorfona mediante CYP2D6. Si bien esa vía puede estar bloqueada por diversos fármacos, tales como algunos medicamentos cardiovasculares (ej.: quinidina) y antidepresivos (ej.: fluoxetina), no se ha demostrado que un bloqueo de ese tipo tenga relevancia clínica con OXYCONTIN [véase *Interacciones medicamentosas*].

## **ESTUDIOS PRECLÍNICOS DE TOXICOLOGÍA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

#### Carcinogénesis

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

#### Mutagénesis

La oxicodona fue genotóxica en un ensayo *in vitro* sobre linfoma en ratones. Fue negativa la oxicodona al analizarla en las concentraciones correspondientes en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosomales, el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) y el ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de ratones.

#### Alteración de la fertilidad

En un estudio de desempeño reproductivo, las ratas recibieron una dosis diaria por sonda del vehículo o de clorhidrato de oxicodona (0,5, 2 y 8 mg/kg/día). Las ratas macho recibieron las 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 ratas hembra recibieron las dosis durante 14 días antes de la cohabitación con los machos,

durante la cohabitación y hasta el día 6 de gestación. El clorhidrato de oxycodona no afectó la función reproductiva en ratas macho o hembra en ninguna de las dosis analizadas (hasta 8 mg/kg/día), hasta 1,3 veces una dosis humana de 60 mg/kg.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### Estudio clínico en adultos

Se llevó a cabo un estudio de enmascaramiento doble, comparativo con placebo, con dosis fija y grupo paralelo, de dos semanas de duración, en 133 pacientes con dolor persistente moderado a grave, que se consideró que tenían un control inadecuado del dolor con su tratamiento actual. En este estudio, OXYCONTIN 20 mg, pero no 10 mg, fue estadísticamente significativo en la reducción del dolor en comparación con el placebo.

### Estudio clínico pediátrico

Se ha evaluado OXYCONTIN en un estudio clínico abierto con 155 pacientes pediátricos tolerantes a los opioides con dolor crónico moderado a grave. La media de la duración del tratamiento fue de 20,7 días (rango: 1 a 43 días). La dosis diaria total inicial osciló entre 20 mg y 100 mg, dependiendo de la dosis del opioide previo que recibía el paciente. La media de la dosis diaria fue de 33,30 mg (rango: 20 a 140 mg/día). En un estudio de extensión, 23 de los 155 pacientes fueron tratados durante más de 4 semanas, de los cuales 13 fueron tratados durante 28 semanas. El número de pacientes menores de 11 años inscriptos en el estudio fue insuficiente para proporcionar datos significativos de seguridad para este grupo etario.

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **Información importante sobre posología e instrucciones de administración**

Es aconsejable que únicamente prescriban OXYCONTIN aquellos profesionales de la salud que estén capacitados para usar opioides fuertes en el tratamiento del dolor crónico.

OXYCONTIN en comprimidos de 60 mg y 80 mg, en una dosis única mayor de 40 mg o en una dosis diaria total mayor de 80 mg solo puede utilizarse en pacientes con una tolerancia comprobada a un opioide de potencia comparable. Los pacientes adultos que toleran los opioides son aquellos que reciben, durante una semana como mínimo, al menos 60 mg de morfina por vía oral, por día; 25 mcg de fentanilo por vía transdérmica, por hora; 30 mg de oxycodona por vía oral, por día; 8 mg de hidromorfona por vía oral, por día, 25 mg de oximorfona por vía oral, por día; 60 mg de hidrocodona por vía oral, por día; o una dosis equianalgésica de otro opioide.

- Deberá usarse la dosis mínima efectiva por la duración mínima acorde al objetivo individual del tratamiento del paciente [véase *Advertencias y precauciones*].
- Defina una dosis específica para cada paciente, teniendo en cuenta la intensidad del dolor, la respuesta y la experiencia del paciente en tratamientos anteriores con analgésicos y los factores de riesgo de adicción, abuso y uso incorrecto [véase *Advertencias y precauciones*].
- Realice un seguimiento estricto de los pacientes para detectar depresión respiratoria, especialmente durante las primeras 24-72 horas después de iniciar el tratamiento y tras los subsecuentes incrementos de la dosis de OXYCONTIN y ajuste la dosis consecuentemente [véase *Advertencias y precauciones*].

Indique a los pacientes que traguen los comprimidos de OXYCONTIN enteros, de a uno por vez y con suficiente agua para asegurarse de tragarlo por completo inmediatamente después de colocarlo en la boca [véase *Información orientativa para el paciente*]. Indique a los pacientes que no coloquen el comprimido en agua, lo laman ni lo mojen de otra manera antes de colocárselo en la boca [véase *Advertencias y precauciones*]. Si se

trituran, mastican o disuelven los comprimidos de OXYCONTIN, se pierde el control sobre la administración de oxicodona y ello puede provocar sobredosis o muerte [véase *Advertencias y precauciones*].

OXYCONTIN se administra por vía oral cada 12 horas.

#### **Dosis inicial en adultos intolerantes a los opioides**

La dosis inicial de OXYCONTIN para pacientes que no toleran los opioides es de 10 mg por vía oral cada 12 horas. Usar dosis más altas en pacientes que no toleran los opioides pueden causar depresión respiratoria mortal [véase *Advertencias y precauciones*].

#### **Transición de opioides a OXYCONTIN en adultos**

##### Transición de otras formulaciones de oxicodona oral a OXYCONTIN

Al cambiar de otras formulaciones orales de oxicodona a OXYCONTIN, se debe administrar una dosis de OXYCONTIN cada 12 horas equivalente a la mitad de la dosis total diaria de oxicodona del paciente.

##### Transición de otros opioides a OXYCONTIN

Suspenda todos los medicamentos opioides que se administran de modo permanente cuando se inicia el tratamiento con OXYCONTIN.

No hay fórmulas de conversión establecidas para la transición de otros opioides a OXYCONTIN definidas mediante estudios clínicos. Inicie el tratamiento con la administración de 10 mg OXYCONTIN por vía oral cada 12 horas.

Por lo tanto, es más seguro subestimar la dosis diaria de oxicodona por vía oral del paciente y proveer un medicamento de rescate (por ejemplo, opioides de liberación inmediata) que sobreestimar la dosis diaria de oxicodona del paciente y tener que tratar una reacción adversa. Si bien existen tablas de equivalencia para los medicamentos opioides, la diferencia entre pacientes con respecto a la potencia relativa que tienen los diferentes opioides es sustancial.

Es necesario hacer un seguimiento estricto y ajustes frecuentes hasta lograr la estabilidad del tratamiento del dolor con el nuevo opioide. Controle que los pacientes no presenten signos ni síntomas de abstinencia de opioides ni signos de sobredosis o toxicidad tras la conversión a OXYCONTIN.

##### Transición de metadona a OXYCONTIN

Es de gran importancia realizar controles cuidadosos al realizar la conversión de metadona a otros agonistas de los opioides. La relación entre la metadona y otros agonistas de los opioides puede variar considerablemente según la exposición a dosis previas. La metadona tiene una semivida prolongada y puede acumularse en el plasma.

##### Transición de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN

Puede iniciarse el tratamiento con OXYCONTIN una vez que hayan transcurrido al menos 18 horas desde que se retiró el parche de fentanilo transdérmico. Si bien no se ha realizado una evaluación sistemática de la transición, se recomienda comenzar con una conversión conservadora: sustituya con 10 mg de OXYCONTIN cada 12 horas cada 25 mcg por hora con parches de fentanilo transdérmico. Haga un seguimiento cuidadoso del paciente durante la conversión de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN, puesto que no hay muchos casos previos documentados.

#### **Dosis inicial en pacientes pediátricos a partir de los 11 años inclusive**

La siguiente información de dosificación es exclusivamente para el uso en pacientes pediátricos a partir de los 11 años inclusive que ya estén recibiendo y que sean tolerantes a los opioides durante al menos 5 días consecutivos. Durante los dos días inmediatamente anteriores a la dosificación con OXYCONTIN, los pacientes deberán recibir un mínimo de 20 mg de oxicodona por día, o su equivalente. OXYCONTIN no es apropiado para el uso en pacientes pediátricos que requieran una dosis diaria total de menos de 20 mg. La Tabla 1, basada en la experiencia a partir de estudios clínicos, muestra el factor de conversión al hacer la transición de opioides a OXYCONTIN en pacientes

a partir de los 11 años inclusive (en las condiciones que se describen arriba).

Suspenda todos los medicamentos opioides que se administran de modo permanente cuando se inicia el tratamiento con OXYCONTIN.

Hay una variabilidad considerable entre pacientes con respecto a la potencia relativa que tienen los fármacos y formulaciones opioides. Por lo tanto, se aconseja utilizar un enfoque conservador para determinar la dosis total diaria de OXYCONTIN. Es más seguro subestimar la dosis diaria de oxycodona por vía oral del paciente y proveer un medicamento de rescate (por ejemplo, opioides de liberación inmediata) que sobreestimar la dosis diaria de oxycodona del paciente y tener que tratar una reacción adversa.

Cuando utilice la información de la Tabla 1, tenga en cuenta las siguientes consideraciones.

- Esta no es una tabla de dosis equianalgésicas.
- Los factores de conversión de esta tabla solo deben utilizarse para la conversión de uno de los analgésicos opioides enumerados a OXYCONTIN.
- La tabla no se debe utilizar para convertir OXYCONTIN a otro opioide. De lo contrario, podría sobreestimarse la dosis del nuevo opioide y causar una sobredosis fatal.
- La fórmula para la conversión de opioides previos, incluida la oxycodona oral, a una dosis diaria de OXYCONTIN, es  $\text{mg por día del opioide previo} \times \text{factor} = \text{mg por día de OXYCONTIN}$ . Divida la dosis diaria total calculada por 2 para obtener la dosis de OXYCONTIN cada 12 horas. Si es necesario hacer un redondeo, siempre redondee la dosis hacia abajo hasta la presentación de OXYCONTIN en comprimidos más cercana disponible.

**Tabla 1: Factores de conversión para la transición a OXYCONTIN en pacientes pediátricos a partir de los 11 años inclusive.**

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

\*En los pacientes que reciben opioides parenterales de dosis alta, se justifica hacer una conversión más conservadora. Por ejemplo, para la morfina parenteral de dosis alta, utilice 1,5 en vez de 3 como factor de multiplicación.

**Paso 1:** Cómo calcular la dosis diaria total estimada de OXYCONTIN utilizando la Tabla 1:

- Si el paciente pediátrico toma un solo opioide, sume la dosis diaria total actual del opioide y multiplíquela por el factor de conversión oral aproximado para calcular la dosis oral diaria aproximada de OXYCONTIN.
- Si el paciente pediátrico toma más de un opioide, calcule la dosis oral diaria aproximada de oxycodona para cada opioide y sume los totales para obtener la dosis oral diaria aproximada de OXYCONTIN.
- Si el paciente pediátrico toma analgésicos opioides y no opioides en una relación fija, considere solo los componentes opioides para hacer la conversión.

**Paso 2:** Si es necesario hacer un redondeo, siempre redondee la dosis hacia abajo hasta la presentación de OXYCONTIN en comprimidos más cercana disponible e inicie el tratamiento con OXYCONTIN con esa dosis. Si la dosis diaria total calculada de OXYCONTIN es de menos de 20 mg, no hay una presentación segura para la

conversión y no debe iniciarse el tratamiento con OXYCONTIN.

Ejemplo de conversión de un único opioide (ej.: hidrocodona) a OXYCONTIN: mediante el factor de conversión de 0,9 para la hidrocodona oral en la Tabla 1, se convierte una dosis diaria total de hidrocodona de 50 mg a 45 mg de oxycodona por día o 22,5 mg de OXYCONTIN cada 12 horas. Después de un redondeo hacia abajo a la presentación más cercana disponible, la dosis inicial recomendada de OXYCONTIN es de 20 mg cada 12 horas.---

Paso 3: Es necesario hacer un seguimiento estricto y ajustes hasta lograr la estabilidad del tratamiento del dolor con el nuevo opioide. Controle que los pacientes no presenten signos ni síntomas de abstinencia de opioides ni signos de sobredosificación o toxicidad tras la conversión a OXYCONTIN. [véase *Posología y administración (2.5)*] para obtener instrucciones importantes sobre el ajuste y el mantenimiento del tratamiento.

Es limitada la experiencia sobre la transición de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN en pacientes pediátricos a partir de los 11 años inclusive. Si se realiza una transición de parches de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN, asegúrese de que se haya retirado el parche al menos 18 horas antes de administrar OXYCONTIN. Si bien no se ha realizado una evaluación sistemática de la transición, se recomienda comenzar con una conversión conservadora: sustituya con 10 mg de OXYCONTIN cada 12 horas cada 25 mcg por hora con parches de fentanilo transdérmico. Haga un seguimiento estricto del paciente durante la transición de fentanilo transdérmico a OXYCONTIN.

Si se utiliza una dosificación asimétrica, indique al paciente que reciba la dosis más alta por las mañanas y la más baja, por las noches.

#### **Ajuste y mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 11 años inclusive**

Haga ajustes individuales de la dosis de OXYCONTIN hasta alcanzar una dosis que garantice la adecuada analgesia y minimice las reacciones adversas. Reevalúe continuamente a los pacientes que reciban OXYCONTIN a fin de evaluar que se mantenga el control del dolor, los signos y síntomas de abstinencia de opioides y las reacciones adversas, además de detectar la aparición de adicciones, abusos o usos incorrectos [véase *Advertencias y precauciones*]. Durante los períodos de cambio de analgésicos, incluidos los ajustes de dosis, es importante la comunicación frecuente entre el médico que receta el medicamento, los demás profesionales encargados de la salud del paciente, el paciente mismo, y la familia o los encargados de cuidarlo. Durante el tratamiento crónico, reevalúe periódicamente la necesidad de continuar recetando analgésicos opioides.

Los pacientes que padecen dolores episódicos pueden necesitar un ajuste de la dosis de OXYCONTIN o medicamentos de rescate que contengan la dosis adecuada de un analgésico de liberación inmediata. Si el dolor aumenta tras la estabilización de la dosis, intente identificar el motivo del aumento del dolor antes de incrementar la dosis de OXYCONTIN. Dado que las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son de aproximadamente 1 día, la dosificación de OXYCONTIN puede ajustarse cada 1-2 días.

Si observan reacciones adversas relacionadas con los opioides, evalúe reducir la dosis. Ajuste la dosis para equilibrar el tratamiento del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

No hay estudios clínicos debidamente controlados en los que se evalúen la seguridad y la eficacia con dosis administradas con una frecuencia menor que 12 horas. Como directiva para los pacientes pediátricos a partir de los 11 años inclusive, en general puede aumentarse la dosis diaria total de oxycodona en 25 % respecto de la dosis diaria total actual. Como directiva para los adultos, en general puede aumentarse la dosis diaria total de oxycodona en 25 % a 50 % de la dosis diaria total actual, cada vez que se indique clínicamente un aumento.

#### **Modificaciones de dosis con uso concomitante de depresores del sistema nervioso central**

Si actualmente el paciente está recibiendo un depresor del sistema nervioso central (SNC) y se toma la decisión de comenzar a administrar OXYCONTIN, se recomienda iniciar con una dosis de un tercio a la mitad de la dosis

inicial recomendada de OXYCONTIN, evalúe reducir la dosis del depresor del SNC concomitante y controle a los pacientes para detectar indicios de depresión respiratoria, sedación e hipotensión [véase *Advertencias y precauciones*], *Interacciones medicamentosas*].

#### **Modificaciones de dosis en pacientes geriátricos vulnerables e intolerantes a los opioides**

Para los pacientes geriátricos vulnerables e intolerantes a los opioides, inicie la administración de una dosis de un tercio a la mitad de la dosis inicial recomendada y ajuste cuidadosamente la dosis [véase *Uso en poblaciones específicas*].

#### **Modificación de la dosis en pacientes que padecen insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática, inicie la administración de una dosis de un tercio a la mitad de la dosis inicial recomendada y ajuste cuidadosamente la dosis. Haga un seguimiento para detectar signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión.[véase *Uso en poblaciones específicas*, *Farmacología clínica*].

#### **Reducción o interrupción segura de OXYCONTIN**

No suspenda abruptamente OXYCONTIN en pacientes que puedan tener una dependencia física a opioides. La interrupción repentina de analgésicos opioides en pacientes que dependen físicamente de ellos ha provocado síntomas de abstinencia graves, dolor incontrolable y suicidio. La interrupción abrupta también estuvo asociada con intentos de encontrar otras fuentes de analgésicos opioides, que puede confundirse con la búsqueda de drogas para el abuso. Los pacientes también pueden recurrir a otros opioides ilícitos, como la heroína y otras sustancias, para el alivio del dolor y de los síntomas de abstinencia.

Cuando se ha tomado la decisión de disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento en un paciente dependiente de opioides que toma OXYCONTIN, se deben considerar una serie de factores, entre ellos la dosis de OXYCONTIN que el paciente estuvo tomando, la duración del tratamiento, el tipo de dolor que se está tratando y los atributos físicos y psicológicos del paciente.

Es importante garantizar la atención continua del paciente y acordar un programa de reducción y un plan de seguimiento adecuados para que los objetivos y expectativas del paciente y del proveedor sean claros y realistas. Cuando se suspendan los analgésicos opioides debido a la sospecha de un trastorno por consumo de sustancias, evalúe y trate al paciente, o dérVELO para evaluación y tratamiento de dicho trastorno. El tratamiento debe incluir enfoques basados en pruebas, como el tratamiento asistido por medicamentos para el trastorno por uso de opioides. Posiblemente sea más conveniente derivar a los pacientes complejos con dolor comórbido y trastornos por uso de sustancias.

No existen programas estandarizados para la reducción gradual de opioides que resulten adecuados para todos los pacientes. Según la buena práctica clínica, debe definirse un plan específico para cada paciente a la hora de reducir gradualmente la dosis del opioide. En los pacientes que toman OXYCONTIN y que son físicamente dependientes de opioides, inicie la reducción gradual con un incremento lo suficientemente pequeño (por ejemplo, entre el 10 % y el 25 % de la dosis diaria total) para evitar síntomas de abstinencia, y comience a reducir la dosis a intervalos de 2 a 4 semanas. Los pacientes que estuvieron usando opioides durante períodos de tiempo más breves pueden tolerar una disminución más rápida.

Puede ser necesario administrar concentraciones de dosis más bajas para lograr una reducción gradual exitosa. Evalúe al paciente con frecuencia para controlar el dolor y los síntomas de abstinencia, en caso de que surjan. Los síntomas de abstinencia comunes incluyen inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, mialgia y midriasis. También pueden aparecer otros signos y síntomas, entre ellos los siguientes: irritabilidad,

ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, hipertensión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria o aumento de la frecuencia cardíaca. Si surgen síntomas de abstinencia, puede ser necesario detener temporalmente la disminución gradual o aumentar la dosis del analgésico opioide a la dosis anterior, y luego proceder con una disminución gradual más lenta. Además, se debe controlar a los pacientes para detectar posibles cambios de humor, pensamientos suicidas o uso de otras sustancias.

En pacientes que toman analgésicos opioides, particularmente aquellos que han recibido tratamiento durante un período prolongado o con dosis altas para el dolor crónico, asegúrese de que se implemente un enfoque multimodal para el manejo del dolor, incluido apoyo psicológico (si es necesario), antes de iniciar una reducción gradual de los analgésicos opioides. Un enfoque multimodal para el manejo del dolor puede optimizar el tratamiento del dolor crónico, y ayudar a reducir con éxito el analgésico opioide [véase *Advertencias y precauciones, Abuso y dependencia de drogas*].

### **CONTRAINDICACIONES:**

OXYCONTIN está contraindicado en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa [véase *Advertencias y precauciones*]
- Asma bronquial aguda a grave en un entorno no controlado o sin equipos de reanimación [véase *Advertencias y precauciones*]
- Obstrucción intestinal confirmada o presunta, incluido el íleo paralítico [véase *Advertencias y precauciones*]
- Hipersensibilidad (ej.: anafilaxia) a la oxycodona [véase *Reacciones adversas*]

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Adicción, abuso y uso incorrecto**

OXYCONTIN contiene oxycodona, En tanto opioide, OXYCONTIN expone a los usuarios a altos riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. Como los productos de liberación prolongada tales como OXYCONTIN liberan el opioide a lo largo de un período prolongado, hay un mayor riesgo de sobredosis y muerte a causa de la presencia de una cantidad mayor de oxycodona. [véase *Abuso y dependencia de fármacos*].

Aunque se desconoce el riesgo de adicción individual, puede ocurrir en pacientes con prescripción adecuada de OXYCONTIN. La adicción se presenta tanto en las dosis recomendadas como en los casos de abuso o uso incorrecto del fármaco.

Evalúe el riesgo de cada paciente de presentar adicción, abuso o uso incorrecto de los opioides antes de recetarle OXYCONTIN, y controle la aparición de estas conductas y afecciones en todos los pacientes que reciban el medicamento. Los riesgos aumentan si el paciente tiene antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluidos el abuso de drogas y alcohol y la adicción a estas sustancias) o enfermedades mentales (p. ej., depresión mayor). Sin embargo, la posibilidad de exponerse a estos riesgos no debe disuadirlo de recetar el medicamento para tratar el dolor de ningún paciente. Es posible prescribir OXYCONTIN a los pacientes con mayor riesgo, pero en ese caso se deberá orientar e informar intensivamente a los pacientes sobre los riesgos y el uso adecuado de OXYCONTIN y hacer un seguimiento estricto para detectar signos de adicción, abuso y uso incorrecto del medicamento.



El abuso o el uso incorrecto de OXYCONTIN como consecuencia de triturar, masticar, aspirar o inyectarse el producto disuelto ocasiona la distribución no controlada de oxicodona y puede generar sobredosis y la muerte [véase *Sobredosis*].

Los opioides son sustancias buscadas por quienes abusan de las drogas y por las personas que padecen trastornos adictivos y pueden ser desviados al mercado ilícito. Tenga en cuenta estos riesgos al recetar o distribuir OXYCONTIN. Como estrategias para reducir los riesgos, puede recetar la mínima cantidad apropiada del medicamento y educar al paciente sobre cómo descartar adecuadamente los fármacos no ingeridos [véase *Información orientativa para el paciente*]. Comuníquese con la autoridad profesional de licencias del estado o la autoridad estadual de control de sustancias para obtener información sobre la prevención y la detección del abuso y el desvío al mercado ilícito de este producto.

### **Depresión respiratoria potencialmente mortal**

Se informaron casos de depresión respiratoria grave, potencialmente mortal y fatal como consecuencia de la administración de opioide, incluso cuando la administración siguió las recomendaciones médicas. La depresión respiratoria, si no se la reconoce y trata de inmediato, puede ocasionar un paro respiratorio y la muerte. Para tratar la depresión respiratoria, puede hacer un seguimiento cuidadoso, tomar medidas de respaldo y utilizar antagonistas de los opioides, según el cuadro del paciente [véase *Sobredosis*]. La retención de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) a causa de la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar la sedación generada por los opioides.

A pesar de que la depresión respiratoria grave, potencialmente mortal y fatal puede presentarse en cualquier momento durante el uso de OXYCONTIN, el riesgo es mayor durante el inicio del tratamiento y tras el aumento de la dosis. Realice un seguimiento estricto de los pacientes para detectar depresión respiratoria, especialmente durante las primeras 24-72 horas después de iniciar el tratamiento con OXYCONTIN y tras los subsecuentes incrementos de la dosis.

Para reducir el riesgo de padecer depresión respiratoria, es esencial administrar las dosis adecuadas de OXYCONTIN y ajustarlas correctamente [véase *Posología y administración*]. La sobreestimación de la dosis de OXYCONTIN en cápsulas tras la conversión de otro opioide a este puede hacer que la primera dosis genere una sobredosis fatal.

La ingesta accidental de incluso una dosis de OXYCONTIN, sobre todo en el caso de los niños, puede ocasionar un paro respiratorio y la muerte por sobredosis de oxicodona.

Los opioides pueden provocar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de apnea central del sueño en una forma dependiente de la dosis en algunos pacientes. En pacientes que presentan apnea central del sueño, considere disminuir la dosis de opioides utilizando las mejores prácticas para la reducción gradual de opioides [véase *Posología y administración*].

### **Síndrome de abstinencia neonatal por opioides**

El uso prolongado de OXYCONTIN durante el embarazo puede ocasionar abstinencia neonatal por opioides. El síndrome de abstinencia neonatal por opioides, a diferencia del adulto, es potencialmente mortal si no se lo reconoce y trata, y debe manejarse según los protocolos elaborados por los especialistas en neonatología. Evalúe a los recién nacidos para detectar síntomas del síndrome de abstinencia neonatal por opioides y trátelos en consecuencia. Advierta a las mujeres embarazadas que utilicen opioides durante un período prolongado sobre el riesgo relacionado con el síndrome de abstinencia neonatal por opioides y asegúreles que el tratamiento apropiado estará disponible [véase *Uso en poblaciones específicas, Información orientativa para el paciente*].

### **Riesgos del uso concomitante o suspensión de inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4**

El uso concomitante de OXYCONTIN con un inhibidor de CYP3A4, como antibióticos macrólidos (p. ej., la eritromicina), los agentes antifúngicos azoles (p. ej., el ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa (p. ej., el ritonavir), pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de oxycodona y prolongar las reacciones adversas relacionadas con los opioides, que podrían causar una depresión respiratoria potencialmente mortal [véase *Advertencias y precauciones*], en particular cuando se añade un inhibidor después de que se alcanza una dosis estable de OXYCONTIN. Del mismo modo, la suspensión de un inductor de la CYP3A4, como la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína, en pacientes que están recibiendo un tratamiento con OXYCONTIN podría aumentar las concentraciones plasmáticas de oxycodona y prolongar las reacciones adversas relacionadas con los opioides. Cuando use OXYCONTIN con inhibidores de CYP3A4 o cuando suspenda inductores de la CYP3A4 en pacientes que están recibiendo un tratamiento con OXYCONTIN, haga un seguimiento estricto de los pacientes periódicamente y evalúe la reducción de la dosis de OXYCONTIN hasta lograr efectos estables [véase *Interacciones medicamentosas*].

El uso concomitante de OXYCONTIN con inductores de la CYP3A4 o la suspensión de un inhibidor de la CYP3A4 podría disminuir las concentraciones plasmáticas de oxycodona, disminuir la eficacia del opioide o, posiblemente, causar síndrome de abstinencia en un paciente que ha desarrollado una dependencia física a la oxycodona. Cuando use OXYCONTIN con inductores de la CYP3A4 o suspenda inhibidores de la CYP3A4, haga un seguimiento estricto del paciente periódicamente y evalúe aumentar la dosis del opioide de ser necesario para lograr un grado adecuado de analgesia, o si el paciente presente síntomas de abstinencia del opioide [véase *Interacciones medicamentosas*].

El uso concomitante de OXYCONTIN con alcohol u otros depresores del SNC (tales como hipnóticos/sedantes no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides) podrían producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para el uso en pacientes cuyas alternativas de tratamiento sean inadecuadas.

Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad asociada con el fármaco en comparación con el uso de analgésicos opioides únicamente. Como tienen propiedades farmacológicas similares, es razonable suponer que los riesgos del uso concomitante de otros fármacos depresores del SNC con analgésicos opioides serán similares [véase *Interacciones medicamentosas*].

Si decide prescribir una benzodiazepina u otro depresor del SNC de forma concomitante con un analgésico opioide, prescriba la dosis mínima efectiva y la duración mínima de uso concomitante. En el caso de aquellos pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento con un analgésico opioide, prescriba una dosis inicial menor de la benzodiazepina u otro depresor del SNC distinto del indicado en ausencia de un opioide y ajuste la dosis de acuerdo con la respuesta clínica obtenida. Si se comienza un tratamiento con un analgésico opioide en un paciente que ya está tomando una benzodiazepina u otro depresor del SNC, prescriba una dosis inicial más baja del analgésico opioide y ajuste la base de acuerdo con la respuesta clínica obtenida. Haga un seguimiento estricto del paciente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Informe tanto a los pacientes como a quienes los cuidan sobre los riesgos de la depresión respiratoria y la sedación cuando se está usando OXYCONTIN con benzodiazepinas u otro depresor del SNC (incluido el alcohol y fármacos ilícitos). Informe a los pacientes que no deberán conducir ni operar maquinarias pesadas hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de la benzodiazepina u otro depresor del SNC. Haga un

seguimiento de los pacientes para detectar riesgo de trastornos relacionados con el uso de sustancias, incluido el abuso y el uso incorrecto de opioides, y adviértales sobre el riesgo de sobredosis y muerte asociados con el uso de depresores del SNC adicionales, incluidos el alcohol y los fármacos ilícitos [*véanse Interacciones medicamentosas, Información orientativa para el paciente*].

### **Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes que presentan enfermedad pulmonar crónica o en pacientes añosos, caquéticos o debilitados**

El uso de OXYCONTIN en pacientes que presentan asma bronquial aguda a grave en un entorno no controlado o sin equipos de reanimación está contraindicado.

Pacientes que presentan enfermedad pulmonar crónica: Los pacientes tratados con OXYCONTIN que padezcan un grado significativo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cardiopatía pulmonar y los que tengan una reserva respiratoria muy disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente tienen un mayor riesgo de presentar una disminución en la actividad respiratoria hasta generar apnea, incluso si utilizan las dosis recomendadas de OXYCONTIN [*véase Advertencias y precauciones*].

Pacientes añosos, caquéticos o debilitados: La depresión respiratoria potencialmente mortal tiene mayores probabilidades de aparición en pacientes añosos, caquéticos y debilitados, ya que pueden presentar alteraciones de la farmacocinética o eliminación respecto de los pacientes más jóvenes y sanos [*véase Advertencias y precauciones*].

Haga un seguimiento cuidadoso de estos pacientes, sobre todo al iniciar el tratamiento con OXYCONTIN y ajustar la dosis, y al administrar este medicamento en simultáneo con otros que deprimen la respiración [*véase Advertencias y precauciones*]. Evalúe el uso de analgésicos no opioides en estos pacientes.

### **Insuficiencia suprarrenal**

Se han informado casos de insuficiencia suprarrenal a causa del uso de opioides, a menudo después de más de un mes de uso. La manifestación de insuficiencia suprarrenal podría incluir síntomas y signos no específicos, incluidos náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos e hipotensión arterial. Si se considera que el paciente muestra signos de padecer insuficiencia suprarrenal, confirme el diagnóstico con pruebas tan pronto como sea posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, trate al paciente con un reemplazo fisiológico de dosis de corticoesteroides. Suspenda el tratamiento con opioides para permitir que recupere la función suprarrenal y continúe con el tratamiento con corticoesteroides hasta que recupere la función suprarrenal. Se podrían probar otros opioides, ya que se informaron algunos casos en los que se utilizó un opioide diferente sin que hubiera una recurrencia de insuficiencia suprarrenal. En la información disponible no se identifica ningún opioide en particular como el que tiene mayor probabilidad de desencadenar una insuficiencia suprarrenal.

### **Hipotensión grave**

OXYCONTIN puede ocasionar hipotensión grave, incluida la hipotensión ortostática y el síncope en pacientes ambulatorios. Hay un riesgo mayor para los pacientes cuya capacidad de mantener la presión arterial se haya visto afectada por la hipovolemia o tras la administración concomitante de ciertos fármacos depresores del SNC (p. ej., fenotiazinas y anestésicos generales) [*véase Interacciones medicamentosas*]. Haga un seguimiento de estos pacientes para detectar signos de hipotensión tras iniciar el tratamiento con OXYCONTIN o ajustar la dosis. Los pacientes que padezcan choque circulatorio pueden sufrir vasodilatación a causa del uso de OXYCONTIN, lo que puede reducir más el gasto cardíaco y la presión arterial. No utilice OXYCONTIN en pacientes que padezcan choque circulatorio.

### **Riesgos del uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesiones en la cabeza o alteraciones de la conciencia**

En pacientes que podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> (p. ej., aquellos que muestren un aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales), OXYCONTIN podría reducir la actividad respiratoria, y la retención de CO<sub>2</sub> resultante podría aumentar aún más la presión intracraneal.

Controle los signos de sedación y depresión respiratoria en estos pacientes, especialmente durante el inicio del tratamiento con OXYCONTIN.

Los opioides pueden ocultar la evolución clínica de los pacientes que presentan traumatismo craneal. No utilice OXYCONTIN en pacientes que presenten alteraciones de la conciencia o coma.

#### **Dificultad para tragar y riesgo de obstrucción en pacientes con riesgo por lumen gastrointestinal estrecho**

Se han presentado informes en la etapa posterior a la autorización de comercialización sobre la dificultad para tragar los comprimidos de OXYCONTIN. Los motivos fueron: atragantamiento, arcadas, regurgitación y adherencia de los comprimidos a la garganta. Indique a los pacientes que no coloquen el comprimido de OXYCONTIN en agua, lo laman ni lo mojen de ninguna manera antes de colocárselo en la boca, y que tomen de a un comprimido por vez con suficiente agua para tragarlo por completo inmediatamente tras colocárselo en la boca.

Se han informado casos excepcionales de obstrucción intestinal y exacerbación de la diverticulitis en la etapa posterior a la autorización de comercialización, que en algunos casos han requerido intervención médica para eliminar el comprimido. Los pacientes que padecen trastornos gastrointestinales subyacentes, como cáncer de esófago o de colon, y poseen un pequeño lumen gastrointestinal tienen mayor riesgo de padecer estas afecciones. Evalúe el uso de analgésicos alternativos en el caso de pacientes que tienen dificultades para tragar y los que tienen mayor riesgo por padecer trastornos gastrointestinales subyacentes que provocan un pequeño lumen gastrointestinal.

#### **Riesgos del uso en pacientes que padecen trastornos gastrointestinales**

OXYCONTIN está contraindicado para pacientes que padecen obstrucción intestinal confirmada o presunta, incluido el íleo paralítico.

La oxiconona de OXYCONTIN puede causar espasmos en el esfínter de Oddi. Los opioides pueden causar la elevación de la amilasa sérica. Haga un seguimiento de los pacientes que padecen enfermedades de las vías biliares, incluida la pancreatitis aguda, para detectar síntomas de agravamiento.

#### **Aumento del riesgo de convulsiones en pacientes que presentan trastornos convulsivos**

La oxiconona de OXYCONTIN puede aumentar la frecuencia de las convulsiones en pacientes que presentan trastornos convulsivos y puede aumentar el riesgo de que el paciente tenga convulsiones en otros ámbitos clínicos asociados con las convulsiones. Haga un seguimiento de los pacientes que tengan un historial de trastornos convulsivos para detectar cualquier agravamiento durante el tratamiento con OXYCONTIN.

#### **Abstinencia**

No suspenda el uso de OXYCONTIN abruptamente en pacientes con dependencia física. Al suspender OXYCONTIN en un paciente físicamente dependiente, es preciso disminuir la dosis gradualmente. La disminución repentina de la oxiconona en pacientes con dependencia física de opioides puede provocar síndrome de abstinencia y la reaparición del dolor [véase *Posología y administración (2.9), Abuso y dependencia de fármacos*].

No utilice agonistas/antagonistas mixtos (p. ej., pentazocina, nalbufina y butorfanol) ni analgésicos agonistas parciales (p. ej., buprenorfina) en pacientes que están recibiendo un analgésico agonista de los opioides como OXYCONTIN. De lo contrario, la mezcla puede reducir el efecto analgésico y/o precipitar los síntomas de abstinencia.

#### **Riesgos de conducir y operar maquinarias**

OXYCONTIN puede afectar las capacidades mentales y físicas necesarias para realizar actividades potencialmente riesgosas, como conducir u operar maquinarias. Advértales a los pacientes que no deben conducir ni operar maquinarias peligrosas a menos que hayan generado tolerancia a los efectos de OXYCONTIN y sepan cómo reaccionan ante el medicamento [véase *Recomendaciones para el paciente*].

#### Control de laboratorio

No todos los análisis de fármacos en orina de “opioides” u “opiáceos” detectan eficazmente la oxicodona, especialmente aquellos diseñados para el uso en el consultorio médico. Además, muchos laboratorios informan concentraciones de fármacos en orina por debajo de un valor de corte predeterminado como “negativo”. Por lo tanto, si se considera el análisis de orina para detectar oxicodona en el tratamiento clínico de un paciente en particular, debe garantizarse que la sensibilidad y la especificidad del ensayo sean apropiadas y considerar las limitaciones de la prueba al interpretar los resultados.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En la Tabla 4 se incluyen las interacciones medicamentosas clínicamente significativas de OXYCONTIN.

**Tabla 4: Interacciones medicamentosas clínicamente significativas de OXYCONTIN**

<b>Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de OXYCONTIN en cápsulas y de los inhibidores de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración plasmática de la oxicodona, lo que produce un incremento o una prolongación de los efectos de los opioides. Estos efectos pueden profundizarse con el uso concomitante de OXYCONTIN y CYP2D6 e inhibidores de la CYP3A4, en particular cuando se añade un inhibidor después de que se alcanza una dosis estable de OXYCONTIN [véase <i>Advertencias y precauciones</i> ].  Después de suspender el uso de un inhibidor de la CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inhibidor, la concentración plasmática de la oxicodona disminuirá [véase <i>Farmacología clínica</i> ], lo que causará una disminución de la eficacia del opioide o un síndrome de abstinencia en aquellos pacientes que hayan desarrollado una dependencia física a la oxicodona.
<i>Intervención:</i>	Si el uso concomitante fuera necesario, considere reducir la dosis de OXYCONTIN hasta que se hayan logrado efectos estables. Haga un seguimiento periódico de los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación.  Si se suspendiera el uso de un inhibidor de la CYP3A4, evalúe aumentar la dosis de OXYCONTIN hasta que se hayan logrado efectos estables. Haga un seguimiento del paciente para detectar signos de abstinencia a los opioides.
<i>Ejemplos:</i>	Antibióticos macrólidos (p. ej., la eritromicina), agentes antifúngicos azoles (p. ej., el ketoconazol), inhibidores de la proteasa (p. ej., el ritonavir)
<b>Inductores de la CYP3A4</b>	

<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de OXYCONTIN y de los inductores de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración plasmática de la oxicodeona [véase <i>Farmacología clínica (12.3)</i> ], lo que podría causar una disminución de la eficacia o desencadenar el síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado una dependencia física a la oxicodeona [véase <i>Advertencias y precauciones</i> ]. Después de suspender el uso de un inductor de la CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inductor, aumentará la concentración plasmática de la oxicodeona [véase <i>Farmacología clínica</i> ], lo que podría causar o prolongar tanto los efectos terapéuticos, como las reacciones adversas, y podría desencadenarse una depresión respiratoria grave.
<i>Intervención:</i>	Si el uso concomitante fuera necesario, considere reducir la dosis de OXYCONTIN hasta que se hayan logrado efectos estables. Haga un seguimiento del paciente para detectar signos de abstinencia a los opioides. Si se suspende el uso de un inductor de la CYP3A4, considere reducir la dosis de OXYCONTIN y haga un seguimiento del paciente para detectar signos de depresión respiratoria.
<i>Ejemplos:</i>	rifampicina, carbamazepina, fenitoína
<b>Benzodiazepinas y otros depresores del sistema nervioso central (SNC)</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	Dado que el efecto farmacológico es acumulativo, el uso concomitante de benzodiazepinas y otros depresores del SNC, incluido el alcohol, puede aumentar el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y la muerte.
<i>Intervención:</i>	Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para el uso en pacientes cuyas alternativas de tratamiento sean inadecuadas. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido. Realice un seguimiento estricto de los pacientes a fin de detectar signos de depresión respiratoria y sedación [véanse <i>Posología y administración</i> y <i>Advertencias y precauciones</i> ].
<i>Ejemplos:</i>	benzodiazepinas y otros sedativos/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides y el alcohol.
<b>Medicamentos serotoninérgicos</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de opioides con otros medicamentos que afectan el sistema serotoninérgico neurotransmisor ha producido síndrome serotoninérgico.
<i>Intervención:</i>	Si el uso concomitante fuera necesario, haga un seguimiento cuidadoso del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y durante el período de ajuste de la dosis. Suspenda el uso de OXYCONTIN si se considera que el paciente muestra signos de padecer el síndrome serotoninérgico.
<i>Ejemplos:</i>	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanes, antagonistas del receptor de 5-HT <sub>3</sub> , fármacos que afectan el sistema serotoninérgico neurotransmisor (p. ej., mirtazapina, trazodona, tramadol), determinados miorrelajantes (por EJEMPLO; ciclobenzaprina, metaxolona), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (aquellos destinados a tratar trastornos psiquiátricos y otros, como la linezolida y el azul de metileno intravenoso).
<b>Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)</b>	

<i>Impacto clínico:</i>	A partir de la interacción de los IMAO con los opioides se podría desencadenar el síndrome serotoninérgico o una toxicidad opioide (p. ej., depresión respiratoria, coma) [véase <i>Advertencias y precauciones</i> ].
<i>Intervención:</i>	No se recomienda el uso de OXYCONTIN en pacientes que están usando IMAO o en los 14 días posteriores a la suspensión del tratamiento con IMAO.
<i>Ejemplos:</i>	fenelizina, tranilcipromina, linezolida
<b>Agonistas/antagonistas mixtos y analgésicos agonistas parciales de los opioides</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	Pueden reducir el efecto analgésico de OXYCONTIN o precipitar los síntomas de abstinencia.
<i>Intervención:</i>	No lo use de forma concomitante.
<i>Ejemplos:</i>	butorfanol, nalbufina, pentazocina, buprenorfina
<b>Relajantes musculares</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	La oxicodeona podría estimular la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes del músculo esquelético y producir un grado mayor de depresión respiratoria.
<i>Intervención:</i>	Haga un seguimiento de los pacientes para detectar signos de una depresión respiratoria mayor a la esperada y disminuya la dosis de OXYCONTIN y/o del relajante muscular en la medida necesaria.
<i>Ejemplos:</i>	ciclobenzaprina, metaxalona
<b>Diuréticos</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	Los opioides pueden reducir la eficacia de los diuréticos ya que inducen la liberación de la hormona antidiurética.
<i>Intervención:</i>	Haga un seguimiento de los pacientes para detectar signos de disminución de la diuresis y/o efectos sobre la presión arterial y aumente la dosis del diurético en la medida necesaria.
<b>Fármacos anticolinérgicos</b>	
<i>Impacto clínico:</i>	El uso concomitante de fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de padecer retención urinaria y/o estreñimiento grave, que puede causar íleo paralítico.
<i>Intervención:</i>	Haga un seguimiento de los pacientes para detectar signos de retención urinaria o reducción de la motilidad gástrica cuando OXYCONTIN se usa de forma concomitante con fármacos anticolinérgicos.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Resumen de riesgos

El uso prolongado de los analgésicos opioides durante el embarazo puede causar el síndrome de abstinencia neonatal por opioides [véase *Advertencias y precauciones*]. No hay información disponible sobre el uso de OXYCONTIN en mujeres embarazadas para informar acerca de riesgos de anomalías congénitas significativas y abortos asociados con el uso del fármaco. En estudios reproductivos en animales, no se observó toxicidad embriofetal cuando se administró clorhidrato de oxicodeona oralmente a ratas y conejos durante el período de organogénesis, en dosis de 1,3 a 40 veces la dosis humana adulta de 60 mg/día, respectivamente.

En un estudio de toxicidad pre y posnatal, cuando se administró oxicodeona oralmente a ratas, hubo una reducción

transitoria del peso de las crías durante la lactancia y en el inicio del destete con una dosis equivalente a una dosis adulta de 60 mg/día. En diversos estudios publicados, se detectaron efectos neuroconductuales en las crías de ratas tratadas con clorhidrato de oxicodona durante la preñez con dosis clínicamente relevantes [véase Datos]. En base a estos datos animales, deberá advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo asociado de que se produzcan anomalías congénitas significativas y abortos en la población mencionada. Todo embarazo tiene el riesgo asociado de que se produzcan anomalías congénitas, pérdidas u otras reacciones adversas. En los EE. UU., el riesgo asociado estimado de que se produzcan anomalías congénitas significativas y abortos en embarazos clínicamente reconocidos es 2-4% y 15-20%, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas

##### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

El uso prolongado de los analgésicos opioides durante el embarazo, ya sea con fines médicos o no, puede generar dependencia física en el neonato, como también el síndrome de abstinencia neonatal por opioides poco tiempo después del nacimiento.

Entre los síntomas del síndrome de abstinencia neonatal por opioides se encuentran la irritabilidad, la hiperactividad, la alteración de los patrones del sueño, llantos agudos, temblores, vómitos, diarrea e incapacidad para subir de peso. La aparición de los primeros signos y síntomas, la duración y la gravedad del síndrome de abstinencia neonatal por opioides varía según el opioide en cuestión, la duración del uso, el momento en el que fue utilizado y la cantidad administrada en el último uso durante el embarazo, y la velocidad con la que el neonato elimina el fármaco. Evalúe a los recién nacidos para detectar síntomas del síndrome de abstinencia neonatal por opioides y trátelos en consecuencia [véase Advertencias y precauciones].

##### *Parto*

Los opioides atraviesan la placenta, por lo que los neonatos pueden padecer depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos. Debe haber un antagonista de los opioides disponible, como la naloxona, para revertir la depresión respiratoria inducida por el opioide en el neonato. No se recomienda que las mujeres utilicen OXYCONTIN inmediatamente antes del parto; se recomienda el uso de analgésicos de liberación más rápida u otras técnicas analgésicas. Los analgésicos opioides, como OXYCONTIN, pueden prolongar el parto dado que reducen temporalmente la intensidad, la duración y la frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto no es uniforme y puede ser compensado por una mayor dilatación del cérvix, que en general acorta el parto. Haga un seguimiento de los neonatos que hayan estado expuestos a analgésicos opioides durante el parto a fin de detectar signos de sedación excesiva y depresión respiratoria.

#### Datos

##### *Datos sobre animales*

Las ratas preñadas fueron tratadas con 0,5, 2, 4 y 8 mg/kg de clorhidrato de oxicodona (0,08, 0,3, 0,7 y 1,3 veces la dosis diaria humana de 60 mg/día, respectivamente, en base a un cálculo de mg/m<sup>2</sup>) durante el período de organogénesis. La oxicodona no provocó efectos adversos en el feto en exposiciones de hasta 1,3 veces la dosis humana de 60 mg/día. La dosis alta produjo toxicidad materna, caracterizada por la tendencia excesiva a roer las patas delanteras y a un menor aumento de peso.

Las conejas preñadas fueron tratadas con 1, 5, 25 y 125 mg/kg de clorhidrato de oxicodona (0,3, 2, 8 y 40 veces



la dosis diaria humana de 60 mg/día, respectivamente, en base a un cálculo de mg/m<sup>2</sup>) durante el período de organogénesis. La oxycodona no provocó efectos adversos en el feto en exposiciones de hasta 40 veces la dosis humana de 60 mg/día. Las dosis altas de 25 mg/kg y 125 mg/kg produjeron toxicidad materna caracterizada por una reducción del consumo alimenticio y el aumento de peso.

Las ratas preñadas fueron tratadas con 0,5, 2 y 6 mg/kg de clorhidrato de oxycodona (0,08, 0,32 y 1 veces la dosis diaria humana de 60 mg/día, respectivamente, en base a un cálculo de mg/m<sup>2</sup>) durante el período de organogénesis. Se observó una reducción del peso corporal durante la lactancia y el inicio del destete en crías de madres que recibieron la dosis más alta utilizada (6 mg/kg/día, equivalente a una dosis humana adulta de 60 mg/día en base a un cálculo de mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, el peso corporal de estas crías se normalizó.

En estudios publicados, se ha detectado que las crías de ratas que recibieron clorhidrato de oxycodona durante la gestación sufren alteraciones neuroconductuales, incluidas las alteraciones de las respuestas al estrés, la exacerbación de conductas similares a la ansiedad (2 mg/kg/día IV desde el día de gestación 8 hasta el 21 y los días 1, 3 y 5 después del nacimiento; 0,3 veces la dosis humana oral de adultos de 60 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>) y la alteración del aprendizaje y la memoria (15 mg/kg/día administrados oralmente desde el apareamiento hasta el parto; 2,4 veces la dosis humana oral de adultos de 60 mg/día en base a mg/m<sup>2</sup>).

### **Lactancia**

La oxycodona está presente en la leche materna. En un estudio de lactancia publicado se informa que se detectaron concentraciones variables de oxycodona en la leche materna de madres que estaban amamantando a las que se les había administrado oxycodona de liberación inmediata en el período postparto temprano. Estos estudios de lactancia no evaluaron las potenciales reacciones adversas del medicamento en lactantes. No se han realizado estudios de lactancia con oxycodona de liberación prolongada, incluido OXYCONTIN, y no hay información disponible sobre los efectos del fármaco en lactantes ni sobre los efectos del fármaco en la producción de leche. Dadas las potenciales reacciones adversas graves que puede tener para los lactantes, incluidas la sedación excesiva y la depresión respiratoria, indique a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con OXYCONTIN.

### Consideraciones clínicas

Los lactantes expuestos a OXYCONTIN a través de la leche materna deben ser controlados para detectar excesos de sedación y depresión respiratoria. Pueden aparecer síntomas de abstinencia en lactantes cuando se detiene la administración del analgésico opioide a la madre, o cuando se suspende la lactancia.

### **Mujeres y varones con capacidad reproductiva**

#### Infertilidad

El uso crónico de opioides puede reducir la fertilidad de mujeres y varones con capacidad reproductiva. Se desconoce si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles [*véase Reacciones adversas, y Farmacología clínica*].

### **Uso pediátrico**

Se han establecido la seguridad y la eficacia de OXYCONTIN en pacientes pediátricos de 11 a 16 años. El uso de OXYCONTIN está respaldado por la base empírica de estudios adecuados y debidamente controlados con OXYCONTIN en adultos, así como en un estudio abierto en pacientes pediátricos de 6 a 16 años. Sin embargo, fueron insuficientes los números de pacientes menores de 11 años inscriptos en este estudio para establecer la seguridad del producto en este grupo etario.

Se evaluó la seguridad de OXYCONTIN en 155 pacientes pediátricos que previamente habían recibido y mostrado una tolerancia adecuada a los opioides durante al menos 5 días consecutivos, con un mínimo de 20 mg por día

de oxicodona o su equivalente, en los dos días inmediatamente anteriores a la administración de OXYCONTIN. Se inició el tratamiento con una dosis diaria total que osciló entre los 20 mg y 100 mg, dependiendo de la dosis del opioide previo.

Los acontecimientos adversos más frecuentemente observados en pacientes pediátricos fueron vómitos, náuseas, cefalea, pirexia y constipación [véase *Posología y administración, Reacciones adversas, Farmacología clínica y Estudios clínicos*].

#### **Uso en pacientes de edad avanzada**

En estudios farmacocinéticos controlados realizados en pacientes añosos (mayores de 65 años), la depuración de la oxicodona se vio ligeramente reducida. En comparación con los adultos jóvenes, las concentraciones plasmáticas de oxicodona aumentaron aproximadamente 15 % [véase *Farmacología clínica*]. Del número total de pacientes (445) en los estudios clínicos sobre comprimidos de liberación controlada de clorhidrato de oxicodona, 148 (33,3 %) tenían 65 años o más (incluidos los pacientes de 75 años o más), mientras que 40 (9,0 %) tenían 75 años o más. En los estudios clínicos en los que el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis eran adecuados, no se observaron reacciones adversas ni inesperadas en los pacientes añosos que recibían comprimidos de liberación prolongada de clorhidrato de oxicodona. Por ende, las dosis y los intervalos entre dosis habituales pueden ser adecuados para pacientes añosos. Sin embargo, se recomienda una reducción de la dosis en pacientes vulnerables intolerantes a los opioides [véase *Posología y administración*].

El principal riesgo para los pacientes añosos que reciben tratamientos con opioides es la depresión respiratoria; se ha desencadenado tras la administración de dosis iniciales grandes a pacientes intolerantes a los opioides o cuando los opioides se administraron de forma concomitante con otros agentes que producen depresión respiratoria. En estos pacientes, ajuste la dosis de OXYCONTIN paulatinamente y haga un seguimiento estricto a fin de detectar señales de depresión respiratoria y del sistema nervioso central. [véase *Advertencias y precauciones*]

Está comprobado que la excreción de la oxicodona se realiza principalmente por vía renal, y es posible que el riesgo de padecer las reacciones adversas de este medicamento aumente en pacientes que presentan insuficiencia renal. Dado que es más probable que los pacientes añosos presenten una disminución de la función renal, la dosis deberá seleccionarse muy cuidadosamente, y es posible que convenga hacer un seguimiento de la función renal.

#### **Insuficiencia hepática**

Un estudio sobre OXYCONTIN en pacientes con insuficiencia hepática demostró mayores concentraciones plasmáticas que las observadas con dosis equivalentes en personas con función hepática normal [véase *Farmacología clínica*]. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis de estos pacientes [véase *Posología y administración*]. Haga un seguimiento meticuloso de estos pacientes para detectar signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión.

#### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, como es posible observar a partir de la depuración reducida de la creatinina (<60 ml/min), las concentraciones de oxicodona en plasma son aproximadamente 50 % más altas que en pacientes con función renal normal [véase *Farmacología clínica*]. Siga un enfoque conservador para el inicio y los ajustes de la dosis, de acuerdo con la situación clínica.

#### **Diferencias entre sexos**

En estudios farmacocinéticos con OXYCONTIN, las mujeres sin tratamiento previo con opioides tuvieron

concentraciones plasmáticas promedio hasta 25 % más altas y una mayor frecuencia de acontecimientos adversos típicos que los hombres, incluso después del ajuste en base al peso corporal. La relevancia clínica de una diferencia de esta magnitud fue baja para un fármaco previsto para uso crónico en dosis individualizadas, y no se observaron diferencias entre hombres y mujeres en la eficacia o los acontecimientos adversos en estudios clínicos.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves enumeradas a continuación se describen en otras secciones del prospecto:

- Adicción, abuso y uso incorrecto [véase Advertencias y precauciones]
- Depresión respiratoria potencialmente mortal [véase Advertencias y precauciones]
- Síndrome de abstinencia neonatal por opioides [véase Advertencias y precauciones]
- Interacciones con benzodiazepinas u otros depresores del SNC [véase Advertencias y precauciones]
- Insuficiencia suprarrenal [véase Advertencias y precauciones]
- Hipotensión grave [véase Advertencias y precauciones]
- Reacciones adversas gastrointestinales [véase Advertencias y precauciones]
- Convulsiones [véase Advertencias y precauciones]
- Abstinencia [véase Advertencias y precauciones]

### Experiencia a partir de estudios clínicos

#### Experiencia de estudios clínicos con pacientes adultos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de las reacciones adversas a un medicamento que se observan en los ensayos no se pueden correlacionar con los de otro ni necesariamente reflejan los índices observados en la práctica.

Se evaluó la seguridad de OXYCONTIN en ensayos clínicos de doble ciego en los que participaron 713 pacientes con dolor moderado a grave de diversas etiologías. En estudios abiertos sobre dolor en pacientes oncológicos, 187 pacientes recibieron OXYCONTIN en dosis diarias totales que oscilaban 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 graves tales como las observadas con otros analgésicos opioides, incluida la depresión respiratoria, la apnea, el paro respiratorio, la depresión circulatoria, la hipotensión o el shock [véase Sobredosis].

Las reacciones adversas frecuentes (>5 %) que informaron los pacientes en los ensayos clínicos que compararon OXYCONTIN con el placebo se detallan a continuación en la Tabla 2:

**TABLA 2: Reacciones adversas frecuentes (>5 %)**

Reacción adversa	OXYCONTIN (n=227) (%)	Placebo (N = 45) (%)
Estreñimiento	(23)	(7)
Náuseas	(23)	(11)
Somnolencia	(23)	(4)
Mareos	(13)	(9)
Prurito	(13)	(2)
Vómitos	(12)	(7)
Cefalea	(7)	(7)

Sequedad en la boca	(6)	(2)
Astenia	(6)	-
Sudoración	(5)	(2)

En estudios clínicos, se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con OXYCONTIN con una incidencia de 1 % a 5 %:

*Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, diarrea, dispepsia, gastritis

*Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración:* escalofríos, fiebre

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* anorexia

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* espasmos

*Trastornos psiquiátricos* sueños anormales, ansiedad, confusión, disforia, euforia, insomnio, nerviosismo, anomalías del pensamiento

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* disnea, hipo

*Trastornos del tejido cutáneo y 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 sanguíneos y del sistema linfático:* linfadenopatía

*Trastornos del oído y del laberinto:* acúfenos

*Trastornos de la vista:* visión anormal

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

*Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración:* síndrome de abstinencia (con y sin convulsiones), edema, edema periférico, sed, malestar, dolor de pecho, edema facial

*Lesión, intoxicación y complicaciones por intervenciones:* lesión accidental

*Exploraciones:* depresión del segmento ST

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* deshidratación

*Trastornos del sistema nervioso:* síncope, migrañas, andar anormal, amnesia, hiperquinesia, hipostasia, hipotonía, parestesia, trastornos del habla, estupor, temblores, vértigo, alteraciones del gusto

*Trastornos psiquiátricos* depresión, inquietud, despersonalización, inestabilidad emocional, alucinaciones

*Trastornos renales y urinarios:* disuria, hematuria, poliuria, retención urinaria

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* impotencia

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

*Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:* piel seca, dermatitis exfoliativa.

#### Experiencia a partir de estudios clínicos en pacientes pediátricos a partir de los 11 años inclusive

Se ha evaluado la seguridad de OXYCONTIN en un estudio clínico con 140 pacientes de 11 a 16 años. La mediana de la duración del tratamiento fue de aproximadamente tres semanas. Los acontecimientos adversos más frecuentemente informados fueron vómitos, náuseas, cefalea, pirexia y constipación.

La Tabla 3 incluye un resumen de la incidencia de los acontecimientos adversos durante el tratamiento informados en  $\geq 5$  % de los pacientes.

**Tabla 3: Incidencia de reacciones adversas informadas en  $\geq 5,0$  % de los pacientes a partir de los 11 años inclusive**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>11 a 16 años</b>
<b>Término preferente</b>	<b>(N = 140)</b>
	<b>n (%)</b>
Cualquier acontecimiento adverso $\geq 5$ %	71 (51)
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>	56 (40)
Vómitos	30 (21)
Náuseas	21 (15)
Estreñimiento	13 (9)
Diarrea	8 (6)
<b>TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN</b>	32 (23)
Fiebre	15 (11)
<b>TRASTORNOS METABÓLICOS Y NUTRICIONALES</b>	9 (6)
Disminución del apetito	7 (5)
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b>	37 (26)
Cefalea	20 (14)
Mareos	12 (9)
<b>TRASTORNOS DEL TEJIDO CUTÁNEO Y SUBCUTÁNEO</b>	23 (16)
Prurito	8 (6)

Las siguientes reacciones adversas se produjeron en un estudio clínico sobre OXYCONTIN en pacientes de 11 a 16 años de edad, con una incidencia que osciló entre  $\geq 1,0$  % y  $< 5,0$  %. Los acontecimientos se enumeran dentro de cada clasificación de órgano, sistema o aparato.

*Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:* neutropenia febril, neutropenia

*Trastornos cardíacos:* taquicardia

*Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico

*Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración:* fatiga, dolor, escalofríos, astenia

*Lesión, intoxicación y complicaciones por intervenciones:* dolor a causa de la intervención, seroma

*Exploraciones:* reducción de la saturación de oxígeno, aumento de la alanina aminotransferasa, reducción de la hemoglobina, reducción del recuento de plaquetas, reducción del recuento de neutrófilos, reducción del recuento de glóbulos rojos, pérdida de peso

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* hipocloremia, hiponatremia

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

*Trastornos del sistema nervioso:* somnolencia, hipoestasia, letargo, parestesia

*Trastornos psiquiátricos* insomnio, ansiedad, depresión, conmoción

*Trastornos renales y urinarios:* disuria, retención urinaria

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* dolor orofaríngeo

*Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:* hiperhidrosis, erupción

### **Experiencia posterior a la autorización de comercialización**

Durante la experiencia de uso de oxicodona de liberación prolongada posterior a su aprobación se observaron las siguientes reacciones adversas. Debido a que los informes sobre estas reacciones son voluntarios y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia ni establecer una relación de causalidad entre ellas y la exposición al fármaco de manera eficaz.

Abuso, adicción, agresión, amenorrea, colestasis, suicidio consumado, muerte, caries dentales, aumento de enzimas hepáticas, hiperalgesia, hipogonadismo, hiponatremia, íleo, sobredosis intencional, alteraciones del humor, hipertonía muscular, sobredosis, palpitaciones (en el contexto de abstinencia), convulsiones, intento de suicidio, ideación suicida, síndrome de secreción de hormonas antidiuréticas inadecuadas y urticaria.

Además de los acontecimientos enumerados arriba, también se han informado los siguientes, potencialmente debidos a la inflamación y la propiedad de generación de hidrogel del comprimido: atragantamiento, arcadas, regurgitación, adherencia del comprimido en la garganta y dificultad para tragar el comprimido.

Síndrome serotoninérgico: Se han informado casos de síndrome serotoninérgico, un síndrome que podría implicar riesgo de vida, durante el uso concomitante de opioides con medicamentos serotoninérgicos.

Insuficiencia suprarrenal: Se han informado casos de insuficiencia suprarrenal a causa del uso de opioides, a menudo después de más de un mes de uso.

Anafilaxia: Se han informado casos de anafilaxia causada por algunos ingredientes de OXYCONTIN. Deficiencia androgénica: Han ocurrido casos de deficiencia de andrógenos con el uso crónico de opioides [véase *Farmacología clínica*]

### **ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS**

#### **Sustancia controlada**

OXYCONTIN contiene oxicodona, una sustancia controlada de Clasificación I.

#### **Abuso**

OXYCONTIN contiene oxicodona, una sustancia con gran potencial adictivo similar al que presentan otros opioides, como el fentanilo, la hidrocodona, la hidromorfona, la metadona, la morfina, la oximorfona y el tapentadol. OXYCONTIN puede generar usos incorrectos, abusos y adicción, y puede ser desviado al mercado ilícito [véase *Advertencias y precauciones*].

El alto contenido del fármaco en las formulaciones de liberación prolongada incrementa el riesgo de que los abusos y los usos incorrectos generen reacciones adversas.

Todos los pacientes tratados con opioides deben ser sujetos a un control cuidadoso a fin de detectar signos de abuso y adicción, dado que el uso de estos analgésicos puede generar adicción incluso si se les da el uso médico adecuado.

El abuso de medicamentos recetados se define como el uso intencional no terapéutico de un medicamento recetado, incluso si se limita a un solo acontecimiento, que tiene por objetivo gozar de los efectos psicológicos o fisiológicos adictivos. La adicción es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que aparecen tras el uso repetido de una sustancia e incluyen los siguientes: deseo muy fuerte de tomar la droga,

dificultad para controlar el uso, utilización de la droga a pesar de las consecuencias dañinas, priorización de la droga por sobre otras actividades y obligaciones, aumento de la tolerancia y, en ocasiones, abstinencia física.

Las conductas de "búsqueda de droga" son muy frecuentes entre las personas que padecen trastornos relacionados con el uso de sustancias. Entre estas conductas se encuentran la realización de llamadas telefónicas de emergencia o la concurrencia a centros de salud cerca del final de la jornada laboral; la renuencia a someterse a exámenes físicos, evaluaciones o derivaciones; la aseveración constante de haber "perdido" las recetas; la falsificación de las recetas y la renuencia a brindar la historia clínica o los datos de contacto de otros profesionales de la salud. La concurrencia a múltiples médicos para obtener varias recetas es otra práctica común entre quienes abusan de las drogas y las personas que padecen adicciones no tratadas. La preocupación por aliviar el dolor adecuadamente puede constituir una conducta adecuada en el caso de pacientes que no pueden controlar bien el dolor.

El abuso y la adicción son diferentes de la dependencia y la tolerancia físicas. Los profesionales de la salud deben estar al tanto de que no todos los adictos presentan tolerancia y síntomas de dependencia física en simultáneo. Además, el abuso de los opioides puede darse sin que haya una adicción real.

OXYCONTIN, al igual que otros opioides, es pasible de ser desviado a un canal de distribución ilícito sin fines médicos. Por lo tanto, se recomienda guardar registros de las recetas emitidas que incluyan las cantidades, las frecuencias y los pedidos de renovación, conforme a los requisitos legales estatales y federales.

Algunas medidas que contribuyen a limitar el abuso de los opioides son la evaluación adecuada del paciente, la emisión adecuada de recetas, la reevaluación periódica del tratamiento, y la distribución y el almacenamiento adecuados.

#### Riesgos específicos del abuso de OXYCONTIN

OXYCONTIN está indicado solo para uso oral. El abuso del medicamento trae aparejado el riesgo de sobredosis y muerte. El riesgo aumenta cuando se consume OXYCONTIN en simultáneo con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. La ingesta de comprimidos cortados, rotos, masticados, triturados o disueltos de OXYCONTIN potencia la liberación del fármaco y aumenta el riesgo de sobredosis y muerte.

El abuso por vía parenteral puede provocar necrosis tisular local, infecciones, granulomas pulmonares, un mayor riesgo de padecer endocarditis y lesiones de las válvulas cardíacas, embolia y muerte como consecuencia de los ingredientes inactivos de OXYCONTIN. Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (una afección caracterizada clínicamente por la presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática) asociados con el abuso parenteral.

El abuso de las drogas por vía parenteral se suele asociar al contagio de enfermedades infecciosas, como la hepatitis y el VIH.

#### *Resumen*

Los datos *in vitro* demuestran que OXYCONTIN tiene propiedades fisicoquímicas que se espera que dificulten el abuso mediante la inyección. Los datos del estudio clínico, junto con el respaldo de los datos *in vitro*, también indican que OXYCONTIN tiene propiedades fisicoquímicas que se espera que dificulten el abuso a través de la vía intranasal. Sin embargo, el abuso de OXYCONTIN a través de estas vías, así como de la vía oral, sigue siendo posible.

Cualquier dato adicional, incluidos los datos epidemiológicos, pueden brindar más información sobre el efecto de la formulación actual de OXYCONTIN sobre el potencial de adicción del medicamento. Por lo tanto, esta sección está sujeta a revisiones futuras.

OXYCONTIN contiene oxicodeona, una sustancia controlada de categoría II con un gran potencial de abuso similar al que presentan otros agonistas de los opioides, como el fentanilo, la hidromorfona, la metadona, la morfina, la oxicodeona y la oximorfona. OXYCONTIN puede generar usos incorrectos, abusos y adicción, y puede ser desviado al mercado ilícito [véase *Advertencias y precauciones y Abuso y dependencia de fármacos*].

### **Dependencia**

El tratamiento crónico con opioides puede generar tanto tolerancia como dependencia física. La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de los opioides para mantener un efecto definido, como la analgesia (en ausencia del avance de la enfermedad u otros factores externos). Se puede generar tolerancia a los efectos beneficiosos y nocivos de los medicamentos; los diferentes efectos pueden generar distintos grados de tolerancia.

La dependencia física es un estado fisiológico en el que el cuerpo se adapta al fármaco después de un período de exposición regular, lo que resulta en síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis. La abstinencia también puede surgir como resultado de la administración de medicamentos que contengan antagonistas de los opioides (p. ej., naloxona, nalmefeno), de los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos: (p. ej., pentazocina, butorfanol, nalbufina) o de los agonistas parciales (p. ej., buprenorfina). La dependencia física puede presentarse a un grado que no resulte significativo en términos clínicos hasta transcurridos varios días o varias semanas del uso continuo del opioide.

No suspenda el uso de OXYCONTIN abruptamente en pacientes con dependencia física. La disminución repentina de OXYCONTIN en un paciente que depende físicamente de los opioides puede provocar síntomas de abstinencia graves, dolor incontrolable y suicidio. La interrupción abrupta también se ha asociado con intentos de encontrar otras fuentes de analgésicos opioides, que puede confundirse con la búsqueda de drogas para el abuso.

Al suspender OXYCONTIN, reduzca gradualmente la dosis implementando un plan específico para el paciente en el cual se consideren los siguientes factores: la dosis de OXYCONTIN que el paciente estuvo recibiendo, la duración del tratamiento y los atributos físicos y psicológicos del paciente. Para mejorar la probabilidad de una disminución gradual exitosa y minimizar los síntomas de abstinencia, es importante que el paciente esté de acuerdo con el programa de disminución gradual de opioides. En pacientes que reciben dosis elevadas de opioides durante períodos prolongados, asegúrese de que exista un enfoque multimodal para el manejo del dolor, que incluya apoyo psicológico (si es necesario), antes de iniciar una reducción gradual de los analgésicos opioides [véase *Posología y administración, Advertencias y precauciones*]. Los niños de madres que hayan generado dependencia física a los opioides también tienen dependencia física y pueden presentar dificultades respiratorias y signos de abstinencia [véase *Uso en poblaciones específicas*].

### **SOBREDOSIS**

#### Presentación clínica

La sobredosis aguda de OXYCONTIN puede caracterizarse por los siguientes síntomas: depresión respiratoria, somnolencia que deriva en estupor o coma, flacidez musculoesquelética, piel fría y sudorosa, pupilas constreñidas y, en ocasiones, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, obstrucción parcial o total de las vías respiratorias, ronquido atípico y muerte. La hipoxia grave en situaciones de sobredosis puede generar una midriasis en lugar de una miosis.

#### Tratamiento de la sobredosis

En caso de sobredosis, la prioridad debe ser abrir una vía respiratoria permeable y protegida y brindar ventilación asistida o controlada, de ser necesario. Emplee cualquier otra medida necesaria (oxígeno, vasopresores, etc.) para tratar el choque circulatorio y el edema pulmonar, según corresponda. Los paros cardíacos y arritmias requieren



la aplicación de técnicas de auxilio avanzadas.

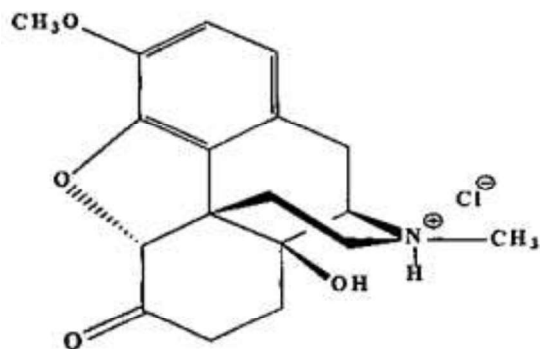
Los antagonistas de los opioides, la naloxona o el nalmefeno son los antidotos contra la depresión respiratoria causada por la sobredosis de opioides. En caso de una depresión respiratoria o circulatoria significativa en términos clínicos como consecuencia de la sobredosis de oxicodona, administre un antagonista de los opioides. No deben administrarse antagonistas de los opioides en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria significativas en términos clínicos como consecuencia de la sobredosis de oxicodona.

Como se espera que la duración de la reversión sea menor que la duración de la acción de la oxicodona de OXYCONTIN, controle al paciente cuidadosamente hasta que la respiración espontánea vuelva a ser estable. OXYCONTIN seguirá liberando oxicodona, que se seguirá sumando a la carga durante las siguientes 24 a 48 horas o más después de la ingesta, por lo que será necesario prolongar el monitoreo. Si la respuesta a un antagonista de los opioides es subóptima o demasiado breve, administre más antagonistas según lo indique la prescripción del producto.

Si el paciente generó una dependencia física a los opioides, la administración de la dosis usual recomendada del antagonista precipita un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad de los síntomas de abstinencia depende del grado de dependencia física y de la dosis administrada del antagonista. Si se decide tratar la depresión respiratoria del paciente físicamente dependiente, se debe iniciar la administración del antagonista con cuidado y mediante dosis menores a las usuales.

#### DESCRIPCIÓN

OXYCONTIN® (clorhidrato de oxicodona) en comprimidos de liberación prolongada es un agonista opioides en presentación de comprimidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg Contin original para administración por vía oral. La composición de los comprimidos describe la cantidad de oxicodona presente por comprimido como sal de clorhidrato. La fórmula estructural del clorhidrato de oxicodona es la siguiente:



$C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

Peso molecular 351,83

El nombre químico es 4, 5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxy-3-metoxi-17-metilmorfinano-6-monoclorhidrato.-----

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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) -962-6666/2247**

**Hospital A. Posadas: (011)654-6648/658-7777**

## **Optativamente otros centros de intoxicación**

### **SEGURIDAD Y MANEJO:**

OxyContin (R) (oxicodona clorhidrato de liberación prolongada) comprimidos son una forma de dosaje que no plantea riesgos conocidos para la salud a los profesionales más allá de cualquier otro producto controlado. Como con todas estas drogas, se debe tener cuidado para impedir la desviación o abuso mediante un manejo adecuado.

### **PRESENTACION:**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 10 mg, 20 mg y 40 mg, respectivamente.

### **Precauciones especiales de conservación**

En su envase original a temperatura ambiente (15°C -30°C), fuera de la acción directa de la luz y humedad.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Este medicamento debe ser exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado No.:46.428

Director Técnico: Farm. Juan Mangini

**Elaborado por:** Purdue Pharmaceuticals L.P., 4701 Purdue Drive, Wilson, NC 27893 Estados Unidos de América.

**Importado y comercializado por:** Mundipharma Pharmaceuticals Argentina S.R.L., Alvarado Nº 2743, Ciudad Autónoma de Bs. As., Argentina, **Representante de:** Mundipharma Laboratories GmbH.



**MANGINI Juan Alberto**  
**CUIL 20262744710**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-43189443- MUNDIPHARMA - Prospectos - Certificado N°46.428

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.11.29 16:00:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.11.29 16:00:06 -03:00