

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

XTAMPZA ER (oxycodone) extended-release capsules, for oral use, CII  
Initial U.S. Approval: 1950

### WARNING: SERIOUS AND LIFE-THREATENING RISKS FROM USE OF XTAMPZA ER

*See full prescribing information for complete boxed warning.*

- XTAMPZA ER exposes users to risks of addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death. Assess each patient's risk before prescribing and reassess regularly for these behaviors and conditions. (5.1)
- Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression may occur especially during initiation or following a dosage increase. To reduce the risk of respiratory depression, proper dosing and titration of XTAMPZA ER are essential. (5.2)
- Accidental ingestion of XTAMPZA ER, especially by children, can result in fatal overdose of oxycodone. (5.2)
- Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Reserve concomitant prescribing for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate. (5.3, 7)
- If opioid use is required for an extended period of time in a pregnant woman, advise the patient of the risk of Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome, which may be life-threatening if not recognized and treated. Ensure that management by neonatology experts will be available at delivery. (5.4)
- Healthcare providers are strongly encouraged to complete a REMS-compliant education program and to counsel patients and caregivers on serious risks, safe use, and the importance of reading the Medication Guide with each prescription. (5.5)
- Concomitant use with CYP3A4 inhibitors (or discontinuation of CYP3A4 inducers) can result in a fatal overdose of oxycodone from XTAMPZA ER. (5.6, 12.3)

initiating and following dosage increases with XTAMPZA ER. Consider this risk when selecting an initial dose and when making dose adjustments (2.1, 5.2)

- Discuss availability of naloxone with the patient and caregiver and assess each patient's need for access to naloxone, both when initiating and renewing treatment with XTAMPZA ER. Consider prescribing naloxone based on the patient's risk factors for overdose. (2.2, 5.1, 5.2, 5.3)
- For opioid-naïve and opioid non-tolerant patients, initiate with 9 mg (equivalent to 10 mg oxycodone HCl) capsules orally every 12 hours with food. (2.3)
- The daily dose of XTAMPZA ER must be limited to a maximum of 288 mg per day (equivalent to 320 mg oxycodone HCl per day). (2.1)
- Hepatic impairment: Initiate therapy at 1/3 to 1/2 the usual dosage and titrate carefully. Regularly evaluate. Use alternate analgesia for patients requiring less than 9 mg. (2.4, 8.6)
- Do not abruptly discontinue XTAMPZA ER in a physically-dependent patient because rapid discontinuation of opioid analgesics has resulted in serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. (2.6, 5.14)
- Instruct patients to take XTAMPZA ER capsules with food in order to ensure consistent plasma levels are achieved. For patients who have difficulty swallowing, XTAMPZA ER can also be taken by sprinkling the capsule contents on soft foods or into a cup and then administering directly into the mouth, or through a gastrostomy or nasogastric feeding tube. (2.7)

### ----- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS -----

Extended-release capsules:

- 9 mg (equivalent to 10 mg oxycodone HCl)
- 13.5 mg (equivalent to 15 mg oxycodone HCl)
- 18 mg (equivalent to 20 mg oxycodone HCl)
- 27 mg (equivalent to 30 mg oxycodone HCl)
- 36 mg (equivalent to 40 mg oxycodone HCl). (3)

### ----- CONTRAINDICATIONS -----

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

### ----- WARNINGS AND PRECAUTIONS -----

- Opioid-Induced Hyperalgesia and Allodynia: Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH) occurs when an opioid analgesic paradoxically causes an increase in pain, or an increase in sensitivity to pain. If OIH is suspected, carefully consider appropriately decreasing the dose of the current opioid analgesic or opioid rotation. (5.7)
- Risk of life-threatening respiratory depression in patients with chronic pulmonary disease or in elderly, cachectic, or debilitated patients: Regularly evaluate. (5.8)
- Adrenal Insufficiency: If diagnosed, treat with physiologic replacement of corticosteroids, and wean patient off of the opioid. (5.9)
- Severe hypotension: Regularly evaluate. Avoid use of XTAMPZA ER in patients with circulatory shock. (5.10)
- Risks of use in patients with increased intracranial pressure, brain tumors, head injury, or impaired consciousness: Monitor for sedation and respiratory depression. Avoid use of XTAMPZA ER in patients with impaired consciousness or coma. (5.11)

### ----- ADVERSE REACTIONS -----

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

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Collegium Pharmaceutical, Inc. at 1-855-331-5615 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### ----- DRUG INTERACTIONS -----

- CNS depressants: Concomitant use may cause profound sedation, respiratory depression, coma, and death. If coadministration is required, consider dose reduction of one or both drugs because of additive pharmacological effects and frequently evaluate. (5.3, 7)
- Serotonergic Drugs: Concomitant use may result in serotonin syndrome. Discontinue XTAMPZA ER if serotonin syndrome is suspected. (7)
- Mixed agonist/antagonist and partial agonist opioid analgesics: Avoid use with XTAMPZA ER because they may reduce analgesic effect of XTAMPZA ER or precipitate withdrawal symptoms. (7)
- Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs): Can potentiate the effects of oxycodone. Avoid concomitant use in patients receiving MAOIs or within 14 days of stopping treatment with an MAOI. (7)

### ----- USE IN SPECIFIC POPULATIONS -----

- Pregnancy: May cause fetal harm. (8.1)
- Lactation: Not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised 12/2023

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### WARNING: SERIOUS AND LIFE-THREATENING RISKS FROM USE OF XTAMPZA ER

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Dosage and Administration Instructions
- 2.2 Patient Access to Naloxone for the Emergency Treatment of Opioid Overdose
- 2.3 Initial Dosing
- 2.4 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment
- 2.5 Titration and Maintenance of Therapy
- 2.6 Safe Reduction or Discontinuation of XTAMPZA ER
- 2.7 Administration of XTAMPZA ER

#### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Addiction, Abuse, and Misuse
- 5.2 Life-Threatening Respiratory Depression
- 5.3 Risks from Concomitant Use with Benzodiazepines or Other CNS Depressants
- 5.4 Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome
- 5.5 Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)
- 5.6 Risks of Concomitant Use or Discontinuation of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors and Inducers
- 5.7 Opioid-Induced Hyperalgesia and Allodynia
- 5.8 Risk of Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients
- 5.9 Adrenal Insufficiency
- 5.10 Severe Hypotension
- 5.11 Risks of Use in Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness

- 5.12 Risks of Use in Patients with Gastrointestinal Conditions
  - 5.13 Risk of Use in Patients with Seizure Disorders
  - 5.14 Withdrawal
  - 5.15 Risks of Driving and Operating Machinery
  - 5.16 Laboratory Monitoring
- #### 6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trial Experience
  - 6.2 Postmarketing Experience
- #### 7 DRUG INTERACTIONS
- #### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
  - 8.2 Lactation
  - 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
  - 8.4 Pediatric Use
  - 8.5 Geriatric Use
  - 8.6 Hepatic Impairment
  - 8.7 Renal Impairment
  - 8.8 Sex Differences
- #### 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
- 9.1 Controlled Substance
  - 9.2 Abuse
  - 9.3 Dependence
- #### 10 OVERDOSAGE
- #### 11 DESCRIPTION
- #### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
  - 12.2 Pharmacodynamics
  - 12.3 Pharmacokinetics
- #### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
  - 13.2 Animal Toxicology
- #### 14 CLINICAL STUDIES
- #### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- #### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: SERIOUS AND LIFE-THREATENING RISKS FROM USE OF XTAMPZA ER

#### Addiction, Abuse, and Misuse

Because the use of XTAMPZA ER exposes patients and other users to the risks of opioid addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death, assess each patient's risk prior to prescribing and reassess all patients regularly for the development of these behaviors and conditions [see Warnings and Precautions (5.1)].

#### Life-Threatening Respiratory Depression

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression may occur with use of XTAMPZA ER, especially during initiation or following a dosage increase. To reduce the risk of respiratory depression, proper dosing and titration of XTAMPZA ER are essential [see Warnings and Precautions (5.2)].

#### Accidental Ingestion

Accidental ingestion of even one dose of XTAMPZA ER, especially by children, can result in a fatal overdose of oxycodone [see Warnings and Precautions (5.2)].

#### Risks From Concomitant Use With Benzodiazepines Or Other CNS Depressants

Concomitant use of opioids with benzodiazepines or other central nervous system (CNS) depressants, including alcohol, may result in profound sedation, respiratory depression, coma, and death. Reserve concomitant prescribing of XTAMPZA ER and benzodiazepines or other CNS depressants for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate [see Warnings and Precautions (5.3), Drug Interactions (7)].

#### Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome (NOWS)

If opioid use is required for an extended period of time in a pregnant woman, advise the patient of the risk of NOWS, which may be life-threatening if not recognized and treated. Ensure that management by neonatology experts will be available at delivery [see Warnings and Precautions (5.4)].

#### Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)

Healthcare providers are strongly encouraged to complete a REMS-compliant education program and to counsel patients and caregivers on serious risks, safe use, and the importance of reading the Medication Guide with each prescription [see Warnings and Precautions (5.5)].

#### Cytochrome P450 3A4 Interaction

The concomitant use of XTAMPZA ER with all cytochrome P450 3A4 inhibitors may result in an increase in oxycodone plasma concentrations, which could increase or prolong adverse drug effects and may cause potentially fatal respiratory depression. In addition, discontinuation of a concomitantly used cytochrome P450 3A4 inducer may result in an increase in oxycodone plasma concentration. Regularly evaluate patients receiving XTAMPZA ER and any CYP3A4 inhibitor or inducer [see Warnings and Precautions (5.6), Drug Interactions (7), Clinical Pharmacology (12.3)].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

XTAMPZA ER is indicated for the management of severe and persistent pain that requires an extended treatment period with a daily opioid analgesic and for which alternative treatment options are inadequate.

#### Limitations of Use

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

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Important Dosage and Administration Instructions

- XTAMPZA ER should be prescribed only by healthcare professionals who are knowledgeable about the use of extended-release/long-acting opioids and how to mitigate the associated risks.
- XTAMPZA ER single doses greater than 36 mg (equivalent to 40 mg oxycodone hydrochloride [HCl]) or a total daily dose greater than 72 mg (equivalent to 80 mg oxycodone HCl) are to be administered only to patients in whom tolerance to an opioid of comparable potency has been established. Patients who are opioid-tolerant are those receiving, for one week or longer, at least 60 mg oral morphine per day, 25 mcg transdermal fentanyl per hour, 30 mg oral oxycodone HCl per day, 8 mg oral hydromorphone per day, 25 mg oral oxymorphone per day, 60 mg oral hydrocodone

per day, or an equianalgesic dose of another opioid.

- Use the lowest effective dosage for the shortest duration of time consistent with individual patient treatment goals [see *Warnings and Precautions (5)*]. Because the risk of overdose increases as opioid doses increase, reserve titration to higher doses of XTAMPZA ER for patients in whom lower doses are insufficiently effective and in whom the expected benefits of using a higher dose opioid clearly outweigh the substantial risks.
- Initiate the dosing regimen for each patient individually, taking into account the patient's underlying cause and severity of pain, prior analgesic treatment and response, and risk factors for addiction, abuse, and misuse [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Respiratory depression can occur at any time during opioid therapy, especially when initiating and following dosage increases with XTAMPZA ER. Consider this risk when selecting an initial dose and when making dose adjustments [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- XTAMPZA ER is administered, twice daily, every 12 hours, and **must be taken with food**. Instruct patients to take XTAMPZA ER capsules with approximately the same amount of food for every dose in order to ensure consistent plasma levels are achieved [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].
- Patients who are unable to swallow XTAMPZA ER should be instructed to sprinkle the capsule contents on soft foods or into a cup and then administer directly into the mouth and immediately swallow. XTAMPZA ER may also be administered through a gastrostomy or nasogastric feeding tube [see *Dosage and Administration (2.7)*].
- The maximum daily dose of XTAMPZA ER is 288 mg per day (eight 36 mg capsules, equivalent to 320 mg oxycodone HCl per day) as the safety of the excipients in XTAMPZA ER for doses over 288 mg/day has not been established.
- XTAMPZA ER is formulated with oxycodone base. The following table describes the equivalent amount of oxycodone HCl present in other oxycodone products.

#### **Equivalence table for dosage strengths of oxycodone hydrochloride salt and oxycodone base (XTAMPZA ER)**

Oxycodone Hydrochloride	Oxycodone base (XTAMPZA ER)
10 mg	9 mg
15 mg	13.5 mg
20 mg	18 mg
30 mg	27 mg
40 mg	36 mg

### **2.2 Patient Access to Naloxone for the Emergency Treatment of Opioid Overdose**

Discuss the availability of naloxone for the emergency treatment of opioid overdose with the patient and caregiver and assess the potential need for access to naloxone, both when initiating and renewing treatment with XTAMPZA ER [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Inform patients and caregivers about the various ways to obtain naloxone as permitted by individual state naloxone dispensing and prescribing requirements or guidelines (e.g., by prescription, directly from a pharmacist, or as part of a community-based program). Consider prescribing naloxone, based on the patient's risk factors for overdose, such as concomitant use of CNS depressants, a history of opioid use disorder, or prior opioid overdose. The presence of risk factors for overdose should not prevent the proper management of pain in any given patient [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)*]. Consider prescribing naloxone if the patient has household members (including children) or other close contacts at risk for accidental ingestion or overdose.

### **2.3 Initial Dosing**

#### **Use of XTAMPZA ER as the First Opioid Analgesic (Opioid-Naïve Patients)**

Initiate treatment with XTAMPZA ER with one 9 mg capsule orally every 12 hours with food.

#### **Use of XTAMPZA ER in Patients who are not Opioid Tolerant**

The starting dose for patients who are not opioid tolerant is XTAMPZA ER 9 mg orally every 12 hours with food.

Use of higher starting doses in patients who are not opioid tolerant may cause fatal respiratory depression [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

#### **Conversion from other Oral Oxycodone Formulations to XTAMPZA ER**

Patients receiving other oral oxycodone formulations may be converted to XTAMPZA ER, using the same total daily dose of oxycodone, by administering one-half of the patient's total daily oral oxycodone dose as XTAMPZA ER every 12 hours with food. Because XTAMPZA ER is not bioequivalent to other oxycodone extended-release products, monitor patients for possible dosage adjustment [see *Dosage and Administration (2.1)*].

#### **Conversion from other Opioids to XTAMPZA ER**

When XTAMPZA ER therapy is initiated, discontinue all other opioid analgesics other than those used on an as needed basis for breakthrough pain when appropriate.

There are no established conversion ratios for conversion from other opioids to XTAMPZA ER defined by clinical trials. Initiate dosing using XTAMPZA ER 9 mg orally every 12 hours with food.

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

#### **Conversion from Methadone to XTAMPZA ER**

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

#### **Conversion from Transdermal Fentanyl to XTAMPZA ER**

Eighteen hours following the removal of the transdermal fentanyl patch, XTAMPZA ER treatment can be initiated. Although there has been no systematic assessment of such conversion, a conservative oxycodone dose, approximately 9 mg (equivalent to 10 mg oxycodone HCl) every 12 hours of XTAMPZA ER, should be initially substituted for each 25 mcg/hr fentanyl transdermal patch. Follow the patient closely during conversion from transdermal fentanyl to XTAMPZA ER, as there is limited documented experience with this conversion.

### **2.4 Dosage Modifications in Patients with Hepatic Impairment**

For patients with hepatic impairment, start dosing patients at 1/3 to 1/2 the usual starting dose followed by careful dose titration. Regularly evaluate for adverse events such as respiratory depression. Use of alternate analgesics is recommended for patients who require an XTAMPZA ER dose of less than 9 mg [see *Use in Specific Populations (8.5), Clinical Pharmacology (12.3)*].

### **2.5 Titration and Maintenance of Therapy**

Individually titrate XTAMPZA ER to a dose that provides adequate analgesia and minimizes adverse reactions. Continually reevaluate patients receiving XTAMPZA ER to assess the maintenance of pain control and the relative incidence of adverse reactions, as well as to reassess for the development of addiction, abuse, and misuse. Frequent communication is important among the prescriber, other members of the healthcare team, the patient, and the caregiver/family during periods of changing analgesic requirements, including initial titration. During use of opioid therapy for an extended period of time, periodically reassess the continued need for the use of opioid analgesics.

Patients who experience breakthrough pain may require a dose increase of XTAMPZA ER or may need rescue medication with an appropriate dose of an immediate-release analgesic. If the level of pain increases after dose stabilization, attempt to identify the source of increased pain before increasing the XTAMPZA ER dose. If after increasing the dosage, unacceptable opioid-related adverse reactions are observed (including an increase in pain after a dosage increase), consider reducing the dosage [see *Warnings and Precautions (5)*]. Adjust the dosage to obtain an appropriate balance between management of pain and opioid-related adverse reactions.

Because steady-state plasma concentrations are approximated in 1 to 2 days, XTAMPZA ER dosage may be adjusted every 1 to 2 days. If unacceptable opioid-related adverse reactions are observed, the subsequent dose may be reduced. Adjust the dose to obtain an appropriate balance between management of pain and opioid-related adverse reactions.

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

### **2.6 Safe Reduction or Discontinuation of XTAMPZA ER**

Do not abruptly discontinue XTAMPZA ER in patients who may be physically dependent on opioids. Rapid discontinuation of opioid analgesics in patients who are physically dependent on opioids has resulted in serious withdrawal symptoms, uncontrolled pain, and suicide. Rapid discontinuation has also been associated with attempts to find other sources of opioid analgesics, which may be confused with drug-seeking for abuse.

Patients may also attempt to treat their pain or withdrawal symptoms with illicit opioids, such as heroin, and other substances.

When a decision has been made to decrease the dose or discontinue therapy in an opioid-dependent patient taking XTAMPZA ER, there are a variety of factors that should be considered, including the total daily dose of opioid (including XTAMPZA ER) the patient has been taking, the duration of treatment, the type of pain being treated, and the physical and psychological attributes of the patient. It is important to ensure ongoing care of the patient and to agree on an appropriate tapering schedule and follow-up plan so that patient and provider goals and expectations are clear and realistic. When opioid analgesics are being discontinued due to a suspected substance use disorder, evaluate

and treat the patient, or refer for evaluation and treatment of the substance use disorder. Treatment should include evidence-based approaches, such as medication assisted treatment of opioid use disorder. Complex patients with co-morbid pain and substance use disorders may benefit from referral to a specialist.

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

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

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

## 2.7 Administration of XTAMPZA ER

Instruct patients to always take XTAMPZA ER capsules with food and with approximately the same amount of food in order to ensure consistent plasma levels are achieved [see *Dosage and Administration (2.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

For patients who have difficulty swallowing, XTAMPZA ER can also be taken by sprinkling the capsule contents on soft foods or sprinkling the contents into a cup and then administering directly into the mouth or through a gastrostomy or nasogastric feeding tube. Patients who are unable to swallow a capsule should be instructed to:

1. Open the capsule.
2. Sprinkle the capsule contents (microspheres) onto a small amount of soft food (e.g., applesauce, pudding, yogurt, ice cream, or jam) or into a cup and then administer directly into the mouth and swallow immediately.
3. Rinse the mouth to ensure all capsule contents (microspheres) have been swallowed.
4. Discard the XTAMPZA ER capsule shells after the contents have been sprinkled on soft food or into a cup and then administered directly into the mouth.

The contents of the XTAMPZA ER capsules (microspheres) may be administered through a nasogastric tube or gastrostomy tube. When administering XTAMPZA ER through a nasogastric or gastrostomy tube:

1. Flush the tube with water.
2. Open an XTAMPZA ER capsule and carefully pour the microspheres directly into the tube. Do not pre-mix the capsule contents with the liquid that you will be using to flush them through the tube.
3. Draw up 15 mL of water into a syringe, insert the syringe into the tube, and flush the microspheres through the tube.
4. Repeat the flushing two more times, each with 10 mL of water, to ensure no microspheres remain in the tube.

Alternatively, milk or liquid nutritional supplement may be used as vehicles for flush and administration through feeding tubes.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

XTAMPZA ER capsules contain yellow to light brown microspheres, and each available strength has an outer opaque capsule with colors as identified below.

Strength	Capsule Description
9 mg (equivalent to 10 mg oxycodone HCl)	Size 3, ivory cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "9 mg"
13.5 mg (equivalent to 15 mg oxycodone HCl)	Size 2, Swedish orange cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "13.5 mg"
18 mg (equivalent to 20 mg oxycodone HCl)	Size 1, rich yellow cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "18 mg"
27 mg (equivalent to 30 mg oxycodone HCl)	Size 0, light gray cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "27 mg"
36 mg (equivalent to 40 mg oxycodone HCl)	Size 00, flesh color cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "36 mg"

## 4 CONTRAINDICATIONS

XTAMPZA ER is contraindicated in patients with:

- Significant respiratory depression [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Acute or severe bronchial asthma in an unmonitored setting or in the absence of resuscitative equipment [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- Known or suspected gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus [see *Warnings and Precautions (5.12)*]
- Hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to oxycodone.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Addiction, Abuse, and Misuse

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

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

Assess each patient's risk for opioid addiction, abuse, or misuse prior to prescribing XTAMPZA ER, and reassess all patients receiving XTAMPZA ER for the development of these behaviors or conditions. Risks are increased in patients with a personal or family history of substance abuse (including drug or alcohol abuse or addiction) or mental illness (e.g., major depression). The potential for these risks should not, however, prevent the proper management of pain in any given patient. Patients at increased risk may be prescribed opioids such as XTAMPZA ER but use in such patients necessitates intensive counseling about the risks and proper use of XTAMPZA ER along with frequent evaluation for signs of addiction, abuse, and misuse. Consider prescribing naloxone for the emergency treatment of opioid overdose [see *Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.2)*].

Abuse or misuse of XTAMPZA ER by snorting or by injecting the dissolved product can result in overdose and death [see *Overdosage (10)*].

Opioids are sought for nonmedical use and are subject to diversion from legitimate prescribed use. Consider these risks when prescribing or dispensing XTAMPZA ER. Strategies to reduce these risks include prescribing the drug in the smallest appropriate quantity and advising the patient on careful storage of the drug during the course of treatment and the proper disposal of unused drug. Contact local state professional licensing board or state-controlled substances authority for information on how to prevent and detect abuse or diversion of this product.

### 5.2 Life-Threatening Respiratory Depression

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression has been reported with the use of opioids, even when used as recommended. Respiratory depression, if not immediately recognized and treated, may lead to respiratory arrest and death. Management of respiratory depression may include close observation, supportive measures, and use of opioid antagonists, depending on the patient's clinical status [see *Overdosage (10)*]. Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) retention from opioid-induced respiratory depression can exacerbate the sedating effects of opioids.

While serious, life-threatening, or fatal respiratory depression can occur at any time during the use of XTAMPZA ER, the risk is greatest during the initiation of therapy or following a dosage increase.

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

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

Educate patients and caregivers on how to recognize respiratory depression and emphasize the importance of calling 911 or getting emergency medical help right away in the event of a known or suspected overdose.

Opioids can cause sleep-related breathing disorders including central sleep apnea (CSA) and sleep-related hypoxemia. Opioid use increases the risk of CSA in a dose-dependent fashion. In patients who present with CSA, consider decreasing the opioid dosage using best practices for opioid taper [see *Dosage and Administration* (2.6)].

#### Patient Access to Naloxone for the Emergency Treatment of Opioid Overdose

Discuss the availability of naloxone for the emergency treatment of opioid overdose with the patient and caregiver and assess the potential need for access to naloxone, both when initiating and renewing treatment with XTAMPZA ER. Inform patients and caregivers about the various ways to obtain naloxone as permitted by individual state naloxone dispensing and prescribing requirements or guidelines (e.g., by prescription, directly from a pharmacist, or as part of a community-based program). Educate patients and caregivers on how to recognize respiratory depression and emphasize the importance of calling 911 or getting emergency medical help, even if naloxone is administered.

Consider prescribing naloxone, based on the patient's risk factors for overdose, such as concomitant use of CNS depressants, a history of opioid use disorder, or prior opioid overdose. The presence of risk factors for overdose should not prevent the proper management of pain in any given patient. Also consider prescribing naloxone if the patient has household members (including children) or other close contacts at risk for accidental ingestion or overdose. If naloxone is prescribed, educate patients and caregivers on how to treat with naloxone [see *Dosage and Administration* (2.2), *Warnings and Precautions* (5.1, 5.3), *Overdosage* (10)].

#### **5.3 Risks from Concomitant Use with Benzodiazepines or Other CNS Depressants**

Profound sedation, respiratory depression, coma, and death may result from the concomitant use of XTAMPZA ER with benzodiazepines and/or other CNS depressants, including alcohol (e.g., non-benzodiazepine sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, other opioids). Because of these risks, reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate.

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

If the decision is made to prescribe a benzodiazepine or other CNS depressant concomitantly with an opioid analgesic, prescribe the lowest effective dosages and minimum durations of concomitant use. In patients already receiving an opioid analgesic, prescribe a lower initial dose of the benzodiazepine or other CNS depressants than indicated in the absence of an opioid, and titrate based on clinical response. If an opioid analgesic is initiated in a patient already taking a benzodiazepine or other CNS depressant, prescribe a lower initial dose of the opioid analgesic, and titrate based on clinical response. Inform patients and caregivers of this potential interaction and educate them on the signs and symptoms of respiratory depression (including sedation).

If concomitant use is warranted, consider prescribing naloxone for the emergency treatment of opioid overdose [see *Dosage and Administration* (2.2), *Warnings and Precautions* (5.2), *Overdosage* (10)].

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

#### **5.4 Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome**

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

#### **5.5 Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)**

To ensure that the benefits of opioid analgesics outweigh the risks of addiction, abuse, and misuse, the Food and Drug Administration (FDA) has required a Risk Evaluation and

Mitigation Strategy (REMS) for these products. Under the requirements of the REMS, drug companies with approved opioid analgesic products must make REMS-compliant education programs available to healthcare providers. Healthcare providers are strongly encouraged to do all of the following:

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

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

#### **5.6 Risks of Concomitant Use or Discontinuation of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors and Inducers**

Concomitant use of XTAMPZA ER with a CYP3A4 inhibitor, such as macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), azole-antifungal agents (e.g., ketoconazole), and protease inhibitors (e.g., ritonavir), may increase plasma concentrations of oxycodone and prolong opioid adverse reactions, which may cause potentially fatal respiratory depression [see *Warnings and Precautions* (5.2)], particularly when an inhibitor is added after a stable dose of XTAMPZA ER is achieved. Similarly, discontinuation of a CYP3A4 inducer, such as rifampin, carbamazepine, and phenytoin, in XTAMPZA ER-treated patients may increase oxycodone plasma concentrations and prolong opioid adverse reactions. When using XTAMPZA ER with CYP3A4 inhibitors or discontinuing CYP3A4 inducers in XTAMPZA ER-treated patients, evaluate patients at frequent intervals and consider dosage reduction of XTAMPZA ER until stable drug effects are achieved [see *Drug Interactions* (7)].

Concomitant use of XTAMPZA ER with CYP3A4 inducers or discontinuation of a CYP3A4 inhibitor could decrease oxycodone plasma concentrations, decrease opioid efficacy or, possibly, lead to a withdrawal syndrome in a patient who had developed physical dependence to oxycodone. When using XTAMPZA ER with CYP3A4 inducers or discontinuing CYP3A4 inhibitors, evaluate patients at frequent intervals and consider increasing the opioid dosage if needed to maintain adequate analgesia or if symptoms of opioid withdrawal occur [see *Drug Interactions* (7)].

#### **5.7 Opioid-Induced Hyperalgesia and Allodynia**

Opioid-Induced Hyperalgesia (OIH) occurs when an opioid analgesic paradoxically causes an increase in pain, or an increase in sensitivity to pain. This condition differs from tolerance, which is the need for increasing doses of opioids to maintain a defined effect [see *Dependence* (9.3)]. Symptoms of OIH include (but may not be limited to) increased levels of pain upon opioid dosage increase, decreased levels of pain upon opioid dosage decrease, or pain from ordinarily non-painful stimuli (allodynia). These symptoms may suggest OIH only if there is no evidence of underlying disease progression, opioid tolerance, opioid withdrawal, or addictive behavior.

Cases of OIH have been reported, both with short-term and longer-term use of opioid analgesics. Though the mechanism of OIH is not fully understood, multiple biochemical pathways have been implicated. Medical literature suggests a strong biologic plausibility between opioid analgesics and OIH and allodynia. If a patient is suspected to be experiencing OIH, carefully consider appropriately decreasing the dose of the current opioid analgesic or opioid rotation (safely switching the patient to a different opioid moiety) [see *Dosage and Administration* (2.6), *Warnings and Precautions* (5.14)].

#### **5.8 Risk of Life-Threatening Respiratory Depression in Patients with Chronic Pulmonary Disease or in Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients**

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

*Patients with Chronic Pulmonary Disease:* XTAMPZA ER-treated patients with significant chronic obstructive pulmonary disease or cor pulmonale, and those with a substantially decreased respiratory reserve, hypoxia, hypercapnia, or pre-existing respiratory depression are at increased risk of decreased respiratory drive including apnea, even at recommended dosages of XTAMPZA ER [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

*Elderly, Cachectic, or Debilitated Patients:* Life-threatening respiratory depression is more likely to occur in elderly, cachectic, or debilitated patients as they may have altered pharmacokinetics or altered clearance compared to younger, healthier patients.

Regularly evaluate patients, particularly when initiating and titrating XTAMPZA ER and when XTAMPZA ER is given concomitantly with other drugs that depress respiration [see *Warnings and Precautions* (5.2, 5.3)]. Alternatively, consider the use of non-opioid

analgesics in these patients. Use an alternative analgesic for patients who require a dose of XTAMPZA ER less than 9 mg.

### 5.9 Adrenal Insufficiency

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

### 5.10 Severe Hypotension

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

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

In patients who may be susceptible to the intracranial effects of CO<sub>2</sub> retention (e.g., those with evidence of increased intracranial pressure or brain tumors), XTAMPZA ER may reduce respiratory drive, and the resultant CO<sub>2</sub> retention can further increase intracranial pressure. Monitor such patients for signs of sedation and respiratory depression, particularly when initiating therapy with XTAMPZA ER.

Opioids may also obscure the clinical course in a patient with a head injury. Avoid the use of XTAMPZA ER in patients with impaired consciousness or coma.

### 5.12 Risks of Use in Patients with Gastrointestinal Conditions

XTAMPZA ER is contraindicated in patients with gastrointestinal obstruction, including paralytic ileus.

The oxycodone in XTAMPZA ER may cause spasm of the sphincter of Oddi. Opioids may cause increases in the serum amylase. Regularly evaluate with biliary tract disease, including acute pancreatitis, for worsening symptoms.

### 5.13 Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders

The oxycodone in XTAMPZA ER may increase the frequency of seizures in patients with seizure disorders and may increase the risk of seizures in other clinical settings associated with seizures. Regularly evaluate patients with a history of seizure disorders for worsened seizure control during XTAMPZA ER therapy.

### 5.14 Withdrawal

Do not abruptly discontinue XTAMPZA ER in a patient physically dependent on opioids. When discontinuing XTAMPZA ER in a physically dependent patient, gradually taper the dosage. Rapid tapering of oxycodone in a patient physically dependent on opioids may lead to a withdrawal syndrome and return of pain [see Dosage and Administration (2.6), Drug Abuse and Dependence (9.3)].

Additionally, avoid the use of mixed agonist/antagonist (e.g., pentazocine, nalbuphine, and butorphanol) or partial agonist (e.g., buprenorphine) analgesics in patients who have received or are receiving a course of therapy with a full opioid agonist analgesic, including XTAMPZA ER. In these patients, mixed agonist/antagonist and partial agonist analgesics may reduce the analgesic effect and/or may precipitate withdrawal symptoms [see Dosage and Administration (2.6), Drug Interactions (7)].

### 5.15 Risks of Driving and Operating Machinery

XTAMPZA ER may impair the mental or physical abilities needed to perform potentially hazardous activities such as driving a car or operating machinery. Warn patients not to drive or operate dangerous machinery unless they are tolerant to the effects of XTAMPZA ER and know how they will react to the medication.

### 5.16 Laboratory Monitoring

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

## 6 ADVERSE REACTIONS

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

- Addiction, Abuse, and Misuse [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Life-Threatening Respiratory Depression [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Interactions with Benzodiazepines or Other CNS Depressants [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Opioid-Induced Hyperalgesia and Allodynia [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Adrenal Insufficiency [see Warnings and Precautions (5.9)]
- Severe Hypotension [see Warnings and Precautions (5.10)]
- Gastrointestinal Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.12)]
- Seizures [see Warnings and Precautions (5.13)]
- Withdrawal [see Warnings and Precautions (5.14)]

### 6.1 Clinical Trial Experience

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

The safety of XTAMPZA ER was evaluated in a Phase 3, randomized-withdrawal, double-blind clinical trial involving 740 patients with moderate-to-severe chronic lower back pain. In the double-blind maintenance phase, 389 patients were randomized and 193 patients were assigned to the XTAMPZA ER treatment group.

The most common AEs (>5%) reported by patients in the Phase 3 clinical trial during the titration phase were: nausea (16.6%), headache (13.9%), constipation (13.0%), somnolence (8.8%), pruritus (7.4%), vomiting (6.4%), and dizziness (5.7%).

The most common adverse reactions (>5%) reported by patients in the Phase 3 clinical trial comparing XTAMPZA ER with placebo are shown in Table 1 below:

**Table 1: Common Adverse Reactions (>5%)**

Adverse Reaction	Titration		Maintenance	
	XTAMPZA ER (n = 740) (%)	XTAMPZA ER (n = 193) (%)	Placebo (n = 196) (%)	Placebo (n = 196) (%)
Nausea	16.6	10.9	4.6	
Headache	13.9	6.2	11.7	
Constipation	13.0	5.2	0.5	
Somnolence	8.8	<1	<1	
Pruritus	7.4	2.6	1.5	
Vomiting	6.4	4.1	1.5	
Dizziness	5.7	1.6	0	

In the Phase 3 clinical trial, the following adverse reactions were reported in patients treated with XTAMPZA ER with incidences of 1% to 5%:

Eye disorders: vision blurred

Gastrointestinal disorders: abdominal pain, upper abdominal pain, diarrhea, gastroesophageal reflux disease

General disorders and administration site conditions: chills, drug withdrawal syndrome, fatigue, irritability, edema, pyrexia

Injury, poisoning and procedural complications: excoriation

Metabolism and nutrition disorders: decreased appetite, hyperglycemia

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthralgia, back pain, musculoskeletal pain, myalgia

Nervous system disorders: migraine, tremor

Psychiatric disorders: anxiety, insomnia, withdrawal syndrome

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: cough, oropharyngeal pain

Skin and subcutaneous tissue disorders: hyperhidrosis, rash

Vascular disorders: hot flush, hypertension

In the Phase 3 clinical trial, the following treatment-related adverse reactions were reported in patients treated with XTAMPZA ER with incidences of **less than 1% of patients**:

Investigations: increased gamma-glutamyl transferase, increased heart rate

Nervous system disorders: lethargy, memory impairment, poor-quality sleep

Psychiatric disorders: abnormal dreams, euphoric mood, restlessness

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea

Skin and subcutaneous tissue disorders: night sweats

## 6.2 Postmarketing Experience

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

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

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

**Anaphylaxis:** Anaphylaxis has been reported with ingredients contained in XTAMPZA ER.

**Androgen deficiency:** Cases of androgen deficiency have occurred with use of opioids for an extended period of time [see Clinical Pharmacology (12.2)].

**Hyperalgesia and Allodynia:** Cases of hyperalgesia and allodynia have been reported with opioid therapy of any duration [see Warnings and Precautions (5.7)].

**Hypoglycemia:** Cases of hypoglycemia have been reported in patients taking opioids.

Most reports were in patients with at least one predisposing risk factor (e.g., diabetes).

## 7 DRUG INTERACTIONS

Table 2 includes clinically significant drug interactions with XTAMPZA ER.

**Table 2: Clinically Significant Drug Interactions with XTAMPZA ER**

Inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6	
<b>Clinical Impact:</b>	The concomitant use of XTAMPZA ER and CYP3A4 inhibitors can increase the plasma concentration of oxycodone, resulting in increased or prolonged opioid effects. These effects could be more pronounced with concomitant use of XTAMPZA ER and CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors, particularly when an inhibitor is added after a stable dose of XTAMPZA ER is achieved [see Warnings and Precautions (5.6)].  After stopping a CYP3A4 inhibitor, as the effects of the inhibitor decline, the oxycodone plasma concentration will decrease [see Clinical Pharmacology (12.3)], resulting in decreased opioid efficacy or a withdrawal syndrome in patients who had developed physical dependence to oxycodone.
<b>Intervention:</b>	If concomitant use is necessary, consider dosage reduction of XTAMPZA ER until stable drug effects are achieved. Evaluate patients at frequent intervals for respiratory depression and sedation.  If a CYP3A4 inhibitor is discontinued, consider increasing the XTAMPZA ER dosage until stable drug effects are achieved. Assess for signs of opioid withdrawal.
<b>Examples:</b>	Macrolide antibiotics (e.g., erythromycin), azole-antifungal agents (e.g., ketoconazole), protease inhibitors (e.g., ritonavir)
CYP3A4 Inducers	
<b>Clinical Impact:</b>	The concomitant use of XTAMPZA ER and CYP3A4 inducers can decrease the plasma concentration of oxycodone [see Clinical Pharmacology (12.3)], resulting in decreased efficacy or onset of a withdrawal syndrome in patients who have developed physical dependence to oxycodone [see Warnings and Precautions (5.6)].  After stopping a CYP3A4 inducer, as the effects of the inducer decline, the oxycodone plasma concentration will increase [see Clinical Pharmacology (12.3)], which could increase or prolong both the therapeutic effects and adverse reactions and may cause serious respiratory depression.
<b>Intervention:</b>	If concomitant use is necessary, consider increasing the XTAMPZA ER dosage until stable drug effects are achieved [see Dosage and Administration (2.5)]. Evaluate patients for signs of opioid withdrawal. If a CYP3A4 inducer is discontinued, consider XTAMPZA ER dosage reduction and evaluate patients at frequent intervals for signs of respiratory depression and sedation.
<b>Examples:</b>	Rifampin, carbamazepine, phenytoin
Benzodiazepines and other Central Nervous System (CNS) Depressants	
<b>Clinical Impact:</b>	Due to additive pharmacological effect, the concomitant use of benzodiazepines or other CNS depressants including alcohol, increases the risk of respiratory depression, profound sedation, coma, and death [see Warnings and Precautions (5.3)].

<b>Intervention:</b>	Reserve concomitant prescribing of these drugs for use in patients for whom alternative treatment options are inadequate. Limit dosages and durations to the minimum required. Inform patients and caregivers of this potential interaction and educate them on the signs and symptoms of respiratory depression (including sedation). If concomitant use is warranted, consider prescribing naloxone for the emergency treatment of opioid overdose [see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)].
<b>Examples:</b>	Benzodiazepines and other sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, other opioids, alcohol
Serotonergic Drugs	
<b>Clinical Impact:</b>	The concomitant use of opioids with other drugs that affect the serotonergic neurotransmitter system has resulted in serotonin syndrome.
<b>Intervention:</b>	If concomitant use is warranted, frequently evaluate the patient, particularly during treatment initiation and dose adjustment. Discontinue XTAMPZA ER if serotonin syndrome is suspected.
<b>Examples:</b>	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), triptans, 5-HT3 receptor antagonists, drugs that effect the serotonin neurotransmitter system (e.g., mirtazapine, trazodone, tramadol), certain muscle relaxants (i.e., cyclobenzaprine, metaxalone), monoamine oxidase inhibitors (those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue)
Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)	
<b>Clinical Impact:</b>	MAOI interactions with opioids may manifest as serotonin syndrome or opioid toxicity (e.g., respiratory depression, coma) [see Warnings and Precautions (5.2)].
<b>Intervention:</b>	The use of XTAMPZA ER is not recommended for patients taking MAOIs or within 14 days of stopping such treatment.
<b>Examples:</b>	phenelzine, tranylcypromine, linezolid
Mixed Agonist/Antagonist and Partial Agonist Opioid Analgesics	
<b>Clinical Impact:</b>	May reduce the analgesic effect of XTAMPZA ER and/or precipitate withdrawal symptoms.
<b>Intervention:</b>	Avoid concomitant use.
<b>Examples:</b>	Butorphanol, nalbuphine, pentazocine, buprenorphine
Muscle Relaxants	
<b>Clinical Impact:</b>	Oxycodone may enhance the neuromuscular blocking action of skeletal muscle relaxants and produce an increased degree of respiratory depression.
<b>Intervention:</b>	Because respiratory depression may be greater than otherwise expected, decrease the dosage of XTAMPZA ER and/or the muscle relaxant as necessary. Due to the risk of respiratory depression with concomitant use of skeletal muscle relaxants and opioids, consider prescribing naloxone for the emergency treatment of opioid overdose [see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.2, 5.3)].
Diuretics	
<b>Clinical Impact:</b>	Opioids can reduce the efficacy of diuretics by inducing the release of antidiuretic hormone.
<b>Intervention:</b>	Evaluate patients for signs of diminished diuresis and/or effects on blood pressure and increase the dosage of the diuretic as needed.
Anticholinergic Drugs	
<b>Clinical Impact:</b>	The concomitant use of anticholinergic drugs may increase risk of urinary retention and/or severe constipation, which may lead to paralytic ileus.
<b>Intervention:</b>	Evaluate patients for signs of urinary retention or reduced gastric motility when XTAMPZA ER is used concomitantly with anticholinergic drugs.

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

#### Risk Summary

Use of opioid analgesics for an extended period of time during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.4)]. There are no available data with XTAMPZA ER in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, there was no embryo-fetal toxicity when oxycodone hydrochloride was orally administered to rats and rabbits, during the period of organogenesis, at doses 1.3 to 40 times the adult human dose of 60 mg/day, respectively. In a pre- and postnatal toxicity study, when oxycodone was orally administered to rats, there was transiently decreased pup body weight during lactation and the early post-weaning period at the dose equivalent to an adult dose of 160 mg/day. In several published studies, treatment of pregnant rats with oxycodone hydrochloride at clinically relevant doses and below resulted in neurobehavioral effects in offspring [see *Data*]. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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

#### Clinical Considerations

##### Fetal/neonatal adverse reactions

Use of opioid analgesics for an extended period of time during pregnancy for medical or nonmedical purposes can result in physical dependence in the neonate and neonatal opioid withdrawal syndrome shortly after birth.

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

##### Labor or delivery

Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid induced respiratory depression in the neonate.

XTAMPZA ER is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including XTAMPZA ER, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However, this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilatation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.

#### Data

##### Animal Data

Studies with oral doses of oxycodone hydrochloride in rats up to 8 mg/kg/day and rabbits up to 125 mg/kg/day, equivalent to 1.3 and 40 times an adult human dose of 160 mg/day, respectively on a mg/m<sup>2</sup> basis, did not reveal evidence of harm to the fetus due to oxycodone. In a pre- and postnatal toxicity study, female rats received oxycodone during gestation and lactation. There were no drug-related effects on reproductive performance in these females or any long-term developmental or reproductive effects in pups born to these rats. Decreased body weight was found during lactation and the early post-weaning phase in pups nursed by dams given the highest dose used (6 mg/kg/day, equivalent to an adult human dose of 160 mg/day, on a mg/m<sup>2</sup> basis). However, body weight of these pups recovered. In published studies, offspring of pregnant rats administered oxycodone hydrochloride during gestation have been reported to exhibit neurobehavioral effects including altered stress responses and increased anxiety-like behavior (2 mg/kg/day IV from Gestation Day 8 to 21 and Postnatal Day 1, 3, and 5; 0.3-times an adult human oral dose of 60 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis), and altered learning and memory (15 mg/kg/day orally from breeding through parturition; 2.4 times an adult human oral dose of 60 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis).

### **8.2 Lactation**

#### Risk Summary

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

patients that breastfeeding is not recommended during treatment with XTAMPZA ER.

#### Clinical Considerations

Monitor infants exposed to XTAMPZA ER through breast milk for excess sedation and respiratory depression. Withdrawal symptoms can occur in breastfed infants when maternal administration of an opioid analgesic is stopped, or when breast-feeding is stopped.

### **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

#### Infertility

Use of opioids for an extended period of time may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible [see *Adverse Reactions* (6.2), *Clinical Pharmacology* (12.2), *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

### **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness of XTAMPZA ER in pediatric patients below the age of 18 years have not been established.

### **8.5 Geriatric Use**

In controlled pharmacokinetic studies in elderly subjects (greater than 65 years) the clearance of oxycodone was slightly reduced. Compared to young adults, the plasma concentrations of oxycodone were increased approximately 15% [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Of the total number of subjects entered into the titration phase of the Phase 3 study for XTAMPZA ER (740), 88 (12%) were age 65 and older. In this clinical trial with appropriate initiation of therapy and dose titration, no untoward or unexpected adverse reactions were seen in the elderly patients who received XTAMPZA ER. Thus, the usual doses and dosing intervals may be appropriate for elderly patients. Use caution when selecting a dosage for an elderly patient, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, concomitant disease, and use of other drug therapy.

Respiratory depression is the chief risk in elderly patients treated with opioids and has occurred after large initial doses were administered to patients who were not opioid-tolerant or when opioids were co-administered with other agents that depress respiration. Titrate the dosage of XTAMPZA ER slowly in geriatric patients and frequently reevaluate the patient for signs of central nervous system and respiratory depression [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

### **8.6 Hepatic Impairment**

A study in patients with hepatic impairment demonstrated greater plasma oxycodone concentrations than those seen at equivalent doses in persons with normal hepatic function. A similar effect on plasma oxycodone concentrations can be expected for patients with hepatic impairment taking XTAMPZA ER. Therefore, in the setting of hepatic impairment, start dosing patients at 1/3 to 1/2 the usual starting dose followed by careful dose titration. Use of alternative analgesics is recommended for patients who require a dose of XTAMPZA ER less than 9 mg [see *Dosage and Administration* (2.4), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### **8.7 Renal Impairment**

In patients with renal impairment, as evidenced by decreased creatinine clearance (<60 mL/min), the concentrations of oxycodone in the plasma are approximately 50% higher than in subjects with normal renal function. Follow a conservative approach to dose initiation and adjust according to the clinical situation. Use of alternative analgesics is recommended for patients who require a dose of XTAMPZA ER less than 9 mg [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### **8.8 Sex Differences**

In pharmacokinetic studies with XTAMPZA ER, healthy female subjects demonstrate up to 20% higher oxycodone plasma exposures than males, even after considering differences in body weight or BMI. The clinical relevance of a difference of this magnitude is low for a drug intended for chronic usage at individualized dosages. In the Phase 3 clinical trial there was a greater frequency of typical opioid adverse events for females than males; there was no male/female difference detected for efficacy.

## **9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

### **9.1 Controlled Substance**

XTAMPZA ER contains oxycodone, a Schedule II controlled substance.

### **9.2 Abuse**

XTAMPZA ER contains oxycodone, a substance with high potential for misuse and abuse, which can lead to the development of substance use disorder, including addiction [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Misuse is the intentional use, for therapeutic purposes, of a drug by an individual in a way other than prescribed by a healthcare provider or for whom it was not prescribed. Abuse is the intentional, non-therapeutic use of a drug, even once, for its desirable psychological or physiological effects.

Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that may include a strong desire to take the drug, difficulties in controlling drug use (e.g.,

continuing drug use despite harmful consequences, giving a higher priority to drug use than other activities and obligations), and possible tolerance or physical dependence.

Misuse and abuse of XTAMPZA ER increases risk of overdose, which may lead to central nervous system and respiratory depression, hypotension, seizures, and death. The risk is increased with concurrent abuse of XTAMPZA ER with alcohol and/or other CNS depressants. Abuse of and addiction to opioids in some individuals may not be accompanied by concurrent tolerance and symptoms of physical dependence. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of addiction.

All patients treated with opioids require careful and frequent reevaluation for signs of misuse, abuse, and addiction, because use of opioid analgesic products carries the risk of addiction even under appropriate medical use. Patients at high risk of XTAMPZA ER abuse include those with a history of prolonged use of any opioid, including products containing buprenorphine, those with a history of drug or alcohol abuse, or those who use XTAMPZA ER in combination with other abused drugs.

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

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

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

#### Risks Specific to Abuse of XTAMPZA ER

Abuse of XTAMPZA ER poses a risk of overdose and death. The risk is increased with concurrent use of XTAMPZA ER with alcohol and/or other CNS depressants [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.3), *Drug Interactions* (7)].

XTAMPZA ER is approved for oral use only.

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

#### Abuse Deterrence Studies

XTAMPZA ER capsules contain microspheres formulated with inactive ingredients intended to make the formulation more difficult to manipulate for misuse and abuse.

#### In Vitro Testing

*In vitro* physical and chemical manipulation studies were performed to evaluate the success of different methods of defeating the extended-release formulation.

Results support that, relative to immediate-release oxycodone tablets, XTAMPZA ER is less susceptible to the effects of grinding, crushing, and extraction using a variety of tools and solvents.

XTAMPZA ER resisted attempts to pass the melted capsule contents or the microspheres suspended in water through a hypodermic needle.

#### Pharmacokinetic Studies

The pharmacokinetic profile of manipulated XTAMPZA ER capsule contents (36 mg; [equivalent to 40 mg oxycodone HCl]) was characterized following oral (three studies) and intranasal (two studies) administration. The studies were conducted in a randomized, cross-over design. In studies assessing manipulation by crushing, the most effective crushing method identified in previous *in vitro* studies was applied to the product(s).

#### Oral Pharmacokinetic Studies, Manipulated and Intact XTAMPZA ER

The effect of two types of product manipulation (crushing and chewing) on XTAMPZA ER pharmacokinetics was measured in three studies.

In one oral pharmacokinetic study, XTAMPZA ER capsule contents were crushed or chewed prior to oral administration in healthy, naltrexone-blocked volunteers. The two comparators in this study were intact XTAMPZA ER capsules and an immediate-release solution of oxycodone at an equivalent dose.

In two oral pharmacokinetic studies, XTAMPZA ER capsule contents were crushed prior to oral administration in healthy, naltrexone-blocked volunteers. The comparators in these studies included intact XTAMPZA ER capsules, intact and crushed reformulated OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets at an equivalent dose, and crushed immediate-release oxycodone tablets at an equivalent dose.

The data displayed in Table 3 illustrate the findings from the oral pharmacokinetic studies (data were similar for the two oral pharmacokinetic studies comparing XTAMPZA ER to OXYCONTIN). Collectively, the data demonstrated that crushing or chewing XTAMPZA ER prior to administration did not increase the maximum observed plasma concentration ( $C_{max}$ ) or total exposure ( $AUC_{0-\infty}$ ) relative to dosing the intact product under fed conditions. Relative to immediate-release oxycodone and crushed reformulated OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets, the  $C_{max}$  for all

XTAMPZA ER treatments was lower and the  $T_{max}$  longer, consistent with an extended-release profile.

**Table 3: Oxycodone Pharmacokinetic Parameters, Administration of Manipulated and Intact Dosage Forms (36 mg of XTAMPZA ER or equivalent)**

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (hr•ng/mL)	
<b>Treatment</b>		<b>Oral Pharmacokinetic Study 1</b>		
Intact XTAMPZA ER Capsules (fed)	62.3 (13.0)	4.0 (1.5-6)	561 (124)	
Crushed XTAMPZA ER Capsule Contents (fed)	57.6 (12.6)	4.5 (2.5-6)	553 (134)	
Chewed XTAMPZA ER Capsule Contents (fed)	55.6 (10.9)	4.5 (2.5-8)	559 (113)	
Immediate-Release Oxycodone Solution (fasted)	115 (27.3)	0.75 (0.5-2)	489 (80.2)	
		<b>Oral Pharmacokinetic Study 2</b>		
Intact XTAMPZA ER Capsules (fed)	67.5 (17.6)	3.5 (1.25-6.0)	581 (138)	
Crushed XTAMPZA ER Capsule Contents (fed)	62.9 (12.6)	4.0 (2.0-7.0)	597 (149)	
Intact reformulated OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets (fed)	64.9 (13.8)	5.0 (2.0-10.0)	611 (145)	
Crushed reformulated OXYCONTIN (oxycodone hydrochloride) extended-release tablets (fed)	78.4 (12.9)	1.75 (0.5-5.0)	587 (132)	
Crushed Immediate-Release Oxycodone Tablets (fed)	79.4 (17.1)	1.75 (0.5-4.0)	561 (146)	

Values shown for  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  are mean (standard deviation); values shown for  $T_{max}$  are median (minimum-maximum).

#### Nasal Pharmacokinetic Studies

The pharmacokinetic profile following intranasal administration of crushed XTAMPZA ER capsule contents was characterized in two clinical studies.

In Nasal Pharmacokinetic Study 1, XTAMPZA ER capsule contents (36 mg) were crushed and intranasally administered by non-dependent, naltrexone-blocked subjects with a history of nasal abuse of opioids. The two comparators in this study were intact XTAMPZA ER capsules (oral) and oxycodone HCl powder (intranasal) at an equivalent dose.

In Nasal Pharmacokinetic Study 2, XTAMPZA ER capsule contents (36 mg) were crushed and intranasally administered by non-dependent subjects with a history of nasal abuse of opioids. The two comparators in this study were intact XTAMPZA ER capsules (oral) and crushed oxycodone immediate-release tablets (intranasal) at an equivalent dose.

The results of Nasal Pharmacokinetic Studies 1 and 2 are comparable and both studies demonstrated that intranasal administration of crushed XTAMPZA ER capsule contents did not result in higher peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) or shorter time to peak concentration ( $T_{max}$ ) than taking XTAMPZA ER orally. The data from Nasal Pharmacokinetic Study 2 are displayed in Table 4 to represent these findings.

**Table 4: Oxycodone Pharmacokinetic Parameters, Nasal Pharmacokinetic Study 2**

Treatment	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (hr•ng/mL)
Intact XTAMPZA ER Capsules (oral)	41.0 (10.0)	5.1 (1.6-8.1)	477 (89.6)
Crushed XTAMPZA ER Capsule Contents (nasal)	29.8 (6.6)	5.1 (1.6-12.1)	459 (106)
Crushed Immediate-Release Tablets (nasal)	60.9 (11.9)	2.6 (0.3-6.1)	577 (124)

Values shown for  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  are mean (standard deviation); values shown for  $T_{max}$  are median (minimum-maximum).

#### Clinical Studies

##### Oral Abuse Potential Studies:

The oral abuse potential of chewed XTAMPZA ER was evaluated in two studies.

In a randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, single-dose, six-way crossover pharmacodynamic study, 52 non-dependent recreational opioid users received orally-administered active and placebo treatment. The six treatment arms were intact XTAMPZA ER (36 mg, fed and fasted); chewed XTAMPZA ER (36 mg, fed and fasted); crushed immediate-release (IR) oxycodone HCl in solution (40 mg, fasted, equivalent

to 36 mg of XTAMPZA ER), and placebo. Data for chewed and intact XTAMPZA ER and crushed IR oxycodone in the fasted state are described below.

Drug Liking was measured on a bipolar 100-point Visual Analog Scale (VAS) where 50 represents a neutral response, 0 represents maximum disliking, and 100 represents maximum liking. Response to whether the subject would take the study drug again was also measured on a bipolar 100-point VAS where 50 represents a neutral response, 0 represents the strongest negative response (e.g., ‘definitely would not take drug again’), and 100 represents the strongest positive response (e.g., ‘definitely would take drug again’).

Fifty-two subjects completed the study, and the results are summarized in Table 5. The oral administration of chewed and intact XTAMPZA ER in the fasted state was associated with statistically lower mean Drug Liking and Take Drug Again VAS scores compared with crushed immediate-release oxycodone. In addition, the Drug Liking and Take Drug Again scores were similar for XTAMPZA ER taken in the intact and chewed states.

**Table 5: Summary of Maximum Drug Liking and Take Drug Again ( $E_{max}$ ) Following Oral Administration**

		XTAMPZA ER Intact (Fasted)	XTAMPZA ER Chewed (Fasted)	Crushed IR Oxycodone (Fasted)	Placebo
Drug Liking* ( $E_{max}$ )	Mean (SD)	73.9 (15.10)	73.3 (14.93)	86.40 (12.01)	55.8 (9.94)
	Median (Range)	73.5 (50-100)	73.5 (50-100)	88.5 (52-100)	50.0 (50-86)
Take Drug Again ( $E_{max}$ )*	Mean (SD)	77.98 (21.07)	77.85 (18.30)	87.69 (12.90)	50.79 (21.41)
	Median (Range)	80.5 (1-100)	81.5 (50-100)	90.5 (50-100)	50.0 (0-100)

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

$E_{max}$  = maximum (peak) effect; ER = extended-release; IR = immediate-release; VAS = visual analogue scale; SD=Standard Deviation.

A prior, similarly-designed study was also conducted to evaluate the oral abuse potential of chewed XTAMPZA ER. Although the oral administration of chewed and intact XTAMPZA ER in the fasted state was associated with statistically lower mean Drug Liking scores compared with crushed immediate-release oxycodone, the results for Take Drug Again showed small differences that were not statistically significant.

#### Nasal Abuse Potential Study:

In a randomized, double-blind, active- and placebo-controlled, single-dose, four-way crossover pharmacodynamic study, 39 recreational opioid users with a history of intranasal drug abuse received nasally administered active and placebo drug treatment. The four treatment arms were crushed XTAMPZA ER 36 mg dosed intranasally; intact XTAMPZA ER 36 mg dosed orally; crushed immediate-release oxycodone HCl 40 mg (equivalent to 36 mg of XTAMPZA ER) dosed intranasally; and placebo. Data for intranasal XTAMPZA ER and crushed immediate-release oxycodone are described below.

Thirty-six subjects completed the study. Intranasal administration of crushed XTAMPZA ER was associated with statistically lower mean Drug Liking and Take Drug Again scores compared with crushed immediate-release oxycodone (summarized in Table 6).

**Table 6: Summary of Maximum Drug Liking and Take Drug Again ( $E_{max}$ ) Following Intranasal Administration**

		XTAMPZA ER Intranasal	Crushed IR Oxycodone Intranasal	Placebo
Drug Liking* ( $E_{max}$ )	Mean (SD)	61.81 (15.64)	82.72 (10.95)	54.5 (11.77)
	Median (Range)	59.5 (16-94)	84 (60-100)	51 (28-93)
Take Drug Again* ( $E_{max}$ )	Mean (SD)	47.67 (27.84)	71.36 (23.49)	45.92 (17.50)
	Median (Range)	50 (0-100)	78.5 (18-100)	50 (0-97)

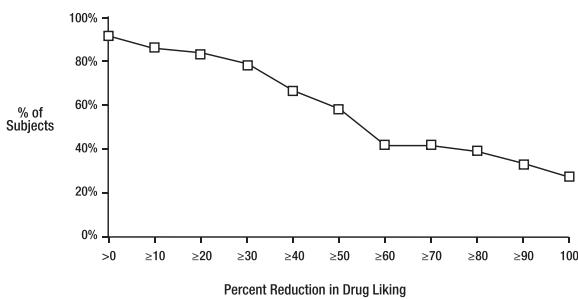
\* Bipolar scale (0=maximum negative response, 50=neutral response, 100=maximum positive response).

$E_{max}$  = maximum (peak) effect; ER = extended-release; IR = immediate-release; VAS = visual analogue scale; SD=Standard Deviation.

Figure 1 demonstrates a comparison of Drug Liking for intranasal administration of crushed XTAMPZA ER compared to crushed immediate-release oxycodone in subjects who received both treatments (N=36). The Y axis represents the percent of subjects attaining a percent reduction in drug liking for XTAMPZA ER vs. immediate-release oxycodone greater than or equal to the value on the X-axis. Approximately 92% (n = 33) of subjects had some reduction in drug liking with XTAMPZA ER relative to crushed immediate-release oxycodone HCl. Approximately 78% (n = 28) of subjects had a reduction of at least 30% in drug liking with XTAMPZA ER compared to crushed

immediate-release oxycodone HCl, and approximately 58% (n = 21) of subjects had a reduction of at least 50% in drug liking with XTAMPZA ER compared to crushed immediate-release oxycodone HCl.

**Figure 1: Percent Reduction Profiles for  $E_{max}$  of Drug Liking VAS for Crushed XTAMPZA ER vs. Crushed Immediate-release Oxycodone, N=36 Following Intranasal Administration**



#### Summary

The *in vitro* data demonstrate that XTAMPZA ER has physicochemical properties expected to make abuse by injection difficult. The data from pharmacokinetic and human abuse potential studies, along with support from the *in vitro* data, also indicate that XTAMPZA ER has physicochemical properties that are expected to reduce abuse via the oral and intranasal routes. The data from the oral pharmacokinetic studies of crushed or chewed XTAMPZA ER demonstrated a lack of dose dumping with no increase in oxycodone levels compared to intact XTAMPZA ER.

However, abuse of XTAMPZA ER by injection and by the oral and nasal routes of administration is still possible.

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

XTAMPZA ER contains oxycodone, an opioid agonist and Schedule II controlled substance with an abuse liability similar to other opioid agonists, legal or illicit, including fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, and oxymorphone. XTAMPZA ER can be abused and is subject to misuse, addiction, and criminal diversion [see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Abuse and Dependence (9.3)].

#### 9.3 Dependence

Both tolerance and physical dependence can develop during use of opioid therapy.

Tolerance is a physiological state characterized by a reduced response to a drug after repeated administration (i.e., a higher dose of a drug is required to produce the same effect that was once obtained at a lower dose).

Physical dependence is a state that develops as a result of a physiological adaptation in response to repeated drug use, manifested by withdrawal signs and symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug.

Withdrawal may be precipitated through the administration of drugs with opioid antagonist activity (e.g., naloxone), mixed agonist/antagonist analgesics (e.g., pentazocine, butorphanol, nalfurphine), or partial agonists (e.g., buprenorphine). Physical dependence may not occur to a clinically significant degree until after several days to weeks of continued use.

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

When discontinuing XTAMPZA ER, gradually taper the dosage using a patient-specific plan that considers the following: the dose of XTAMPZA ER the patient has been taking, the duration of treatment, and the physical and psychological attributes of the patient. To improve the likelihood of a successful taper and minimize withdrawal symptoms, it is important that the opioid tapering schedule is agreed upon by the patient. In patients taking opioids for an extended period of time at high doses, ensure that a multimodal approach to pain management, including mental health support (if needed), is in place prior to initiating an opioid analgesic taper [see Dosage and Administration (2.6), Warnings and Precautions (5.14)].

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

## 10 OVERDOSE

#### Clinical Presentation

Acute overdosage with oxycodone can be manifested by respiratory depression,

somnolence progressing to stupor or coma, skeletal muscle flaccidity, cold and clammy skin, constricted pupils, and, in some cases, pulmonary edema, bradycardia, hypotension, hypoglycemia, partial or complete airway obstruction, atypical snoring, and death. Marked mydriasis rather than miosis may be seen due to severe hypoxia in overdose situations [see Clinical Pharmacology (12.2)].

#### Treatment of Overdose

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

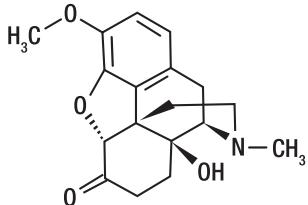
Opioid antagonists, such as naloxone, are specific antidotes to respiratory depression resulting from opioid overdose. For clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to oxycodone overdose, administer an opioid antagonist.

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

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

## 11 DESCRIPTION

XTAMPZA ER (oxycodone) extended-release capsules are an opioid agonist for oral use. The capsules contain microspheres formulated with oxycodone base and are supplied in strengths of 9 mg (equivalent to 10 mg oxycodone HCl), 13.5 mg (equivalent to 15 mg oxycodone HCl), 18 mg (equivalent to 20 mg oxycodone HCl), 27 mg (equivalent to 30 mg oxycodone HCl), and 36 mg (equivalent to 40 mg oxycodone HCl) capsules. The capsule strengths describe the amount of oxycodone base per capsule. The structural formula for oxycodone is as follows:



C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> MW 315.37 g/mol

The chemical name is 4,5 α-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one. Oxycodone base is a white, odorless crystalline powder derived from the opium alkaloid, thebaaine. Oxycodone is present as myristate salt in the XTAMPZA ER formulation. Each XTAMPZA ER capsule contains either 9, 13.5, 18, 27, or 36 mg of oxycodone (equivalent to 10, 15, 20, 30, or 40 mg of oxycodone HCl, respectively) and the following inactive ingredients: myristic acid, yellow beeswax, carnauba wax, stearoyl polyoxyxl-32 glycerides, magnesium stearate, and colloidal silicon dioxide. The capsule shells collectively contain titanium dioxide, hypromellose, and water. Additionally, the 9 mg and 18 mg strength capsule shells contain yellow iron oxide, the 13.5 and 36 mg strength capsule shells contain red iron oxide, and the 27 mg strength capsule shells contain black iron oxide.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

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

The precise mechanism of the analgesic action is unknown. However, specific CNS opioid receptors for endogenous compounds with opioid-like activity have been identified throughout the brain and spinal cord and are thought to play a role in the analgesic effects of this drug. In addition, when oxycodone binds to mu-opioid receptors, it results in positive subjective effects, such as drug liking, euphoria, and high.

### 12.2 Pharmacodynamics

#### Effects on the Central Nervous System

Oxycodone produces respiratory depression by direct action on brain stem respiratory

centers. The respiratory depression involves a reduction in the responsiveness of the brain stem respiratory centers to both increases in CO<sub>2</sub> tension and to electrical stimulation.

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

#### Effects on the Gastrointestinal Tract and Other Smooth Muscle

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

#### Effects on the Cardiovascular System

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

#### Effects on the Endocrine System

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

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

#### Effects on the Immune System

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

#### Concentration–Efficacy Relationships

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

The minimum effective analgesic concentration will vary widely among patients, especially among patients who have been previously treated with opioid agonists.

The minimum effective analgesic concentration of oxycodone for any individual patient may increase over time due to an increase in pain, the development of a new pain syndrome, and/or the development of analgesic tolerance [see Dosage and Administration (2.1, 2.5)].

#### Concentration–Adverse Reaction Relationships

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

### 12.3 Pharmacokinetics

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

#### Absorption

XTAMPZA ER is not bioequivalent to oxycodone extended-release tablets. In the fasted state, both peak serum concentration (C<sub>max</sub>) and extent of absorption (AUC) are lower for XTAMPZA ER, and in the fed state, C<sub>max</sub> is lower, but AUC is similar.

Compared to immediate-release oxycodone solution dosed under fasted conditions the mean C<sub>max</sub> of oxycodone from XTAMPZA ER is lower (73% and 43% lower for fasted and fed administration, respectively) and the median time to peak plasma concentration (T<sub>max</sub>) is approximately 3 hours longer. The extent of absorption of oxycodone from XTAMPZA ER is less than from immediate-release oxycodone oral solution in the fasted state (relative bioavailability of 75%), but comparable in the fed state (relatively bioavailability of 114%). The peak plasma concentration of oxycodone from XTAMPZA ER occurs approximately 4.5 hours after fed dose administration. Upon repeated dosing with XTAMPZA ER in healthy subjects in pharmacokinetic studies, steady-state levels were achieved within 24–36 hours. Oxycodone is extensively metabolized and eliminated primarily in the urine as both conjugated and unconjugated metabolites. The apparent elimination half-life (t<sub>1/2</sub>) of oxycodone following the administration of XTAMPZA ER when dosed in the fed state was 5.6 hours compared to 3.2 hours for immediate-release oxycodone.

#### **Food Effects**

The oral bioavailability of oxycodone from XTAMPZA ER is greater when taken with food than when taken in the fasted state. The oral bioavailability is dependent on the food consumed and is greatest following a high-fat and high-calorie meal with an increase in  $C_{max}$  of 100–150% and AUC of 50–60% compared to the fasted state. Following a medium-fat medium-calorie meal, the  $C_{max}$  increased by 84% and AUC by 28% compared to the fasted state. Following a low-fat low-calorie meal,  $C_{max}$  was 19% higher and AUC was comparable, relative to the fasted state.

#### **Pharmacokinetic Profile of XTAMPZA ER Intact and Sprinkled**

Plasma concentration over time has been measured following administration of XTAMPZA ER capsule contents intact with food and sprinkled. The pharmacokinetic profile for the capsule contents sprinkled was equivalent to intact capsule administration (Table 7).

**Table 7: Oxycodone Pharmacokinetic Parameters, Administration of Capsule Contents and Intact Capsules (36 mg)**

Treatment	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (hr•ng/mL)
Intact XTAMPZA ER Capsules (fed)	55.3 (13.6)	4.5 (1.5 – 9.0)	540 (143)
Sprinkled XTAMPZA ER Capsule Contents (fed)	48.1 (12.0)	4.5 (2.5 – 9.0)	528 (130)

Values shown for  $C_{max}$  and  $AUC_{0-\infty}$  are mean (standard deviation); values shown for  $T_{max}$  are median (minimum – maximum).

#### **Distribution**

Following intravenous administration, the steady-state volume of distribution ( $V_{ss}$ ) for oxycodone was 2.6 L/kg. Oxycodone binding to plasma protein at 37°C and a pH of 7.4 was about 45%. Once absorbed, oxycodone is distributed to skeletal muscle, liver, intestinal tract, lungs, spleen, and brain. Oxycodone has been found in breast milk [see Use in Specific Populations (8.2)].

#### **Elimination**

In humans, oxycodone is extensively metabolized. Oxycodone and its metabolites are excreted primarily via the kidney.

#### **Metabolism**

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

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

#### **Excretion**

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

#### **Specific Populations**

##### *Age: Geriatric Population*

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

##### *Sex*

Across individual pharmacokinetic studies, oxycodone plasma exposures for female subjects were up to 20% higher than for male subjects, even after considering differences in body weight or BMI. The reason for this difference is unknown [see Use in Specific Populations (8)].

##### *Renal Impairment*

Data from a pharmacokinetic study involving 13 patients with mild to severe renal

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

#### **Hepatic Impairment**

Data from a study involving 24 patients with mild to moderate hepatic dysfunction show peak plasma oxycodone and noroxycodone concentrations 50% and 20% higher, respectively, than healthy subjects. AUC values are 95% and 65% higher, respectively. Oxymorphone peak plasma concentrations and AUC values are lower by 30% and 40%. The mean elimination  $t_{1/2}$  for oxycodone increased by 2.3 hours.

#### **Drug Interaction Studies**

##### *CYP3A4 Inhibitors*

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

##### *CYP3A4 Inducers*

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

##### *CYP2D6 Inhibitors*

Oxycodone is metabolized in part to oxymorphone via CYP2D6. While this pathway may be blocked by a variety of drugs such as certain cardiovascular drugs (e.g., quinidine) and antidepressants (e.g., fluoxetine), such blockade is not expected to be of clinical significance for XTAMPZA ER [see Drug Interactions (7)].

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### *Carcinogenesis*

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

#### *Mutagenesis*

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

#### *Impairment of Fertility*

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

### **13.2 Animal Toxicology**

The safety of beeswax, carnauba wax, and myristic acid in XTAMPZA ER in doses exceeding a total daily dose of 288 mg oxycodone per day (equivalent to 320 mg oxycodone HCl per day) has not been studied.

## **14 CLINICAL STUDIES**

An enriched-enrollment, randomized-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, parallel group, study was conducted in 740 patients with persistent, moderate-to-severe chronic lower back pain, with inadequate pain control from their prior therapy. During screening, patients stopped their prior opioid analgesics and/or non-opioid analgesics prior to starting XTAMPZA ER treatment. Patients were titrated to a stable and tolerated dose between 18 mg (equivalent to 20 mg oxycodone HCl) twice daily and 72 mg (equivalent to 80 mg oxycodone HCl) twice daily of XTAMPZA ER in an open-label fashion during the first six weeks of the trial. Optional use of rescue medication (acetaminophen 500 mg tablets) up to 2 tablets every 4–6 hours was permitted during the dose titration phase, up to 2000 mg per day. XTAMPZA ER was titrated once every three to seven days until a stable and tolerable dose was identified (maximum dose of 72 mg [equivalent to 80 mg oxycodone HCl] twice daily).

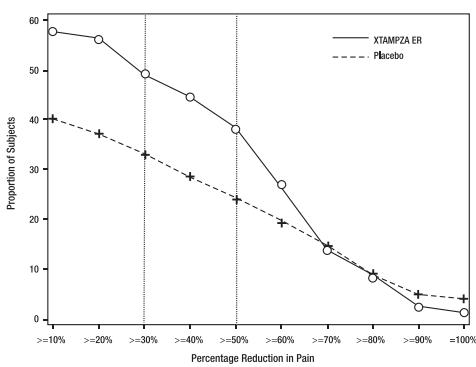
Following the titration phase, 389 subjects (53%) met the study randomization criteria of adequate analgesia (pain reduction of at least 2 points from screening baseline to a score of 4 or less on a 0–10 numerical rating scale) and acceptable tolerability of XTAMPZA ER and entered the randomized, double-blind maintenance phase. Subjects discontinued from the dose-titration phase for the following reasons: failure to meet entrance criteria (18%), adverse events (13%), subject request (7%) and lack of efficacy (5%). Patients were randomized at a ratio of 1:1 into a 12-week double-blind maintenance phase with their fixed stable dose of XTAMPZA ER (or matching placebo). Patients randomized to placebo were given a blinded taper of XTAMPZA ER according

to a prespecified tapering schedule; XTAMPZA ER was decreased by 25% to 35% every 5 days for the higher doses of XTAMPZA ER and up to 50% every 5 days for the mid-to-lower doses of XTAMPZA ER over the first 20 days of the double-blind maintenance phase. Patients were allowed to use rescue medication (acetaminophen 500 mg tablets) up to a maximum dose of 2000 mg per day. During the double-blind maintenance phase, 122 patients (63%) completed the 12-week treatment with XTAMPZA ER and 100 (51%) completed with placebo. Overall, 11% of patients discontinued due to lack of efficacy (4% of XTAMPZA ER patients and 17% of placebo patients), and 7% discontinued due to adverse events (7% of XTAMPZA ER patients and 7% of placebo patients).

In this study, there was a significant difference in pain reduction, favoring XTAMPZA ER, between XTAMPZA ER (doses of 36–144 mg per day, equivalent to 40–160 mg of oxycodone HCl) and placebo, based on the primary endpoint of change in average pain intensity from randomization baseline to Week 12 of the double-blind maintenance phase.

The proportion of patients (responders) in each group who demonstrated improvement in their weekly average pain scores from screening baseline to Week 12, is shown in Figure 2. The figure is cumulative, so that patients whose change from screening is, for example, 30%, are also included at every level of improvement below 30%. Patients who did not complete the study were classified as non-responders. Treatment with XTAMPZA ER resulted in a higher proportion of responders, defined as patients with at least a 30% and 50% improvement as compared to placebo.

**Figure 2: Responder Analysis for Pain Intensity: Percent Reduction/Improvement (Intent-to-Treat Population)**



## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

XTAMPZA ER capsules are supplied in 100-count bottles with a child-resistant closure and as a hospital unit dose package with 10 individually blistered capsules per card; two cards per carton as follows:

**Table 8: Summary of XTAMPZA ER Capsule Strengths and Packaging Configurations**

Strength	Capsule Description	NDC Number (100-count Bottles with a child- resistant closure)	NDC Number (20-count Hospital Unit Dose Blister Cartons)
9 mg (equivalent to 10 mg oxycodone HCl)	Size 3, ivory cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "9 mg"	NDC 24510-110-10	NDC 24510-110-20
13.5 mg (equivalent to 15 mg oxycodone HCl)	Size 2, Swedish orange cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "13.5 mg"	NDC 24510-115-10	NDC 24510-115-20
18 mg (equivalent to 20 mg oxycodone HCl)	Size 1, rich yellow cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "18 mg"	NDC 24510-120-10	NDC 24510-120-20
27 mg (equivalent to 30 mg oxycodone HCl)	Size 0, light gray cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "27 mg"	NDC 24510-130-10	NDC 24510-130-20
36 mg (equivalent to 40 mg oxycodone HCl)	Size 00, flesh color cap printed with "XTAMPZA ER" and white body printed with "36 mg"	NDC 24510-140-10	NDC 24510-140-20

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

Dispense in tight, light-resistant container, with child-resistant closure.

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

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

### Storage and Disposal

Because of the risks associated with accidental ingestion, misuse, and abuse, advise patients to store XTAMPZA ER securely, out of sight and reach of children, and in a location not accessible by others, including visitors to the home. Inform patients that leaving XTAMPZA ER unsecured can pose a deadly risk to others in the home [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.2), Drug Abuse and Dependence (9.2)*].

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

### Addiction, Abuse, and Misuse

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

### Life-Threatening Respiratory Depression

Inform patients of the risk of life-threatening respiratory depression including information that the risk is greatest when starting XTAMPZA ER or when the dosage is increased, and that it can occur even at recommended dosages.

Educate patients and caregivers on how to recognize respiratory depression and emphasize the importance of calling 911 or getting emergency medical help right away in the event of a known or suspected overdose [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### Accidental Ingestion

Inform patients that accidental ingestion, especially by children, may result in respiratory depression or death [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

### Interactions with Benzodiazepines and other CNS Depressants

Inform patients and caregivers that potentially fatal additive effects may occur if XTAMPZA ER is used with benzodiazepines or other CNS depressants, including alcohol, and not to use these concomitantly unless supervised by a healthcare provider [see *Warnings and Precautions (5.3), Drug Interactions (7)*].

### Patient Access to Naloxone for the Emergency Treatment of Opioid Overdose

Discuss with the patient and caregiver the availability of naloxone for the emergency treatment of opioid overdose, both when initiating and renewing treatment with XTAMPZA ER. Inform patients and caregivers about the various ways to obtain naloxone as permitted by individual state naloxone dispensing and prescribing requirements or guidelines (e.g., by prescription, directly from a pharmacist, or as part of a community-based program) [see *Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.2)*]. Educate patients and caregivers on how to recognize the signs and symptoms of an overdose.

Explain to patients and caregivers that naloxone's effects are temporary, and that they must call 911 or get emergency medical help right away in cases of known or suspected opioid overdose, even if naloxone is administered [see *Overdosage (10)*].

If naloxone is prescribed, also advise patients and caregivers:

- How to treat with naloxone in the event of an opioid overdose
- To tell family and friends about their naloxone and to keep it in a place where family and friends can access it in an emergency
- To read the Patient Information (or other educational material) that will come with their naloxone. Emphasize the importance of doing this before an opioid emergency happens, so the patient and caregiver will know what to do.

### Hyperalgesia and Allodynia

Inform patients and caregivers not to increase opioid dosage without first consulting a clinician. Advise patients to seek medical attention if they experience symptoms of hyperalgesia, including worsening pain, increased sensitivity to pain, or new pain [see *Warnings and Precautions (5.7), Adverse Reactions (6.2)*].

### Serotonin Syndrome

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

#### **MAOI Interaction**

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

#### **Food Effect**

Because food has an effect on absorption of oxycodone from XTAMPZA ER, each dose of XTAMPZA ER should be taken with food in order to ensure that appropriate plasma levels are consistently achieved. Instruct patients to take XTAMPZA ER with approximately the same amount of food regardless of whether they swallow the capsule whole or sprinkle on soft food or into a cup and then administer directly into the mouth.

XTAMPZA ER may be taken as intact capsules or, alternately, may be administered as a sprinkle on soft foods or sprinkled into a cup and administered directly into the mouth, or through a nasogastric or gastric feeding tube [see Dosage and Administration (2.1, 2.7)].

#### **Important Administration Instructions**

[see Dosage and Administration (2.1, 2.6, 2.7), Warnings and Precautions (5.2)]

Instruct patients how to properly take XTAMPZA ER, including the following:

- Taking XTAMPZA ER with food
- Swallowing XTAMPZA ER capsules whole or sprinkling the capsule contents on soft food or into a cup and administering directly into the mouth
- Using XTAMPZA ER exactly as prescribed to reduce the risk of life-threatening adverse reactions (e.g., respiratory depression)

#### **Important Discontinuation Instructions**

In order to avoid developing withdrawal symptoms, instruct patients not to discontinue XTAMPZA ER without first discussing a tapering plan with the prescriber [see Dosage and Administration (2.6)].

#### **Driving or Operating Heavy Machinery**

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

#### **Constipation**

Advise patients of the potential for severe constipation, including management instructions and when to seek medical attention.

#### **Adrenal Insufficiency**

Inform patients that XTAMPZA ER could cause adrenal insufficiency, a potentially life-threatening condition. Adrenal insufficiency may present with non-specific symptoms and signs such as nausea, vomiting, anorexia, fatigue, weakness, dizziness, and low blood pressure. Advise patients to seek medical attention if they experience a constellation of these symptoms [see Warnings and Precautions (5.9)].

#### **Hypotension**

Inform patients that XTAMPZA ER may cause orthostatic hypotension and syncope. Instruct patients how to recognize symptoms of low blood pressure and how to reduce the risk of serious consequences should hypotension occur (e.g., sit or lie down, carefully rise from a sitting or lying position) [see Warnings and Precautions (5.10)].

#### **Anaphylaxis**

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

#### **Pregnancy**

##### ***Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome***

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

##### ***Embryofetal Toxicity***

Advise females of reproductive potential that XTAMPZA ER can cause fetal harm and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see Use in Specific Populations (8.1)].

#### **Lactation**

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

#### **Infertility**

Inform patients that use of opioids for an extended period of time may cause reduced fertility. It is not known whether these effects on fertility are reversible [see Adverse Reactions (6.2)].

Healthcare professionals can telephone Collegium Pharmaceutical's Medical Affairs Department (1-855-331-5615) for information on this product.

#### **Manufactured by: Patheon Pharmaceuticals, Cincinnati, OH 45237**

U.S. Patent Nos. 7,399,488; 7,771,707; 8,449,909; 8,557,291; 8,758,813; 8,840,928; 9,044,398; 9,248,195; 9,592,200; 9,682,075; 9,737,530; 9,763,883; 9,968,598; 10,004,729; 10,188,644; 10,525,052; 10,525,053; 10,646,485; and 10,668,060

COL-009

## Medication Guide

### XTAMPZA® ER (ex tamp' zah ee ar) (oxycodone) extended-release capsules, CII

#### XTAMPZA ER is:

- A strong prescription pain medicine that contains an opioid (narcotic) that is used to manage severe and persistent pain that requires an extended treatment period with a daily opioid medicine, when other pain medicines do not treat your pain well enough or you cannot tolerate them.
- A long-acting (extended-release) opioid pain medicine that can put you at risk for overdose and death. Even if you take your dose correctly as prescribed by your healthcare provider, you are at risk for opioid addiction, abuse, and misuse that can lead to death.
- Not to be taken on an "as needed" basis

#### Important information about XTAMPZA ER:

- **Get emergency help or call 911 right away if you take too much XTAMPZA ER (overdose).** When you first start taking XTAMPZA ER, when your dose is changed, or if you take too much (overdose), serious life-threatening breathing problems that can lead to death may occur. Talk to your healthcare provider about naloxone, a medicine for the emergency treatment of an overdose.
- Taking XTAMPZA ER with other opioid medicines, benzodiazepines, alcohol, or other central nervous system depressants (including street drugs) can cause severe drowsiness, decreased awareness, breathing problems, coma, and death.
- Never give anyone else your XTAMPZA ER. They could die from taking it. Selling or giving away XTAMPZA ER is against the law.
- Store XTAMPZA ER securely, out of sight and reach of children, and in a location not accessible by others, including visitors to the home.

#### Do not take XTAMPZA ER if you have:

- severe asthma, trouble breathing, or other lung problems.
- a bowel blockage or have narrowing of the stomach or intestines.

#### Before taking XTAMPZA ER, tell your healthcare provider if you have a history of:

- head injury, seizures
- liver, kidney, thyroid problems
- problems urinating
- pancreas or gallbladder problems
- abuse of street or prescription drugs, alcohol addiction, opioid overdose or mental health problems.

#### Tell your healthcare provider if you are:

- **noticing your pain getting worse.** If your pain gets worse after you take XTAMPZA ER, do not take more of XTAMPZA ER without first talking to your healthcare provider. Talk to your healthcare provider if the pain that you have increases, if you feel more sensitive to pain, or if you have new pain after taking XTAMPZA ER.
- **pregnant or planning to become pregnant.** Use of XTAMPZA ER for an extended period of time during pregnancy can cause withdrawal symptoms in your newborn baby that could be life-threatening if not recognized and treated.
- **breastfeeding.** Not recommended during treatment with XTAMPZA ER. It may harm your baby.

- living in a household where there are small children or someone who has abused street or prescription drugs
- taking prescription or over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements. Taking XTAMPZA ER with certain other medicines can cause serious side effects that could lead to death.

#### When taking XTAMPZA ER :

- Do not change your dose. Take XTAMPZA ER exactly as prescribed by your healthcare provider. Use the lowest dose possible for the shortest time needed.
- Take your prescribed dose every 12 hours, at the same time every day. Do not take more than your prescribed dose. If you miss a dose, take your next dose at your usual time.
- If you cannot swallow XTAMPZA ER capsules, see the detailed Instructions for Use.
- Always take XTAMPZA ER capsules with approximately the same amount of food to ensure enough medicine is absorbed.
- Swallow XTAMPZA ER whole. Do not snort or inject XTAMPZA ER because this may cause you to overdose and die.
- The contents of the XTAMPZA ER capsules may be sprinkled on soft food, sprinkled into a cup and then put directly into the mouth, or given through a nasogastric or gastrostomy tube.
- **Call your healthcare provider if the dose you are taking does not control your pain.**
- **Do not stop taking XTAMPZA ER without talking to your healthcare provider.**
- Dispose of expired, unwanted, or unused XTAMPZA ER by promptly flushing down the toilet, if a drug take-back option is not readily available. Visit [www.fda.gov/drugdisposal](http://www.fda.gov/drugdisposal) for additional information on disposal of unused medicines.

#### While taking XTAMPZA ER DO NOT:

- Drive or operate heavy machinery, until you know how XTAMPZA ER affects you. XTAMPZA ER can make you sleepy, dizzy, or lightheaded.
- Drink alcohol or use prescription or over-the-counter medicines that contain alcohol. Using products containing alcohol during treatment with XTAMPZA ER may cause you to overdose and die.

#### The possible side effects of XTAMPZA ER are:

- constipation, nausea, sleepiness, vomiting, tiredness, headache, dizziness, abdominal pain. Call your healthcare provider if you have any of these symptoms and they are severe.

#### Get emergency medical help or call 911 right away if you have:

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

These are not all the possible side effects of XTAMPZA ER. Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088. **For more information, go to [dailymed.nlm.nih.gov](http://dailymed.nlm.nih.gov)**

Manufactured by: Patheon Pharmaceuticals, 2110 Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, [www.collegiumpharma.com](http://www.collegiumpharma.com) or call 855-331-5615

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: December 2023

## Instructions for Use

### XTAMPZA® ER (ex tamp' zah ee ar) (oxycodone) extended-release capsules, CII

Always take XTAMPZA ER with approximately the same amount of food. If you cannot swallow XTAMPZA ER capsules, tell your healthcare provider. If your healthcare provider tells you that you can take XTAMPZA ER by sprinkling the capsule contents, follow these steps: XTAMPZA ER can be opened and the contents inside the capsule can be sprinkled onto soft foods (such as, applesauce, pudding, yogurt, ice cream, or jam) as follows:

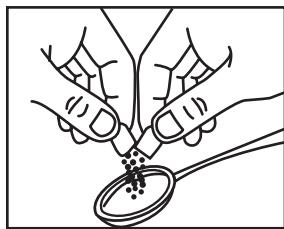


Figure 1

- Open the XTAMPZA ER capsule and sprinkle the contents over about one tablespoon of the soft food listed above (See Figure 1).

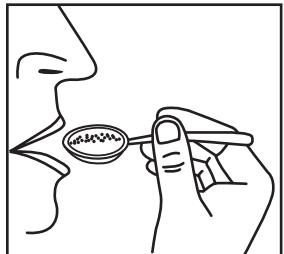


Figure 2

- Swallow all of the soft food and sprinkled capsule contents right away. Do not save any of the soft food and capsule contents for another dose (See Figure 2).

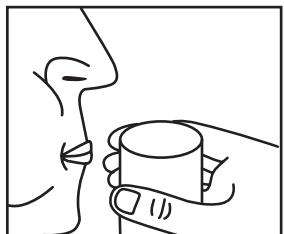


Figure 3

- Rinse your mouth to make sure you have swallowed all of the capsule contents. (See Figure 3).



Figure 4

- Flush the empty capsule down the toilet right away (See Figure 4).

### Giving XTAMPZA ER through a nasogastric or gastrostomy tube:

Use water, milk, or a liquid nutritional supplement to flush the tube when giving XTAMPZA ER.

**Step 1:** Flush the nasogastric or gastrostomy tube with liquid.

**Step 2:** Open an XTAMPZA ER capsule and carefully pour the contents of the capsule directly into the tube. **Do not** pre-mix the capsule contents with the liquid used to flush the capsule contents through the tube.

**Step 3:** Draw up 15 mL of liquid into a syringe, insert the syringe into the tube, and flush the contents of the capsule through the tube to give the dose.

**Step 4:** Flush the tube two more times, each time with 10 mL of liquid, to ensure that none of the contents of the capsule are left in the tube.

This Instruction for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: December 2023

COL-007



XTAMPZA ER capsule contents can also be sprinkled into a cup and then put directly into the mouth.

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar XTAMPZA® ER de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de XTAMPZA ER.

XTAMPZA ER (oxicodona) cápsulas de liberación prolongada, para uso por vía oral, CII  
Aprobación inicial en EE. UU.: 1950

### ADVERTENCIA: RIESGOS SERIOS Y POTENCIALMENTE MORTALES DERIVADOS DEL USO DE XTAMPZA ER

Consulte la información de prescripción completa para ver el Recuadro de Advertencias completo.

- XTAMPZA ER expone a los usuarios a riesgos de adicción, abuso y uso indebido, lo que puede provocar sobredosis y la muerte. Evalúe el riesgo de cada paciente antes de recetar el fármaco y vuelva a realizar una evaluación regular para detectar estas conductas o afecciones. (5.1)
- Puede producirse depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal, especialmente al inicio o después de un aumento de la dosis. Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial determinar y ajustar adecuadamente la dosis de XTAMPZA ER. (5.2)
- La ingestión accidental de XTAMPZA ER, especialmente en niños, puede provocar una sobredosis mortal de oxicodona. (5.2)
- El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Reserve la prescripción concomitante para uso en pacientes en los que las opciones de tratamiento alternativas sean inadecuadas. (5.3, 7)
- Si es necesario el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, informe a la paciente del riesgo de Síndrome Neonatal de Abstinencia de Opioides, que puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y trata. Se debe garantizar la atención de expertos en neonatología para el momento del parto. (5.4)
- Se recomienda a los profesionales sanitarios que completen un programa educativo en cumplimiento con la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) y que asesoren a los pacientes y cuidadores sobre los riesgos serios, el uso seguro y la importancia de leer la Guía del Medicamento con cada receta. (5.5)
- El uso concomitante con inhibidores de CYP3A4 (o la interrupción de los inductores

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Recuadro de Advertencias	12/2023
Indicaciones y uso (1)	12/2023
Posología y administración (2.1, 2.3, 2.5)	12/2023
Advertencias y precauciones (5.7)	12/2023

### INDICACIONES Y USO

- XTAMPZA ER es un agonista opioide indicado para el tratamiento del dolor intenso y persistente que requiere un período de tratamiento prolongado con un analgésico opioide diario y para el que las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. (1)
- LIMITACIONES DE USO (1)**
- Debido a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido con los opioides, que pueden existir con cualquier dosis o duración, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con formulaciones de opioides de liberación prolongada/de acción prolongada, se debe reservar XTAMPZA ER para su uso en pacientes para los que las opciones de tratamiento alternativas (p. ej., analgésicos no opioideos u opioides de liberación inmediata) son ineficaces, no se toleraran o serían inadecuadas por otros motivos para ofrecer un tratamiento suficiente del dolor.
  - XTAMPZA ER no está indicado como un analgésico que se puede usar según sea necesario (prn).

### POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- XTAMPZA ER solo debe ser recetado por profesionales sanitarios con conocimientos sobre el uso de opioides de liberación prolongada/de acción prolongada y cómo mitigar los riesgos asociados. (2.1)
- XTAMPZA ER en una dosis diaria total superior a 72 mg (equivalente a 80 mg de clorhidrato de oxicodona [HCl]) o en una dosis única superior a 36 mg (equivalente a 40 mg de oxicodona HCl) es solo para su uso en pacientes en los que se ha establecido tolerancia a un opioide de potencia comparable. (2.1)
- Los pacientes que se consideran tolerantes a los opioides son aquellos que reciben, durante una semana o más, al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 mcg de fentanilo transdérmico por hora, 30 mg de clorhidrato de oxicodona por vía oral al día, 8 mg de hidromorfona por vía oral al día, 25 mg de oximorfona por vía oral al día, 60 mg de hidrocodona por vía oral al día o una dosis equianalgésica de otro opioide. (2.1)
- Use la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos de tratamiento de cada paciente. Se debe reservar el ajuste posológico con dosis más altas de XTAMPZA ER para pacientes en los que las dosis más bajas no son lo suficientemente eficaces en los que los beneficios esperados de usar una dosis más alta de opioides claramente superan los riesgos sustanciales. (2, 5)
- Inicie la pauta posológica para cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta la causa subyacente del paciente y la intensidad del dolor, el tratamiento analgésico previo y la respuesta, así como los factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido (2.1, 5.1).
- La depresión respiratoria puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento con opioides, especialmente cuando

se inicia y después de los aumentos de la dosis con XTAMPZA ER. Considere este riesgo al seleccionar una dosis inicial y al realizar ajustes de la dosis (2.1, 5.2).

- Comente la disponibilidad de naloxona con el paciente y el cuidador, y evalúe la necesidad de acceso de cada paciente a la naloxona, tanto al iniciar como al renovar el tratamiento con XTAMPZA ER. Considere recetar naloxona en función de los factores de riesgo de sobredosis del paciente. (2.2, 5.1, 5.2, 5.3)
- Para pacientes sin tratamiento previo con opioides y no tolerantes a opioides, iniciar con cápsulas de 9 mg (equivalentes a 10 mg de oxicodona HCl) por vía oral cada 12 horas con alimentos. (2.3)
- La dosis diaria de XTAMPZA ER debe limitarse a un máximo de 288 mg al día (equivalente a 320 mg de clorhidrato de oxicodona por día). (2.1)
- Deficiencia hepática: Inicie el tratamiento con una fracción de 1/3 a 1/2 de la dosis habitual y ajuste cuidadosamente. Realice una evaluación regular. Utilice analgesia alternativa para pacientes que requieren menos de 9 mg. (2.4, 8.6)
- No interrumpa abruptamente XTAMPZA ER en un paciente físicamente dependiente, ya que la interrupción rápida de los analgésicos opioides ha dado lugar a síntomas serios de abstinencia, dolor no controlado y suicidio. (2.6, 5.14)
- Indique a los pacientes que tomen las cápsulas de XTAMPZA ER con alimentos para garantizar que se alcancen niveles plasmáticos constantes. Para los pacientes que tengan dificultad para tragar, XTAMPZA ER también se puede tomar esparciendo el contenido de la cápsula sobre alimentos blandos o en un vaso y, a continuación, administrándolo directamente en la boca, o a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía. (2.7)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas de liberación prolongada:

- 9 mg (equivalente a 10 mg de oxicodona HCl)
- 13.5 mg (equivalente a 15 mg de oxicodona HCl)
- 18 mg (equivalente a 20 mg de oxicodona HCl)
- 27 mg (equivalente a 30 mg de oxicodona HCl)
- 36 mg (equivalente a 40 mg de oxicodona HCl) (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Depresión respiratoria significativa (4)
- Asma bronquial aguda o grave en un entorno no supervisado o en ausencia de equipos de reanimación (4)
- Obstrucción gastrointestinal conocida o presunta, incluido el ileo paralítico (4)
- Hipersensibilidad a la oxicodona (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Alodinia e hiperalgesia inducida por opioides:** La hiperalgesia inducida por opioides (HIO) se produce cuando un analgésico opioide provoca paradójicamente un aumento del dolor o un aumento de la sensibilidad al dolor. Si se sospecha una HIO, considere con cuidado la posibilidad de reducir adecuadamente la dosis del analgésico opioide o la rotación del opioide actual. (5.7)
- **Riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados:** realice una evaluación regular. (5.8)
- **Insuficiencia suprarrenal:** si se diagnostica, trate con sustitución fisiológica de corticosteroides y retire gradualmente los opioides al paciente. (5.9)
- **Hipotensión grave:** realice una evaluación regular. Evite el uso de XTAMPZA ER en pacientes con choque circulatorio. (5.10)
- **Riesgos de uso en pacientes con aumento de la presión intracranal, tumores cerebrales, traumatismo de cráneo o deterioro de la conciencia:** vigile si se produce sedación y depresión respiratoria. Evite el uso de XTAMPZA ER en pacientes con deterioro de la conciencia o coma. (5.11)

### REACCIONES ADVERSAS

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

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Collegium Pharmaceutical, Inc. Llámalo al 1-855-331-5615 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o visitando [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- **Depresores del SNC:** El uso concomitante puede causar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Si es necesaria la administración concomitante, considere la reducción de la dosis de uno o ambos fármacos debido a los efectos farmacológicos aditivos y evalúe con frecuencia. (5.3, 7)
- **Fármacos serotoninérgicos:** el uso concomitante puede provocar síndrome serotoninérgico. Interrumpa XTAMPZA ER si se sospecha que existe un síndrome serotoninérgico. (7)
- **Analgésicos opioides agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales:** evite el uso con XTAMPZA ER porque puede reducir el efecto analgésico de XTAMPZA ER o precipitar los síntomas de abstinencia. (7)
- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):** pueden potenciar los efectos de la oxicodona. Evite el uso concomitante en pacientes que reciben IMAO o en los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. (7)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Embarazo:** puede causar daño fetal. (8.1)
- **Lactancia:** no se recomienda. (8.2)

Consulte la sección 17 para ver la Guía del Medicamento y la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE.

Revisado el 12/2023

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

**ADVERTENCIA: RIESGOS SERIOS Y POTENCIALMENTE MORTALES DERIVADOS DEL USO DE XTAMPZA ER**

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones importantes de posología y administración
- 2.2 Acceso del paciente a naloxona para el tratamiento de emergencia de la sobredosis de opioides
- 2.3 Dosis inicial
- 2.4 Modificaciones de la dosis en pacientes con deficiencia hepática
- 2.5 Ajuste posológico y mantenimiento del tratamiento
- 2.6 Reducción o interrupción seguras de XTAMPZA ER

2.7 Administración de XTAMPZA ER

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Adicción, abuso y uso indebido
- 5.2 Depresión respiratoria potencialmente mortal
- 5.3 Riesgos del uso concomitante con benzodiacepinas u otros depresores del SNC
- 5.4 Síndrome Neonatal de Abstinencia de Opioides
- 5.5 Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) de los analgésicos opioides
- 5.6 Riesgos del uso concomitante o de la interrupción de los inhibidores e inductores del citocromo P450 3A4
- 5.7 Alodinia e hiperalgesia inducida por opioides
- 5.8 Riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados
- 5.9 Insuficiencia suprarrenal
- 5.10 Hipotensión grave
- 5.11 Riesgos del uso en pacientes con aumento de la presión intracranal, tumores cerebrales, traumatismo de cráneo o deterioro de la conciencia

5.12 Riesgos de uso en pacientes con afecciones gastrointestinales

5.13 Riesgo de uso en pacientes con trastornos convulsivos

5.14 Retiro

5.15 Riesgos de conducir y operar maquinaria

5.16 Monitoreo de laboratorio

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deficiencia hepática
- 8.7 Deficiencia renal
- 8.8 Diferencias entre los sexos

### 9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

- 9.1 Sustancia controlada
- 9.2 Abuso
- 9.3 Dependencia

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología animal

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

\*No se indican las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

**ADVERTENCIA: RIESGOS SERIOS Y POTENCIALMENTE MORTALES DERIVADOS DEL USO DE XTAMPZA ER**

### Adicción, abuso y uso indebido

Debido a que el uso de XTAMPZA ER expone a los pacientes y a otros usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido de opioides, lo cuales pueden provocar sobredosis y la muerte, se debe evaluar el riesgo de cada paciente antes de recetar el fármaco y reevaluarlo regularmente para detectar la aparición de estas conductas y afecciones [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Depresión respiratoria potencialmente mortal

Puede producirse depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal con el uso de XTAMPZA ER, especialmente durante el inicio o después de un aumento de la dosis. Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial determinar y ajustar la dosis de XTAMPZA ER [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Ingestión accidental

La ingestión accidental de tan solo una dosis de XTAMPZA ER, especialmente en niños, puede provocar una sobredosis mortal de oxicodeona [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

**Riesgos del uso concomitante con benzodiacepinas u otros depresores del SNC** El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol, puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Reserve la prescripción concomitante de XTAMPZA ER y benzodiacepinas u otros depresores del SNC para su uso en pacientes para los que las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*, *Interacciones farmacológicas (7)*].

### Síndrome Neonatal de Abstinencia de Opioides (Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome, NOWS)

Si es necesario el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, informe a la paciente del riesgo de NOWS, que puede ser potencialmente mortal si no se identifica y trata. Se debe garantizar la disponibilidad de tratamiento por parte de expertos en neonatología para el momento del parto [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Evaluación de riesgos de los analgésicos opioides y estrategia de mitigación (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)

Se recomienda a los profesionales sanitarios que completen un programa educativo en cumplimiento con las REMS y que asesoren a los pacientes y cuidadores sobre los riesgos serios, el uso seguro y la importancia de leer la Guía del Medicamento con cada receta [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

### Interacción con el citocromo P450 3A4

El uso concomitante de XTAMPZA ER con todos los inhibidores del citocromo P450 3A4 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de oxicodeona, lo que podría aumentar o prolongar los efectos adversos del fármaco, y causar depresión respiratoria

### 1 INDICACIONES Y USO

XTAMPZA ER está indicado para el tratamiento del dolor intenso y persistente que requiere un período de tratamiento prolongado con un analgésico opioide diario y para el que las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

### Limitaciones de uso

- Debido a los riesgos de la adicción, abuso, y uso indebido con los opioides, que pueden existir con cualquier dosis o duración, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con formulaciones de opioides de liberación prolongada/de acción prolongada, [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*], se debe reservar XTAMPZA ER para su uso en pacientes para los que las opciones de tratamiento alternativas (p. ej., analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) son ineficaces, no se toleran o serían inadecuadas para ofrecer un tratamiento suficiente del dolor.
- XTAMPZA ER no está indicado como un analgésico que se puede usar a demanda (prn).

### 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Instrucciones importantes de posología y administración

- XTAMPZA ER solo debe ser recetado por profesionales sanitarios con conocimientos sobre el uso de opioides de liberación prolongada/de acción prolongada y cómo mitigar los riesgos asociados.
- XTAMPZA ER en dosis únicas superiores a 36 mg (equivalentes a 40 mg de clorhidrato de oxicodeona [HCl]) o en una dosis diaria total superior a 72 mg (equivalente a 80 mg de oxicodeona HCl) debe administrarse únicamente a pacientes en los que se ha establecido la tolerancia a un opioide de potencia comparable. Los pacientes que son tolerantes a los opioides son los que reciben, durante una semana o más, al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 mcg de fentanilo transdérmico por hora, 30 mg de clorhidrato de oxicodeona oral al día, 8 mg de hidromorfona oral al día, 25 mg de oximorfona oral al día, 60 mg de hidrocodona oral al día o una dosis equianalgésica de otro opioide.

- Utilice la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible, de acuerdo con los objetivos de tratamiento de cada paciente [consulte *Advertencias y precauciones* (5)]. Dado que el riesgo de sobredosis aumenta a medida que aumentan las dosis de opioides, se debe reservar el ajuste posológico para las dosis más altas de XTAMPZA ER en el caso de los pacientes en los que las dosis más bajas no sean suficientemente eficaces y en los que los beneficios esperados de usar una dosis más alta de opioides claramente superen los riesgos sustanciales.
- Inicie la pauta posológica para cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta la causa subyacente del paciente y la intensidad del dolor, el tratamiento analgésico previo y la respuesta, así como los factores de riesgo de adicción, abuso y uso indebido [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- La depresión respiratoria puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento con opioides, especialmente cuando se inicia y después de los aumentos de la dosis con XTAMPZA ER. Considere este riesgo al seleccionar una dosis inicial y al realizar ajustes de la dosis [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].
- XTAMPZA ER se administra dos veces al día, cada 12 horas, y **debe tomarse con alimentos**. Indique a los pacientes que tomen las cápsulas de XTAMPZA ER con aproximadamente la misma cantidad de alimentos para cada dosis, con el fin de garantizar que se alcancen niveles plasmáticos constantes [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].
- A los pacientes que no puedan tragar XTAMPZA ER se les debe indicar que espolvorean el contenido de la cápsula sobre alimentos blandos o en un vaso, y que luego lo administren directamente en la boca y lo traguen de inmediato. XTAMPZA ER también se puede administrar mediante una sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía [consulte *Posología y administración* (2.7)].
- La dosis diaria máxima de XTAMPZA ER es de 288 mg al día (ocho cápsulas de 36 mg, equivalentes a 320 mg de clorhidrato de oxicodeona al día), ya que no se ha establecido la seguridad de los excipientes de XTAMPZA ER para dosis superiores a 288 mg/día.
- XTAMPZA ER está formulado con una base de oxicodeona. En la siguiente tabla se describe la cantidad equivalente de HCl de oxicodeona presente en otros productos de oxicodeona.

**Tabla de equivalencia para las concentraciones de dosis de la sal de clorhidrato de oxicodeona y la base de oxicodeona (XTAMPZA ER)**

Clorhidrato de oxicodeona	Base de oxicodeona (XTAMPZA ER)
10 mg	9 mg
15 mg	13.5 mg
20 mg	18 mg
30 mg	27 mg
40 mg	36 mg

## 2.2 Acceso del paciente a naloxona para el tratamiento de emergencia de la sobredosis de opioides

Hable con el paciente y el cuidador sobre la disponibilidad de naloxona para el tratamiento de emergencia de la sobredosis de opioides, y evalúe la posible necesidad de acceso a naloxona, tanto al iniciar como al renovar el tratamiento con XTAMPZA ER [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Informe a los pacientes y cuidadores sobre las diversas formas de obtener naloxona según lo permitido por los requisitos o lineamientos estatales individuales de dispensación y prescripción de naloxona (p. ej., mediante receta, directamente de un farmacéutico o como parte de un programa comunitario).

Considere la posibilidad de recetar naloxona en función de los factores de riesgo de sobredosis del paciente, como el uso concomitante de depresores del SNC, antecedentes de trastorno por uso de opioides o sobredosis previa de opioides. La presencia de factores de riesgo de sobredosis no debe impedir el tratamiento adecuado del dolor en cualquier paciente [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.2, 5.3)]. Analice la prescripción naloxona si el paciente tiene miembros del hogar (incluidos niños) u otros contactos cercanos en riesgo de ingestión o sobredosis accidentales.

## 2.3 Dosis inicial

Uso de XTAMPZA ER como primer analgésico opioide (pacientes sin tratamiento previo con opioides)  
Inicie el tratamiento con XTAMPZA ER con una cápsula de 9 mg por vía oral cada 12 horas con alimentos.

### Uso de XTAMPZA ER en pacientes que no toleran los opioides

La dosis inicial para los pacientes que no toleran los opioides es de 9 mg de XTAMPZA ER por vía oral cada 12 horas con alimentos.

El uso de dosis iniciales más altas en pacientes que no toleran los opioides puede causar depresión respiratoria mortal [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

### Conversión de otras formulaciones orales de oxicodeona a XTAMPZA ER

Los pacientes que reciben otras formulaciones orales de oxicodeona pueden pasarse a XTAMPZA ER, con la misma dosis diaria total de oxicodeona, administrando la mitad de la dosis oral diaria total de oxicodeona del paciente como XTAMPZA ER cada 12 horas con alimentos. Dado que XTAMPZA ER no es bioequivalente a otros productos de liberación prolongada de oxicodeona, monitoree a los pacientes para detectar la necesidad de un posible ajuste de la dosis [consulte *Posología y administración* (2.1)].

### Conversión de otros opioides a XTAMPZA ER

Cuando se inicie el tratamiento con XTAMPZA ER, interrumpa todos los demás analgésicos opioides excepto los utilizados en caso necesario para el dolor intercurrente cuando proceda.

No se han definido en ensayos clínicos cocientes de conversión establecidos para la conversión de otros opioides a XTAMPZA ER. Inicie la administración de la dosis con 9 mg de XTAMPZA ER por vía oral cada 12 horas con alimentos.

Es más seguro subestimar la dosis de oxicodeona oral durante 24 horas en un paciente y administrar medicación de rescate (p. ej., opioides de liberación inmediata) que sobreestimar la dosis oral de oxicodeona de 24 horas y tratar las reacciones adversas debidas a una sobredosis. Aunque se dispone fácilmente de tablas útiles de equivalentes de opioides, existe una variabilidad sustancial entre los pacientes en la potencia relativa de diferentes fármacos y productos opioides.

### Conversión de metadona a XTAMPZA ER

La evaluación frecuente es especialmente importante cuando se pasa de metadona a otros agonistas opioides. El cociente entre la metadona y otros agonistas opioides puede variar mucho en función de la exposición previa a la dosis. La metadona tiene una semivida prolongada y puede acumularse en el plasma.

### Conversión de fentanilo transdérmico a XTAMPZA ER

Dieciocho horas después de retirar el parche transdérmico de fentanilo, se puede iniciar el tratamiento con XTAMPZA ER. Aunque no se ha realizado una evaluación sistemática de dicha conversión, cada parche transdérmico de 25 mg/h de fentanilo debe sustituirse inicialmente por una dosis conservadora de oxicodeona, de aproximadamente 9 mg (equivalente a 10 mg de oxicodeona HCl) cada 12 horas de XTAMPZA ER. Realice un seguimiento cuidadoso del paciente durante la conversión de fentanilo transdérmico a XTAMPZA ER, ya que la experiencia documentada con esta conversión es escasa.

## 2.4 Modificaciones de la dosis en pacientes con deficiencia hepática

En el caso de los pacientes con deficiencia hepática, inicie la administración de la dosis a los pacientes con 1/3 a 1/2 de la dosis inicial habitual, seguida de un cuidadoso ajuste posológico. Se debe realizar una evaluación regularmente para detectar eventos adversos, como la depresión respiratoria. Se recomienda el uso de analgésicos alternativos para pacientes que requieren una dosis de XTAMPZA ER inferior a 9 mg [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.5), *Farmacología clínica* (12.3)].

## 2.5 Ajuste posológico y mantenimiento del tratamiento

Ajuste individualmente XTAMPZA ER a una dosis que ofrezca analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Reevalúe continuamente a los pacientes que reciben XTAMPZA ER para valorar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas, así como para reevaluar la aparición de adicción, abuso y uso indebido. La comunicación frecuente es importante entre el médico que receta, otros integrantes del equipo de atención sanitaria, el paciente y el cuidador/la familia durante períodos de cambio en los requisitos analgésicos, incluido el ajuste posológico inicial. Durante el uso de tratamiento con opioides por un período prolongado, se debe reevaluar regularmente la necesidad continua de uso de analgésicos opioides.

Los pacientes que presenten dolor intercurrente posiblemente necesiten un aumento de la dosis de XTAMPZA ER o medicación de rescate con una dosis adecuada de un analgésico de liberación inmediata. Si el nivel de dolor aumenta después de la estabilización de la dosis, intente identificar la causa del aumento del dolor antes de aumentar la dosis de XTAMPZA ER. Si después de aumentar la dosis se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con los opioides (incluido un aumento del dolor después de aumentar la dosis), considere reducir la dosis [consulte *Advertencias y precauciones* (5)]. Ajuste la dosis para obtener un equilibrio adecuado entre el tratamiento del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

Debido a que las concentraciones plasmáticas en equilibrio se aproximan en 1 a 2 días, la dosis de XTAMPZA ER puede ajustarse cada 1 a 2 días. Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con los opioides, se puede reducir la dosis posterior. Ajuste la dosis para obtener un equilibrio adecuado entre el tratamiento del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

No hay estudios clínicos bien controlados que evalúen la seguridad y la eficacia con una administración cuya frecuencia sea superior a cada 12 horas. Como lineamiento, la dosis diaria total de oxicodeona normalmente se puede aumentar entre un 25 % y un 50 % de la dosis actual, cada vez que existan indicaciones clínicas para el aumento.

## 2.6 Reducción o interrupción seguras de XTAMPZA ER

No interrumpa bruscamente XTAMPZA ER en pacientes que puedan depender físicamente de los opioides. La interrupción rápida de los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides ha dado lugar a síntomas serios de abstinencia, dolor no controlado y suicidio. La interrupción rápida también se ha asociado a intentos de encontrar otras fuentes de analgésicos opioides, que pueden confundirse con la búsqueda de drogas para abuso.

Los pacientes también pueden intentar tratar sus síntomas de dolor o abstinencia con opioides ilícitos, como la heroína, y otras sustancias.

Cuando se ha tomado la decisión de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en un paciente dependiente de opioides que toma XTAMPZA ER, hay varios factores que deben tenerse en cuenta, incluida la dosis diaria total de opioides (incluido XTAMPZA ER) que el paciente ha estado 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 una pauta de reducción gradual adecuada y un plan de seguimiento, para que los objetivos y expectativas del paciente y del proveedor sean claros y realistas. Cuando se interrumpe la administración de analgésicos opioides debido a un presunto trastorno por consumo de sustancias, evalúe

y trate al paciente o dérvelo para la evaluación y el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias. El tratamiento debe incluir enfoques basados en evidencia, como el tratamiento con medicamentos para el trastorno por uso de opioides. Los pacientes complejos con dolor comórbido y trastornos por consumo de sustancias pueden beneficiarse de la derivación a un especialista. No hay horarios estándares para la reducción gradual de opioides que sean adecuadas para todos los pacientes. La buena práctica clínica establece un plan específico para cada paciente para reducir gradualmente la dosis del opioide. En el caso de los pacientes que reciben XTAMPZA ER y que dependen físicamente de los opioides, iniciar la reducción mediante un incremento lo suficientemente pequeño (p. ej., no más del 10 % al 25 % de la dosis diaria total) para evitar los síntomas de abstinencia y continúe con la reducción de la dosis en un intervalo de 2 a 4 semanas. Los pacientes que han estado tomando opioides durante períodos más breves pueden tolerar una reducción gradual más rápida.

Puede ser necesario proporcionar al paciente concentraciones de dosis más bajas para lograr una reducción gradual satisfactoria. Vuelva a evaluar al paciente con frecuencia para tratar los síntomas de dolor y abstinencia, en caso de que aparezcan. Los síntomas frecuentes de abstinencia son, entre otros, inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, migraña y midriasis. También pueden aparecer otros signos y síntomas, como irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea o aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria o la frecuencia cardíaca. Si surgen síntomas de abstinencia, puede ser necesario detener la reducción gradual durante un período, o aumentar la dosis del analgésico opioide a la dosis anterior y, a continuación, proceder con una reducción gradual más lenta. Además, se debe evaluar a los pacientes para detectar cualquier cambio en el estado de ánimo, aparición de pensamientos suicidas o uso de otras sustancias.

Al tratar a pacientes que toman analgésicos opioides, especialmente a aquellos que han sido tratados durante un período prolongado o con dosis altas para el dolor crónico, se debe garantizar que exista un enfoque multimodal para el tratamiento del dolor, incluido el apoyo para la salud mental (si es necesario), antes de iniciar una reducción gradual de los analgésicos opioides. Un enfoque multimodal para el tratamiento del dolor puede optimizar el tratamiento del dolor crónico, así como ayudar con la reducción gradual satisfactoria del analgésico opioide [consulte Advertencias y precauciones (5.14), Abuso y dependencia del fármaco (9.3)].

## 2.7 Administración de XTAMPZA ER

Se debe indicar a los pacientes que siempre tomen las cápsulas de XTAMPZA ER con alimentos y aproximadamente con la misma cantidad de alimentos, para garantizar que se alcancen niveles plasmáticos constantes [consulte Posología y administración (2.1), Farmacología clínica (12.3)].

En el caso de los pacientes que tengan dificultad para tragar, XTAMPZA ER también se puede tomar esparciendo el contenido de la cápsula sobre alimentos blandos o esparciendo el contenido en un vaso y, a continuación, administrándolo directamente en la boca, o a través de una sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía. A los pacientes que no puedan tragar la cápsula, se les debe indicar:

1. Que abran la cápsula.
2. Que viertan el contenido de la cápsula (microesferas) en una pequeña cantidad de alimento blando (p. ej., compota de manzana, pudín, yogur, helado o mermelada) o en una taza y que, a continuación, se lo administren directamente en la boca y lo traguen inmediatamente.
3. Se debe enjuagar la boca para asegurarse de que se haya tragado todo el contenido de la cápsula (microesferas).
4. Deseche los envoltorios de las cápsulas de XTAMPZA ER después de haber espolvoreado el contenido sobre alimentos blandos o en un vaso, y de haberse administrado dicho contenido directamente en la boca.

El contenido de las cápsulas de XTAMPZA ER (microesferas) se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía. Al administrar XTAMPZA ER a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía:

1. Enjuague el tubo con agua.
2. Abra una cápsula de XTAMPZA ER y vierta con cuidado las microesferas directamente en el tubo. No mezcle previamente el contenido de la cápsula con el líquido que va a utilizar para enjuagarlo a través del tubo.
3. Extraiga 15 ml de agua en una jeringa, introduzca la jeringa en el tubo y enjuague las microesferas a través del tubo.
4. Repita el enjuague dos veces más, cada uno con 10 ml de agua, para asegurarse de que no queden microesferas en el tubo.

Como alternativa, se puede utilizar un suplemento nutricional líquido o leche como vehículo para el enjuague y la administración a través de tubos de alimentación.

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Las cápsulas de XTAMPZA ER contienen microesferas de color amarillo a marrón claro y cada concentración disponible tiene una cápsula opaca en su exterior con los colores que se identifican a continuación.

Concentración	Descripción de la cápsula
9 mg (equivalente a 10 mg de oxicodona HCl)	Tamaño 3, tapa de color marfil con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "9 mg" impreso
13.5 mg (equivalente a 15 mg de oxicodona HCl)	Tamaño 2, tapa de color naranja sueca con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "13.5 mg" impreso
18 mg (equivalente a 20 mg de oxicodona HCl)	Tamaño 1, tapa de color amarillo intenso con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "18 mg" impreso
27 mg (equivalente a 30 mg de oxicodona HCl)	Tamaño 0, tapa de color gris con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "27 mg" impreso
36 mg (equivalente a 40 mg de oxicodona HCl)	Tamaño 00, tapa de color carne con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "36 mg" impreso

## 4 CONTRAINDICACIONES

XTAMPZA ER está contraindicado en los pacientes que tienen:

- Depresión respiratoria significativa [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Asma bronquial aguda o grave en un entorno no supervisado o en ausencia de equipos de reanimación [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]
- Obstrucción gastrointestinal conocida o presunta, incluido el ileo paralítico [consulte Advertencias y precauciones (5.12)]
- Hipersensibilidad a la oxicodona (p. ej., anafilaxia)

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Adicción, abuso y uso indebido

XTAMPZA ER contiene oxicodona, una sustancia controlada incluida en la clasificación II (Schedule II). Como opioide, XTAMPZA ER expone a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido [consulte Abuso y dependencia del fármaco(9)]. Debido a que los productos de liberación prolongada como XTAMPZA ER liberan el opioide durante un período prolongado, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte debido a la mayor cantidad de oxicodona presente [consulte Abuso y dependencia del fármaco (9)].

Aunque se desconoce el riesgo de adicción en cualquier persona, puede ocurrir en pacientes con XTAMPZA ER adecuadamente recetado. La adicción puede producirse con las dosis recomendadas y si el fármaco se usa de forma indebida o se abusa de él.

Evalué el riesgo de cada paciente de adicción, abuso o uso indebido de opioides antes de recetar XTAMPZA ER y vuelva a evaluar a todos los pacientes que reciben XTAMPZA ER para detectar la aparición de estas conductas o afecciones. Los riesgos son mayores en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluido el abuso de drogas ilícitas o alcohol o la adicción a estos) o de enfermedades mentales (p. ej., depresión mayor). Sin embargo, el potencial de estos riesgos no debe impedir el tratamiento adecuado del dolor en cualquier paciente. A los pacientes con mayor riesgo se les pueden recetar opioides como XTAMPZA ER, pero su uso en dichos pacientes requiere un asesoramiento intensivo sobre los riesgos y el uso adecuado de XTAMPZA ER, junto con una evaluación frecuente de los signos de adicción, abuso y uso indebido. Considere la prescripción de naloxona para el tratamiento de emergencia de sobredosis por opioides [consulte Posología y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.2)].

El abuso o uso indebido de XTAMPZA ER al inhalar o inyectar el producto disuelto puede provocar sobredosis y la muerte [consulte Sobre dosis (10)].

Los opioides se buscan para uso no médico y están sujetos al desvío del uso legítimo prescrito. Tenga en cuenta estos riesgos al recetar o dispensar XTAMPZA ER. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen recetar el fármaco en la cantidad más pequeña adecuada y aconsejar al paciente sobre la conservación cuidadosa del fármaco durante el transcurso del tratamiento, y sobre la eliminación adecuada del fármaco no utilizado. Póngase en contacto con la junta local de licencias profesionales o con la autoridad estatal de sustancias controladas para obtener información sobre cómo prevenir y detectar el abuso o desvío de este producto.

### 5.2 Depresión respiratoria potencialmente mortal

Se ha notificado depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal con el uso de opioides, incluso cuando se usan según las recomendaciones. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede provocar paro respiratorio y muerte. El tratamiento de la depresión respiratoria puede incluir una observación cuidadosa, medidas de apoyo y el uso de antagonistas opioides, según el estado clínico del paciente [consulte Sobre dosis (10)]. La retención de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) por depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedantes de los opioides.

Aunque puede producirse depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal en cualquier momento durante el uso de XTAMPZA ER, el riesgo es mayor durante el inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial determinar y ajustar adecuadamente la dosis de XTAMPZA ER [consulte Posología y administración (2)]. La sobreestimación de la dosis de XTAMPZA ER al pasar a los pacientes de otro producto opioide puede provocar una sobredosis mortal con la primera dosis.

La ingestión accidental de tan solo una dosis de XTAMPZA ER, especialmente en niños, puede provocar depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de oxicodeona. Se debe educar a los pacientes y cuidadores sobre cómo reconocer la depresión respiratoria y enfatizar la importancia de llamar al 911 o recibir ayuda médica de urgencia de inmediato en caso de sobredosis conocida o presunta. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de forma dependiente de la dosis. En los pacientes que manifiestan ACS, considere reducir la dosis de opioides utilizando las mejores prácticas para la reducción gradual de los opioides [consulte Posología y administración (2.6)].

#### Acceso del paciente a naloxona para el tratamiento de emergencia de la sobredosis de opioides

Comente con el paciente y el cuidador la disponibilidad de naloxona para el tratamiento de emergencia de la sobredosis de opioides, y evalúe la posible necesidad de acceso a naloxona, tanto al iniciar como al renovar el tratamiento con XTAMPZA ER. Informe a los pacientes y cuidadores sobre las diversas formas de obtener naloxona según lo permitido por los requisitos o lineamientos estatales individuales de dispensación y prescripción de naloxona (p. ej., mediante receta, directamente de un farmacéutico o como parte de un programa comunitario). Se debe educar a los pacientes y cuidadores sobre cómo reconocer la depresión respiratoria y enfatizar la importancia de llamar al 911 o recibir ayuda médica de urgencia, incluso si se administra naloxona.

Considere la posibilidad de recetar naloxona en función de los factores de riesgo de sobredosis del paciente, como el uso concomitante de depresores del SNC, antecedentes de trastorno por uso de opioides o sobredosis previa de opioides. La presencia de factores de riesgo de sobredosis no debe impedir el tratamiento adecuado del dolor en un paciente determinado. Analice también la prescripción naloxona si en el hogar del paciente viven personas (incluidos niños) u otros contactos cercanos que no viven en el hogar en riesgo de ingestión o sobredosis accidentales. Si se receta naloxona, se debe capacitar a los pacientes y cuidadores sobre cómo tratar con naloxona [consulte Posología y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.1, 5.3), Sobredosis (10)].

#### 5.3 Riesgos del uso concomitante con benzodiacepinas u otros depresores del SNC

La sedación profunda, la depresión respiratoria, el coma y la muerte pueden ser el resultado del uso concomitante de XTAMPZA ER con benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluido el alcohol (p. ej., sedantes/hipnóticos no benzodiacepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides). Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de estos fármacos para su uso en pacientes para los que las opciones de tratamiento alternativas sean inadecuadas.

Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiacepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el fármaco en comparación con el uso de analgésicos opioides solos. Debido a sus propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros fármacos depresores del SNC con analgésicos opioides [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

Si se toma la decisión de recetar una benzodiacepina u otro depresor del SNC de forma concomitante con un analgésico opioide, recete las dosis eficaces más bajas y las duraciones mínimas de uso concomitante. En los pacientes que ya están recibiendo un analgésico opioide, recete una dosis inicial más baja de benzodiacepina u otros depresores del SNC que la indicada, en ausencia de un opioide y ajuste la dosis en función de la respuesta clínica. Si se inicia un analgésico opioide en un paciente que ya está tomando una benzodiacepina u otro depresor del SNC, recete una dosis inicial inferior del analgésico opioide y ajuste la dosis en función de la respuesta clínica. Informe a los pacientes y cuidadores de esta posible interacción, y adviéntales sobre los signos y síntomas de depresión respiratoria (incluida la sedación).

Si está justificado el uso concomitante, considere la prescripción de naloxona para el tratamiento de urgencia de la sobredosis por opioides [consulte Posología y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.2), Sobredosis (10)].

Asesore tanto a los pacientes como a los cuidadores, sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando XTAMPZA ER se utiliza con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluidos el alcohol y las drogas ilícitas). Indique a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de las benzodiacepinas u otros depresores del SNC. Examine a los pacientes para detectar el riesgo de trastornos por consumo de sustancias, incluido el abuso y el uso indebido de opioides, y adviéntales sobre el riesgo de sobredosis y muerte asociado al uso de depresores adicionales del SNC, incluidos el alcohol y las drogas ilícitas [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

#### 5.4 Síndrome Neonatal de Abstinencia de Opioides

El uso de XTAMPZA ER por un período prolongado durante el embarazo puede provocar abstinencia en el recién nacido. El síndrome neonatal de abstinencia de opioides, a diferencia del síndrome de abstinencia de opioides en adultos, puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y trata, y requiere tratamiento de acuerdo con los protocolos elaborados por expertos en neonatología. Observe a los recién nacidos para detectar signos del síndrome neonatal de abstinencia de opioides e instaure el tratamiento en consecuencia. Asesore a las mujeres embarazadas que utilizan opioides durante un período prolongado sobre el riesgo de síndrome neonatal de abstinencia de opioides y asegúrese de que se disponga del tratamiento adecuado [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

#### 5.5 Estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) de los analgésicos opioides

Para garantizar que los beneficios de los analgésicos opioides superen los riesgos de adicción, abuso y uso indebido, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha exigido una evaluación de riesgos y

una estrategia de mitigación (REMS) para estos productos. Según los requisitos de las REMS, las empresas farmacéuticas con productos analgésicos opioides aprobados deben poner a disposición de los profesionales sanitarios programas educativos en cumplimiento con las REMS. Se recomienda encarecidamente a los profesionales sanitarios que hagan todo lo siguiente:

- Completar un **programa educativo en cumplimiento con las REMS** ofrecido por un proveedor acreditado de educación continua (CE) u otro programa de educación que incluya todos los elementos del Proyecto de Educación de la FDA para Proveedores de Atención Médica Implicados en el Tratamiento o el Apoyo de los Pacientes con Dolor.
- Comentar el uso seguro, los riesgos serios y la conservación y eliminación adecuadas de los analgésicos opioides con los pacientes o sus cuidadores cada vez que se receten estos medicamentos. La Guía de asesoramiento para pacientes (PCG) se puede obtener en este enlace: [www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSPCG](http://www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSPCG).
- Hacer hincapié, con los pacientes y sus cuidadores, en la importancia de leer la Guía del Medicamento que recibirán de su farmacéutico cada vez que se les dispense un analgésico opioide.
- Considerar el uso de otras herramientas para mejorar la seguridad del paciente, del núcleo familiar y de la comunidad, como acuerdos entre el paciente y el médico que receta que refuerzen las responsabilidades del paciente y del médico que receta.

Para obtener más información sobre las REMS de los analgésicos opioides y para obtener una lista de la educación médica continua/educación continua (CME/CE) acreditada en REMS, llame al 1-800-503-0784 o inicie sesión en [www.opioidanalgesicscrems.com](http://www.opioidanalgesicscrems.com). El Proyecto de la FDA puede encontrarse en [www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSBlueprint](http://www.fda.gov/OpioidAnalgesicREMSBlueprint).

#### 5.6 Riesgos del uso concomitante o de la interrupción de los inhibidores inducторes del citocromo P450 3A4

El uso concomitante de XTAMPZA ER con un inhibidor de CYP3A4, como los antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina), los antimicóticos azoles (p. ej., ketoconazol) y los inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir), puede aumentar las concentraciones plasmáticas de oxicodeona y prolongar las reacciones adversas a los opioides, lo que puede causar depresión respiratoria potencialmente mortal [consulte Advertencias y precauciones (5.2)], especialmente cuando se añade un inhibidor después de alcanzar una dosis estable de XTAMPZA ER. De forma similar, la interrupción de un inductor de CYP3A4, como rifampina, carbamazepina y fenitoína, en pacientes tratados con XTAMPZA ER puede aumentar las concentraciones plasmáticas de oxicodeona y prolongar las reacciones adversas a los opioides. Cuando se utilice XTAMPZA ER con inhibidores de CYP3A4 o se interrumpe la administración de inductores de CYP3A4 en pacientes tratados con XTAMPZA ER, evalúe a los pacientes a intervalos frecuentes y considere la reducción de la dosis de XTAMPZA ER hasta que se logren efectos estables del fármaco [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

El uso concomitante de XTAMPZA ER con inductores de CYP3A4 o la interrupción de un inhibidor de CYP3A4 podría disminuir las concentraciones plasmáticas de oxicodeona, disminuir la eficacia de los opioides o, posiblemente, provocar un síndrome de abstinencia en un paciente que había desarrollado dependencia física a la oxicodeona. Cuando use XTAMPZA ER con inductores de CYP3A4 o interrumpta la administración de inhibidores de CYP3A4, evalúe a los pacientes a intervalos frecuentes y considere aumentar la dosis de opioides si es necesario para mantener una analgesia adecuada o si se producen síntomas de abstinencia de opioides [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

#### 5.7 Alodinia y hiperalgesia inducida por opioides

La hiperalgesia inducida por opioides (HIO) se produce cuando un analgésico opioide provoca parádicamente un aumento del dolor o un aumento de la sensibilidad al dolor. Esta afección difiere de la tolerancia, que es la necesidad de aumentar las dosis de opioides para mantener un efecto definido [consulte Dependencia (9.3)]. Los síntomas de la HIO incluyen (entre otros) aumento de los niveles de dolor al incrementarse la dosis de opioides, disminución de los niveles de dolor al reducirse la dosis de opioides, o dolor por estímulos normalmente no dolorosos (alodinia). Estos síntomas pueden sugerir HIO solo si no hay evidencia de progresión subyacente de la enfermedad, tolerancia a opioides, abstinencia de opioides o comportamiento adictivo.

Se han notificado casos de HIO, tanto con el uso a corto plazo como a largo plazo de analgésicos opioides. Aunque el mecanismo de la HIO no se comprende por completo, se han implicado varias vías bioquímicas. La bibliografía médica sugiere una sólida plausibilidad biológica entre los analgésicos opioides, la HIO y la alodinia. Si se sospecha que un paciente presenta HIO, considere reducir cuidadosamente la dosis del analgésico opioide actual o la rotación de opioides (cambiar de forma segura al paciente a una clase de opioides diferente) [consulte Posología y administración (2.6), Advertencias y precauciones (5.14)].

#### 5.8 Riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados

Está contraindicado el uso de XTAMPZA ER en pacientes con asma bronquial aguda o grave en un entorno no controlado, o en ausencia de equipos de reanimación.

**Pacientes con enfermedad pulmonar crónica:** Los pacientes tratados con XTAMPZA ER que presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y aquellos con una reserva respiratoria sustancialmente reducida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente tienen un mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio, incluida la apnea, incluso con las dosis recomendadas de XTAMPZA ER [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

**Pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados:** Es más probable que se produzca depresión respiratoria potencialmente mortal en los pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados, ya que pueden tener una farmacocinética alterada o una depuración alterada en comparación con los pacientes más jóvenes y más sanos.

Evalué regularmente a los pacientes, especialmente cuando se inicia y se ajusta la dosis de XTAMPZA ER y cuando XTAMPZA ER se administra de forma concomitante con otros fármacos que deprimen la respiración [consulte Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)]. De forma alternativa, considere el uso de analgésicos no opioides

en estos pacientes. Use un analgésico alternativo para pacientes que requieran una dosis de XTAMPZA ER inferior a 9 mg.

### 5.9 Insuficiencia suprarrenal

Se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, con más frecuencia después de más de un mes de uso. Las manifestaciones de insuficiencia suprarrenal pueden incluir síntomas y signos no específicos, como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, confirme el diagnóstico con pruebas diagnósticas lo antes posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, trate con dosis sustitutivas fisiológicas de corticosteroides. Retire el opioide al paciente para permitir que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con los corticosteroides hasta que se recupere la función suprarrenal. Se pueden probar otros opioides, ya que en algunos casos se notificó el uso de un opioide diferente sin recidiva de la insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opioide en particular como más probablemente asociado a insuficiencia suprarrenal.

### 5.10 Hipotensión grave

XTAMPZA ER puede causar hipotensión grave, incluidos hipotensión ortostática y síncope en pacientes deambulantes. Existe un mayor riesgo en pacientes cuya capacidad para mantener la presión arterial ya se ha visto comprometida por una volemia reducida o la administración concomitante de determinados fármacos depresores del SNC (p. ej., fenotiazinas o anestésicos generales) [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)]. Evalúe regularmente a estos pacientes para detectar signos de hipotensión después de iniciar o ajustar la dosis de XTAMPZA ER. En los pacientes con choque circulatorio, XTAMPZA ER puede causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Evite el uso de XTAMPZA ER en pacientes con choque circulatorio.

### 5.11 Riesgos del uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, traumatismo de cráneo o deterioro de la conciencia

En pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> (p. ej., aquellos con indicios de aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales), XTAMPZA ER puede reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO<sub>2</sub> resultante puede aumentar aún más la presión intracraneal. Se debe monitorear a dichos pacientes para detectar signos de sedación y depresión respiratoria, especialmente cuando se inicie el tratamiento con XTAMPZA ER.

Los opioides también pueden ocultar la evolución clínica en un paciente con un traumatismo de cráneo. Evitar el uso de XTAMPZA ER en pacientes con deterioro de la conciencia o coma.

### 5.12 Riesgos de uso en pacientes con afecciones gastrointestinales

XTAMPZA ER está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal, incluido el ileo paralítico.

La oxicodeona en XTAMPZA ER puede causar espasmos del esfínter de Oddi. Los opioides pueden provocar aumentos de la amilasa sérica. Evalúe regularmente a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda, para detectar el empeoramiento de los síntomas.

### 5.13 Aumento del riesgo de crisis epilépticas en pacientes con trastornos convulsivos

La oxicodeona en XTAMPZA ER puede aumentar la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes con trastornos convulsivos y puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas en otros entornos clínicos asociadas a las crisis epilépticas. Evalúe regularmente a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para detectar el empeoramiento del control de las crisis epilépticas durante el tratamiento con XTAMPZA ER.

### 5.14 Retiro

No interrumpa abruptamente XTAMPZA ER en pacientes que puedan depender físicamente de los opioides. Al interrumpir XTAMPZA ER en un paciente físicamente dependiente, reduzca gradualmente la dosis. La disminución rápida de la oxicodeona en un paciente físicamente dependiente de opioides puede provocar síndrome de abstinencia y la reaparición del dolor [consulte *Posología y administración* (2.6), *Abuso y dependencia del fármaco* (9.3)].

Además, evite el uso de mezclas de agonistas/antagonistas (p. ej., pentazocina, nalbufina y butorfanol) o analgésicos agonistas parciales (p. ej., buprenorfina) en pacientes que han recibido o están recibiendo un tratamiento con un analgésico agonista opioide completo, incluido XTAMPZA ER. En estos pacientes, las mezclas de agonistas/antagonistas y los agonistas parciales pueden reducir el efecto analgésico o pueden desencadenar síntomas de abstinencia [consulte *Posología y administración* (2.6), *Interacciones farmacológicas* (7)].

### 5.15 Riesgos de conducir y operar maquinaria

XTAMPZA ER puede afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria. Advierta a los pacientes que no deben conducir ni utilizar maquinaria peligrosa, a menos que toleren los efectos de XTAMPZA ER y sepan cómo reaccionarán al medicamento.

### 5.16 Monitoreo de laboratorio

No todos los análisis de drogas en orina para "opioides" u "opiáceos" detectan la oxicodeona de forma fiable, especialmente aquellos diseñados para su uso en el consultorio. Además, muchos laboratorios informarán concentraciones de fármacos en orina por debajo de un valor de "corte" especificado como "negativo". Por lo tanto, si las pruebas de oxicodeona en orina se consideran en el tratamiento clínico de un paciente individual, asegúrese de que la sensibilidad y la especificidad del análisis sean adecuadas, y considere las limitaciones de las pruebas utilizadas al interpretar los resultados.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Adicción, abuso y uso indebido [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Depresión respiratoria potencialmente mortal [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Interacciones con benzodiacepinas u otros depresores del SNC [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Síndrome Neonatal de Abstinencia de Opioides [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Hiperalgesia inducida por opioides y alodinia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- Insuficiencia suprarrenal [consulte *Advertencias y precauciones* (5.9)]
- Hipotensión grave [consulte *Advertencias y precauciones* (5.10)]
- Reacciones adversas gastrointestinales [consulte *Advertencias y precauciones* (5.12)]
- Convulsiones [consulte *Advertencias y precauciones* (5.13)]
- Retiro [consulte *Advertencias y precauciones* (5.14)]

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de XTAMPZA ER se evaluó en un ensayo clínico de fase III, de retiro aleatorizado y doble ciego en el que participaron 740 pacientes con dolor lumbar crónico de moderado a intenso. En la fase de mantenimiento doble ciego, se aleatorizó a 389 pacientes y se asignó a 193 pacientes al grupo de tratamiento con XTAMPZA ER.

Los eventos adversos (EA) más frecuentes (>5 %) notificados por los pacientes en el ensayo clínico de fase III durante la fase de ajuste posológico fueron náuseas (16.6 %), cefalea (13.9 %), estreñimiento (13.0 %), somnolencia (8.8 %), prurito (7.4 %), vómitos (6.4 %) y mareos (5.7 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (>5 %) notificadas por los pacientes en el ensayo clínico de fase III en el que se comparó XTAMPZA ER con placebo se muestran en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Reacciones adversas frecuentes (>5 %)

	Ajuste posológico	Mantenimiento	
Reacción adversa	XTAMPZA ER (n = 740) (%)	XTAMPZA ER (n = 193) (%)	Placebo (n = 196) (%)
Náuseas	16.6	10.9	4.6
Cefalea	13.9	6.2	11.7
Estreñimiento	13.0	5.2	0.5
Somnolencia	8.8	<1	<1
Prurito	7.4	2.6	1.5
Vómitos	6.4	4.1	1.5
Mareos	5.7	1.6	0

En el ensayo clínico en fase III, se notificaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con XTAMPZA ER con incidencias del 1 % al 5 %:

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, diarrea, enfermedad por refluo gastroesofágico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos, síndrome de abstinencia, fatiga, irritabilidad, edema, pirexia

Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos: excoriación

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, hiperglucemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia

Trastornos del sistema nervioso: migraña, temblor

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, síndrome de abstinencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, dolor orofaríngeo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis, erupción cutánea

Trastornos vasculares: sofocos, hipertensión

En el ensayo clínico en fase III, se notificaron las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en pacientes tratados con XTAMPZA ER con incidencias **inferiores al 1 % de los pacientes**.

Investigaciones: aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de la frecuencia cardiaca

Trastornos del sistema nervioso: letargo, deterioro de la memoria, sueño de mala calidad

Trastornos psiquiátricos: sueños anómalos, estado de ánimo eufórico, inquietud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sudores nocturnos

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de oxicodeona. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Síndrome serotoninérgico:** se han notificado casos de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, durante el uso concomitante de opioides con fármacos serotoninérgicos.

**Insuficiencia suprarrenal:** se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, con más frecuencia después de más de un mes de uso.

**Anafilaxia:** se ha notificado anafilaxia con los ingredientes de XTAMPZA ER. **Deficiencia de andrógenos:** se han producido casos de deficiencia de andrógenos con el uso de opioides durante un período prolongado [consulte *Farmacología clínica* (12.2)].

**Hiperalgesia y alodinia:** se han notificado casos de hiperalgesia y alodinia con el tratamiento con opioides de cualquier duración [consulte *Advertencias y precauciones* (5.7)].

**Hipoglucemia:** se han notificado casos de hipoglucemia en pacientes que tomaban opioides. La mayoría de los informes se realizaron en pacientes con al menos un factor de riesgo predisponente (p. ej., diabetes).

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En la Tabla 2 se incluyen las interacciones farmacológicas clínicamente significativas con XTAMPZA ER.

**Tabla 2: Interacciones farmacológicas clínicamente significativas con XTAMPZA ER**

<b>Inhibidores de CYP3A4 y CYP2D6</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	El uso concomitante de XTAMPZA ER e inhibidores de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de oxicodeona y derivar en un aumento o prolongación de los efectos de los opioides. Estos efectos podrían ser más pronunciados con el uso concomitante de XTAMPZA ER e inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4, especialmente cuando se añade un inhibidor después de lograr una dosis estable de XTAMPZA ER [consulte <i>Advertencias y precauciones</i> (5.6)].
	Después de interrumpir la administración de un inhibidor de CYP3A4, a medida que los efectos del inhibidor disminuyen, la concentración plasmática de oxicodeona disminuirá [consulte <i>Farmacología clínica</i> (12.3)], lo que provoca una menor eficacia de los opioides o un síndrome de abstinencia en los pacientes que habían desarrollado dependencia física a la oxicodeona.
<b>Intervención:</b>	Si es necesario el uso concomitante, considere la reducción de la dosis de XTAMPZA ER hasta que se logren efectos estables del fármaco. Evalúe a los pacientes en intervalos frecuentes para detectar depresión respiratoria y sedación.
	Si se interrumpe la administración de un inhibidor de CYP3A4, considere aumentar la dosis de XTAMPZA ER hasta que se logren efectos estables del fármaco. Evalúe al paciente para detectar los signos de abstinencia de opioides.
<b>Ejemplos:</b>	Antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina), antimicóticos azoles (p. ej., ketoconazol), inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir)
<b>Inductores de CYP3A4</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	El uso concomitante de XTAMPZA ER y de los inductores de CYP3A4 puede disminuir la concentración plasmática de oxicodeona [consulte <i>Farmacología clínica</i> (12.3)], lo que da lugar a una menor eficacia o al inicio de un síndrome de abstinencia en pacientes que han desarrollado dependencia física a la oxicodeona [consulte <i>Advertencias y precauciones</i> (5.6)].
	Después de interrumpir un inductor de CYP3A4, a medida que los efectos del inductor disminuyan, la concentración plasmática de oxicodeona aumentará [consulte <i>Farmacología clínica</i> (12.3)], lo que podría aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas y podría causar depresión respiratoria seria.
<b>Intervención:</b>	Si es necesario el uso concomitante, considere el aumento de la dosis de XTAMPZA ER hasta que se logren efectos estables del fármaco [consulte <i>Posología y administración</i> (2.5)]. Evalúe a los pacientes para detectar signos de abstinencia de opioides. Si se interrumpe la administración de un inductor de CYP3A4, considere la posibilidad de reducir la dosis de XTAMPZA ER y evalúe a los pacientes con intervalos frecuentes para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.
<b>Ejemplos:</b>	Rifampina, carbamazepina, fenitoína
<b>Benzodiacepinas y otros depresores del sistema nervioso central (SNC)</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluido el alcohol, aumenta el riesgo de depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte [consulte <i>Advertencias y precauciones</i> (5.3)].

<b>Intervención:</b>	Reserve la prescripción concomitante de estos fármacos para su uso en pacientes para los que las opciones de tratamiento alternativas sean inadecuadas. Límite las dosis y duraciones al mínimo necesario. Informe a los pacientes y cuidadores de esta posible interacción y enséñele los signos y síntomas de depresión respiratoria (incluida la sedación). Si está justificado el uso concomitante, considere la prescripción de naloxona para el tratamiento de urgencia de la sobredosis por opioides [consulte <i>Posología y administración</i> (2.2), <i>Advertencias y precauciones</i> (5.1, 5.2, 5.3)].
<b>Ejemplos:</b>	Benzodiacepinas y otros sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides, alcohol
<b>Fármacos serotoninérgicos</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	El uso concomitante de los opioides con otros fármacos que afectan el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos ha dado lugar al síndrome serotoninérgico.
<b>Intervención:</b>	Si el uso concomitante está justificado, evalúe con frecuencia al paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Interrumpa XTAMPZA ER si se sospecha que existe un síndrome serotoninérgico.
<b>Ejemplos:</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT3, fármacos que afectan el sistema de neurotransmisores de serotonina (p. ej., mirtazapina, trazodona, tramadol), ciertos relajantes musculares (p. ej., ciclobenzaprina, metaxalone), inhibidores de la monoaminooxidasa (aquellos destinados a tratar trastornos psiquiátricos y otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso)
<b>Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	Las interacciones de los IMAO con opioides pueden manifestarse como síndrome serotoninérgico o toxicidad de opioides (p. ej., depresión respiratoria, coma) [consulte <i>Advertencias y precauciones</i> (5.2)].
<b>Intervención:</b>	No se recomienda el uso de XTAMPZA ER en pacientes que toman IMAO o en los 14 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento.
<b>Ejemplos:</b>	fenelzina, trancilcipromina, linezolid
<b>Analgésicos opioides agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	Puede reducir el efecto analgésico de XTAMPZA ER o precipitar los síntomas de abstinencia.
<b>Intervención:</b>	Evite el uso concomitante.
<b>Ejemplos:</b>	Butorfanol, nalbufina, pentazocina, buprenorfina
<b>Relajantes musculares</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	La oxicodeona puede potenciar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares esqueléticos y producir un mayor grado de depresión respiratoria.
<b>Intervención:</b>	Dado que la depresión respiratoria puede ser mayor de lo esperado, disminuya la dosis de XTAMPZA ER o el relajante muscular según sea necesario. Debido al riesgo de depresión respiratoria con el uso concomitante de relajantes del músculo esquelético y opioides, considere la prescripción de naloxona para el tratamiento de urgencia de sobredosis por opioides [consulte <i>Posología y administración</i> (2.2), <i>Advertencias y precauciones</i> (5.2, 5.3)].
<b>Diuréticos</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	Los opioides pueden reducir la eficacia de los diuréticos induciendo la liberación de hormona antidiurética.
<b>Intervención:</b>	Evalúe a los pacientes para detectar signos de diuresis disminuida o efectos sobre la presión arterial, y aumente la dosis del diurético en caso necesario
<b>Fármacos anticolinérgicos</b>	
<b>Efecto clínico:</b>	El uso concomitante de los fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria o estreñimiento grave, lo que puede dar lugar a ileo paralítico.
<b>Intervención:</b>	Evalúe a los pacientes para detectar signos de retención urinaria o reducción de la motilidad gástrica cuando XTAMPZA ER se utiliza de forma concomitante con fármacos anticolinérgicos.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo:

#### Resumen de riesgos

El uso de analgésicos opioides por un período prolongado durante el embarazo puede causar síndrome neonatal de abstinencia de opioides [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]. No hay datos disponibles con XTAMPZA ER en mujeres embarazadas para informar de un riesgo asociado al fármaco de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo. En estudios de reproducción en animales, no hubo toxicidad embriofetal cuando se administró clorhidrato de oxicodeona por vía oral a ratas y conejos, durante el período de organogénesis, en dosis de 1.3 a 40 veces la dosis en humanos adultos de 60 mg/día, respectivamente. En un estudio de toxicidad prenatal y posnatal, cuando se administró oxicodeona por vía oral a ratas, se observó una disminución transitoria del peso corporal de las crías durante la lactancia y las primeras etapas del período posterior al destete con la dosis equivalente a una dosis de 160 mg/día en adultos. En varios estudios publicados, el tratamiento de ratas preñadas con clorhidrato de oxicodeona en dosis clínicamente pertinentes e inferiores tuvo efectos neuroconductuales en la descendencia [consulte *Datos*]. En función de los datos en animales, se debe asesorar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de anomalía congénita, pérdida u otro desenlace adverso. En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de anomalías congénitas importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

#### Consideraciones clínicas.

##### Reacciones adversas fetales/neonatales

El uso de analgésicos opioides por un período prolongado durante el embarazo, con fines médicos o no médicos, puede dar lugar a dependencia física en el recién nacido y al síndrome neonatal de abstinencia de opioides poco después del nacimiento.

El síndrome neonatal de abstinencia de opioides se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anómalo, llanto agudo, temblor, vómitos, diarrea y falta de aumento de peso. El inicio, la duración del uso y la gravedad del síndrome neonatal de abstinencia de opioides pueden variar en función del uso de opioides específicos, la duración del uso, el momento y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del fármaco por parte del recién nacido. Observe a los recién nacidos para detectar síntomas de síndrome neonatal de abstinencia de opioides y trátelos en consecuencia [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

#### Trabajo de parto o parto

Los opioides atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos en los recién nacidos. Se debe disponer de un antagonista de opioides, como naloxona, para la neutralización de la depresión respiratoria inducida por opioides en el recién nacido.

No se recomienda el uso de XTAMPZA ER en mujeres embarazadas durante el trabajo de parto ni inmediatamente antes, cuando sea más adecuado el uso de otras técnicas analgésicas. Los analgésicos opioides, incluido XTAMPZA ER, pueden prolongar el trabajo de parto mediante mecanismos que reducen temporalmente la fuerza, la duración y la frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto no es coherente y puede verse compensado por un aumento de la tasa de dilatación cervical, que tiende a acortar el trabajo de parto. Se debe monitorear a los recién nacidos expuestos a analgésicos opioides durante el trabajo de parto para detectar signos de sedación excesiva y depresión respiratoria.

#### Datos

##### Datos en animales

Los estudios con dosis orales de clorhidrato de oxicodeona en ratas de hasta 8 mg/kg/día y conejos de hasta 125 mg/kg/día, equivalentes a 1.3 y 40 veces una dosis humana para adultos de 160 mg/día, respectivamente en mg/m<sup>2</sup>, no revelaron evidencia de daño al feto debido a la oxicodeona. En un estudio de toxicidad prenatal y posnatal, ratas hembras recibieron oxicodeona durante la gestación y la lactancia. No hubo efectos relacionados con el fármaco sobre el desempeño reproductivo en estas hembras ni ningún efecto sobre el desarrollo o la reproducción a largo plazo en las crías nacidas de estas ratas. Se observó una disminución del peso corporal durante la lactancia y en las primeras fases posteriores al destete en crías cuyas madres recibieron la dosis más alta utilizada (6 mg/kg/día, equivalente a una dosis humana para adultos de 160 mg/día, en mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, el peso corporal de estas crías se recuperó. En estudios publicados, se ha informado que la descendencia de ratas preñadas a las que se administró clorhidrato de oxicodeona durante la gestación exhibe efectos neuroconductuales, incluidas respuestas de estrés alteradas y un aumento del comportamiento similar a la ansiedad (2 mg/kg/día i.v. desde el día 8 de la gestación hasta el día 21 y los días 1, 3 y 5 posnatales; 0.3 veces una dosis oral en humanos adultos de 60 mg/día sobre una base de mg/m<sup>2</sup>) y una capacidad alterada de aprendizaje y memoria (15 mg/kg/día por vía oral desde la reproducción hasta el parto; 2.4 veces una dosis oral en humanos de 60 mg/día en mg/m<sup>2</sup> en adultos).

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

La oxicodeona está presente en la leche materna. Los estudios de lactancia publicados informan concentraciones variables de oxicodeona en la leche materna con la administración de oxicodeona de liberación inmediata a madres lactantes en las primeras etapas del período posparto. Los estudios de lactancia no evalúan las posibles reacciones adversas en los bebés lactantes. No se han realizado estudios de lactancia con oxicodeona de liberación prolongada, incluido XTAMPZA ER, y no se dispone de información sobre los efectos del fármaco en el bebé lactante ni sobre los efectos del fármaco en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas serias, como sedación excesiva y depresión respiratoria en un bebé lactante, indique

a las pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con XTAMPZA ER.

#### Consideraciones clínicas

Se debe monitorear a los lactantes expuestos a XTAMPZA ER a través de la leche materna para detectar un exceso de sedación y depresión respiratoria. Pueden producirse síntomas de abstinencia en lactantes cuando se interrumpe la administración materna de un analgésico opioide o cuando se interrumpe la lactancia.

### 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

#### Infertilidad

El uso de opioides durante un período prolongado puede provocar una reducción de la fertilidad en mujeres y hombres con capacidad de procrear. Se desconoce si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles [consulte *Reacciones adversas (6.2), Farmacología clínica (12.2), Toxicología preclínica (13.1)*].

### 8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de XTAMPZA ER en pacientes pediátricos menores de 18 años.

### 8.5 Uso geriátrico

En estudios farmacocinéticos controlados en sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años), la depuración de la oxicodeona se redujo ligeramente. En comparación con los adultos jóvenes, las concentraciones plasmáticas de oxicodeona aumentaron aproximadamente un 15 % [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Del número total de sujetos que ingresaron en la fase de ajuste posológico del estudio de fase 3 para XTAMPZA ER (740), 88 (12 %) tenían 65 años o más. En este ensayo clínico con inicio adecuado del tratamiento y ajuste posológico, no se observaron reacciones adversas perjudiciales ni inesperadas en los pacientes de edad avanzada que recibieron XTAMPZA ER. Por lo tanto, las dosis habituales y los intervalos de administración pueden ser adecuados para los pacientes de edad avanzada. Sea precavido al seleccionar una dosis para un paciente de edad avanzada, normalmente a partir del extremo inferior del intervalo posológico, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, enfermedad concomitante, y uso de otro tratamiento farmacológico.

La depresión respiratoria es el principal riesgo en los pacientes de edad avanzada tratados con opioides y se ha producido después de administrar grandes dosis iniciales a los pacientes que no toleraban los opioides o cuando se administraron opioides de forma conjunta con otros fármacos que deprimen la respiración. Ajuste la dosis de XTAMPZA ER lentamente en pacientes geriátricos y reevalúe con frecuencia al paciente en busca de signos del sistema nervioso central y depresión respiratoria [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*].

### 8.6 Deficiencia hepática

Un estudio en pacientes con deficiencia hepática demostró mayores concentraciones plasmáticas de oxicodeona que las observadas con dosis equivalentes en personas con función hepática normal. Se puede esperar un efecto similar en las concentraciones plasmáticas de oxicodeona en pacientes con deficiencia hepática que toman XTAMPZA ER. Por lo tanto, en el contexto de la deficiencia hepática, inicie la administración de la dosis a los pacientes con 1/3 a 1/2 de la dosis inicial habitual, seguida de un cuidadoso ajuste posológico. Se recomienda el uso de analgésicos alternativos para los pacientes que requieren una dosis de XTAMPZA ER inferior a 9 mg [consulte *Posología y administración (2.4), Farmacología clínica (12.3)*].

### 8.7 Deficiencia renal

En pacientes con deficiencia renal, como lo demuestra la disminución de la depuración de creatinina (<60 ml/min), las concentraciones de oxicodeona en plasma son aproximadamente un 50 % más altas que en sujetos con función renal normal. Siga un enfoque conservador para el inicio de la dosis y ajuste según la situación clínica. Se recomienda el uso de analgésicos alternativos para los pacientes que requieren una dosis de XTAMPZA ER inferior a 9 mg [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

### 8.8 Diferencias entre los sexos

En estudios farmacocinéticos con XTAMPZA ER, las mujeres sanas demuestran hasta un 20 % más de exposiciones plasmáticas a oxicodeona que los hombres, incluso después de considerar las diferencias en el peso corporal o el IMC. La pertinencia clínica de una diferencia de esta magnitud es baja para un fármaco previsto para uso crónico en dosis individualizadas. En el ensayo clínico de fase III hubo una mayor frecuencia de eventos adversos típicos por opioides en las mujeres que en los hombres; no se detectó diferencia entre hombres y mujeres para la eficacia.

## 9 ABUSO Y DEPENDENCIA DEL FÁRMACO

### 9.1 Sustancia controlada

XTAMPZA ER contiene oxicodeona, una sustancia controlada incluida en la clasificación II (Schedule II).

### 9.2 Abuso

XTAMPZA ER contiene oxicodeona, una sustancia con alto potencial de uso indebido y abuso, que puede conducir al desarrollo de trastorno por consumo de sustancias, incluida la adicción [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

El uso indebido es el uso intencionado, con fines terapéuticos, de un fármaco por parte de una persona de forma distinta de la recetada por un profesional sanitario o para la que no se ha recetado. El abuso es el uso intencionado y no terapéutico de un fármaco, incluso por una vez, para sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables.

La toxicomanía es un grupo de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden incluir un fuerte deseo de tomar el fármaco, dificultades para controlar el consumo del fármaco (p. ej.,

continuar el consumo del fármaco a pesar de las consecuencias perjudiciales, dando mayor prioridad al consumo del fármaco que a otras actividades y obligaciones) y una posible tolerancia o dependencia física. El uso indebido y abuso de XTAMPZA ER aumenta el riesgo de sobredosis, lo que puede provocar depresión respiratoria y del sistema nervioso central, hipotensión, convulsiones y muerte.

El riesgo aumenta con el abuso simultáneo de XTAMPZA ER y alcohol u otros depresores del SNC. En algunas personas, el abuso de los opioides y la adicción a estos pueden no ir acompañados de tolerancia concomitante y de síntomas de dependencia física. Además, puede producirse abuso de opioides en ausencia de adicción.

Todos los pacientes tratados con opioides requieren una reevaluación cuidadosa y frecuente de los signos de uso indebido, abuso y adicción, ya que el uso de analgésicos opioides conlleva el riesgo de adicción incluso si se utilizan de forma adecuada desde un punto de vista médico. Los pacientes con alto riesgo de abuso de XTAMPZA ER incluyen a aquellos con antecedentes de uso prolongado de cualquier opioide, incluidos productos que contienen buprenorfina, aquellos con antecedentes de abuso de drogas ilícitas o alcohol, o aquellos que toman XTAMPZA ER en combinación con otras drogas de consumo abusivo.

La conducta "de búsqueda de drogas" es muy frecuente en personas con trastornos por consumo de sustancias. Las tácticas de búsqueda de fármacos incluyen llamadas a emergencia o visitas cerca del final del horario de oficina, la negativa a someterse a un examen, prueba o derivación adecuadas, la "pérdida" repetida de las recetas, la alteración de las recetas y la reticencia a proporcionar historias clínicas previas o información de contacto para otros profesionales sanitarios a cargo del tratamiento. El "peregrinaje médico" (visitas a varios médicos que recetan para obtener recetas adicionales) es frecuente entre las personas que abusan de las drogas y las personas con trastorno de consumo de sustancias. La preocupación por lograr un alivio adecuado del dolor puede ser una conducta adecuada en un paciente con un control inadecuado del dolor.

XTAMPZA ER, al igual que otros opioides, puede desviarse para uso no médico a canales de distribución ilícitos. Se recomienda encarecidamente mantener un registro cuidadoso de la información de prescripción, incluidas las solicitudes de cantidad, frecuencia y renovación, según lo requerido por las leyes estatales y federales.

La evaluación adecuada del paciente, las prácticas de prescripción adecuadas, la reevaluación regular del tratamiento y la dispensación y almacenamiento adecuados son medidas correctas que ayudan a limitar el abuso de los opioides.

#### Riesgos específicos de abuso de XTAMPZA ER

El abuso de XTAMPZA ER supone un riesgo de sobredosis y muerte. El riesgo aumenta con el uso concomitante de XTAMPZA ER con alcohol u otros depresores del SNC [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1, 5.3), *Interacciones farmacológicas* (7)].

XTAMPZA ER está aprobado únicamente para uso oral.

El abuso de drogas ilícitas por vía parenteral suele asociarse a la transmisión de enfermedades infecciosas como la hepatitis y el VIH.

#### Estudios de disuisión del abuso

Las cápsulas de XTAMPZA ER contienen microesferas formuladas con ingredientes inactivos destinados a hacer que la formulación sea más difícil de manipular para un uso indebido y abuso.

#### Pruebas *in vitro*

Se realizaron estudios de manipulación física y química *in vitro* para evaluar la eficacia de diferentes métodos para superar la formulación de liberación prolongada.

Los resultados respaldan que, en relación con los comprimidos de oxicodona de liberación inmediata, XTAMPZA ER es menos susceptible a los efectos de la molienda, la trituración y la extracción utilizando una variedad de herramientas y disolventes.

XTAMPZA ER resistió los intentos de pasar el contenido de la cápsula fundida o las microesferas suspendidas en agua a través de una aguja hipodérmica.

#### Estudios farmacocinéticos

El perfil farmacocinético del contenido de las cápsulas de XTAMPZA ER manipuladas (36 mg; [equivalente a 40 mg de clorhidrato de oxicodona]) se caracterizó tras la administración oral (tres estudios) e intranasal (dos estudios). Los estudios se realizaron con un diseño aleatorizado y cruzado. En los estudios que evaluaron la manipulación mediante trituración, se aplicó el método de trituración más eficaz identificado en estudios *in vitro* anteriores a los productos.

#### Estudios farmacocinéticos orales, XTAMPZA ER manipulado e intacto

El efecto de dos tipos de manipulación del producto (trituración y masticación) en la farmacocinética de XTAMPZA ER se midió en tres estudios.

En un estudio farmacocinético oral, el contenido de la cápsula de XTAMPZA ER se trituró o masticó antes de la administración oral a voluntarios sanos con bloqueo de naltrexona. Los dos comparadores de este estudio fueron cápsulas de XTAMPZA ER intactas y una solución de oxicodona de liberación inmediata en una dosis equivalente.

En dos estudios farmacocinéticos orales, el contenido de la cápsula de XTAMPZA ER se trituró antes de la administración oral a voluntarios sanos con bloqueo de naltrexona. Los comparadores en estos estudios incluyeron cápsulas intactas de XTAMPZA ER, comprimidos de liberación prolongada intactos y triturados de OXYCONTIN (clorhidrato de oxicodona) reformulados en una dosis equivalente, y comprimidos de oxicodona de liberación inmediata triturados en una dosis equivalente.

Los datos mostrados en la Tabla 3 ilustran los hallazgos de los estudios farmacocinéticos orales (los datos fueron similares para los dos estudios farmacocinéticos orales en los que se comparó XTAMPZA ER con OXYCONTIN). En conjunto, los datos demostraron que triturar o masticar XTAMPZA ER antes de la administración no aumentaba la concentración plasmática máxima observada ( $C_{\text{max}}$ ) ni exposición total ( $\text{ABC}_{0-\text{INF}}$ ) en relación con la administración del producto intacto con alimentos. En relación con los comprimidos de liberación inmediata de oxicodona y los comprimidos de liberación prolongada triturados y reformulados de OXYCONTIN (clorhidrato de oxicodona), la  $C_{\text{max}}$  para todos

los tratamientos con XTAMPZA ER fue más baja y el  $T_{\text{máx}}$  más prolongado, de acuerdo con un perfil de liberación prolongada.

**Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de oxicodona, administración de formas posológicas manipuladas e intactas (36 mg de XTAMPZA ER o equivalente)**

	$C_{\text{máx.}}$ (ng/ml)	$T_{\text{máx.}}$ (h)	$\text{ABC}_{0-\text{INF}}$ (h•ng/ml)
<b>Tratamiento</b>	<b>Estudio de farmacocinética oral 1</b>		
Cápsulas intactas de XTAMPZA ER (con alimentos)	62.3 (13.0)	4.0 (1.5-6)	561 (124)
Contenido de la cápsula de XTAMPZA ER triturada (con alimentos)	57.6 (12.6)	4.5 (2.5-6)	553 (134)
Contenido de la cápsula de XTAMPZA ER masticada (con alimentos)	55.6 (10.9)	4.5 (2.5-8)	559 (113)
Solución de oxicodona de liberación inmediata (en ayunas)	115 (27.3)	0.75 (0.5-2)	489 (80.2)
<b>Estudio de farmacocinética oral 2</b>			
Cápsulas intactas de XTAMPZA ER (con alimentos)	67.5 (17.6)	3.5 (1.25-6.0)	581 (138)
Contenido de la cápsula de XTAMPZA ER triturada (con alimentos)	62.9 (12.6)	4.0 (2.0-7.0)	597 (149)
Comprimidos de liberación prolongada de OXYCONTIN (clorhidrato de oxicodona) reformulados intactos (con alimentos)	64.9 (13.8)	5.0 (2.0-10.0)	611 (145)
Comprimidos de liberación prolongada de OXYCONTIN (clorhidrato de oxicodona) reformulados triturados (con alimentos)	78.4 (12.9)	1.75 (0.5-5.0)	587 (132)
Comprimidos triturados de oxicodona de liberación inmediata (con alimentos)	79.4 (17.1)	1.75 (0.5-4.0)	561 (146)

Los valores mostrados para la  $C_{\text{max}}$  y el  $\text{ABC}_{0-\text{INF}}$  son la media (desviación estándar); los valores mostrados para el  $T_{\text{máx}}$  son la mediana (mínimo-máximo).

#### Estudios farmacocinéticos nasales

El perfil farmacocinético tras la administración intranasal del contenido de las cápsulas trituradas de XTAMPZA ER se caracterizó en dos estudios clínicos.

En el estudio de farmacocinética nasal 1, el contenido de la cápsula de XTAMPZA ER (36 mg) fue triturado y administrado por vía intranasal a sujetos no dependientes bloqueados con naltrexona con antecedentes de abuso nasal de opioides. Los dos comparadores de este estudio fueron cápsulas intactas de XTAMPZA ER (oral) y polvo de oxicodona HCl (intranasal) en una dosis equivalente.

En el estudio de farmacocinética nasal 2, el contenido de la cápsula de XTAMPZA ER (36 mg) fue triturado y administrado por vía intranasal a sujetos no dependientes con antecedentes de abuso nasal de opioides. Los dos comparadores de este estudio fueron cápsulas intactas de XTAMPZA ER (oral) y comprimidos triturados de oxicodona de liberación inmediata (intranasal) en una dosis equivalente.

Los resultados de los estudios farmacocinéticos nasales 1 y 2 son comparables y ambos estudios demostraron que la administración intranasal del contenido de la cápsula de XTAMPZA ER triturada no dio lugar a una mayor concentración plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) ni a un menor tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) que tomar XTAMPZA ER por vía oral. Los datos del estudio de farmacocinética nasal 2 se muestran en la Tabla 4 para representar estos hallazgos.

**Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de oxicodona, estudio de farmacocinética nasal 2**

<b>Tratamiento</b>	$C_{\text{máx.}}$ (ng/ml)	$T_{\text{máx.}}$ (h)	$\text{ABC}_{0-\text{INF}}$ (h•ng/ml)
Cápsulas intactas de XTAMPZA ER (oral)	41.0 (10.0)	5.1 (1.6-8.1)	477 (89.6)
Contenido de la cápsula de XTAMPZA ER triturada (nasal)	29.8 (6.6)	5.1 (1.6-12.1)	459 (106)
Comprimidos triturados de liberación inmediata (nasales)	60.9 (11.9)	2.6 (0.3-6.1)	577 (124)

Los valores mostrados para la  $C_{\text{max}}$  y el  $\text{ABC}_{0-\text{INF}}$  son la media (desviación estándar); los valores mostrados para el  $T_{\text{máx}}$  son la mediana (mínimo-máximo).

#### Estudios clínicos

Estudios sobre el potencial de abuso oral:

El potencial de abuso oral de XTAMPZA ER masticado se evaluó en dos estudios.

En un estudio farmacodinámico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y principio activo, de dosis única, cruzado y de seis vías, 52 usuarios de opioides recreativos no dependientes recibieron tratamiento activo y placebo administrados por vía oral. Los seis grupos de tratamiento fueron XTAMPZA ER intacto (36 mg, con alimentos y en ayunas); XTAMPZA ER masticado (36 mg, con alimentos y en ayunas); clorhidrato de oxicodona de liberación inmediata (LI) triturada en solución (40 mg, en ayunas); equivalente

a 36 mg de XTAMPZA ER) y placebo. A continuación, se describen los datos de XTAMPZA ER masticado e intacto y de oxicodona LI triturada en ayunas.

El gusto por el fármaco se midió en una escala visual analógica (EVA) bipolar de 100 puntos, en la que 50 representa una respuesta neutra, 0 representa el máximo disgusto y 100 el máximo gusto. La respuesta a si el sujeto volvería a tomar el fármaco del estudio también se midió en una EVA bipolar de 100 puntos, donde 50 representa una respuesta neutra, 0 representa la respuesta negativa más potente (p. ej., "sin duda alguna no volvería a tomar el fármaco"), y 100 representa la respuesta positiva más potente (p. ej., "tomaría el fármaco de nuevo sin dudarlo").

Cincuenta y dos sujetos finalizaron el estudio, y los resultados se resumen en la Tabla 5. La administración oral de XTAMPZA ER masticado e intacto en ayunas se asoció a puntuaciones medias estadísticamente más bajas en la EVA de gusto por el fármaco y de la posibilidad de tomar el fármaco de nuevo, en comparación con la oxicodona de liberación inmediata triturada. Además, las puntuaciones del gusto por el fármaco y de la posibilidad de tomar el fármaco de nuevo fueron similares para XTAMPZA ER tomado intacto y masticado.

**Tabla 5:** Resumen del gusto máximo por el fármaco y de la posibilidad de tomar el fármaco de nuevo (Emáx.) tras la administración oral

		XTAMPZA ER Intacto (en ayunas)	XTAMPZA ER Masticado (en ayunas)	Oxicodona LI triturada (en ayunas)	Placebo
Gusto por el fármaco* (Emáx.)	Media (DE)	73.9 (15.10)	73.3 (14.93)	86.40 (12.01)	55.8 (9.94)
	Mediana (Intervalo)	73.5 (50-100)	73.5 (50-100)	88.5 (52-100)	50.0 (50-86)
Posibilidad de tomar el fármaco de nuevo (Emáx.)*	Media (DE)	77.98 (21.07)	77.85 (18.30)	87.69 (12.90)	50.79 (21.41)
	Mediana (Intervalo)	80.5 (1-100)	81.5 (50-100)	90.5 (50-100)	50.0 (0-100)

\* Escala bipolar (0 = respuesta negativa máxima, 50 = respuesta neutra, 100 = respuesta positiva máxima)

Emáx. = efecto máximo (pico); ER = liberación prolongada; LI = liberación inmediata; EVA = escala visual analógica; DE = desviación estándar.

También se llevó a cabo un estudio anterior de diseño similar para evaluar el potencial de abuso oral de XTAMPZA ER masticado. Aunque la administración oral de XTAMPZA ER masticado e intacto en ayunas se asoció a puntuaciones medias estadísticamente inferiores de gusto por el fármaco en comparación con oxicodona de liberación inmediata triturada; los resultados relativos a la posibilidad de tomar el fármaco de nuevo mostraron pequeñas diferencias que no fueron estadísticamente significativas.

#### Estudio de potencial de abuso nasal:

En un estudio farmacodinámico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con principio activo, de dosis única y cruzado de cuatro vías, 39 consumidores de opioides recreativos con antecedentes de abuso de drogas ilícitas intranasales recibieron tratamiento con fármacos activos y placebo administrados por vía nasal. Los cuatro grupos de tratamiento consistieron en 36 mg de XTAMPZA ER triturado administrado por vía intranasal; 36 mg de XTAMPZA ER intacto administrado por vía oral; 40 mg de clorhidrato de oxicodona de liberación inmediata triturada (equivalente a 36 mg de XTAMPZA ER) administrado por vía intranasal; y placebo. A continuación se describen los datos de XTAMPZA ER intranasal y oxicodona de liberación inmediata triturada.

Treinta y seis sujetos finalizaron el estudio. La administración intranasal de XTAMPZA ER triturado se asoció a puntuaciones medias de gusto por el fármaco y posibilidad de tomar el fármaco de nuevo estadísticamente inferiores a las de oxicodona de liberación inmediata triturada (resumida en la Tabla 6).

**Tabla 6:** Resumen del gusto máximo por el fármaco y de la posibilidad de tomar el fármaco de nuevo (Emáx.) después de la administración intranasal

		XTAMPZA ER intranasal	Oxicodona intranasal LI triturada	Placebo
Gusto por el fármaco* (Emáx.)	Media (DE)	61.81 (15.64)	82.72 (10.95)	54.5 (11.77)
	Mediana (intervalo)	59.5 (16-94)	84 (60-100)	51 (28-93)
Posibilidad de tomar el fármaco de nuevo* (Emáx.)	Media (DE)	47.67 (27.84)	71.36 (23.49)	45.92 (17.50)
	Mediana (intervalo)	50 (0-100)	78.5 (18-100)	50 (0-97)

\* Escala bipolar (0 = respuesta negativa máxima, 50 = respuesta neutra, 100 = respuesta positiva máxima).

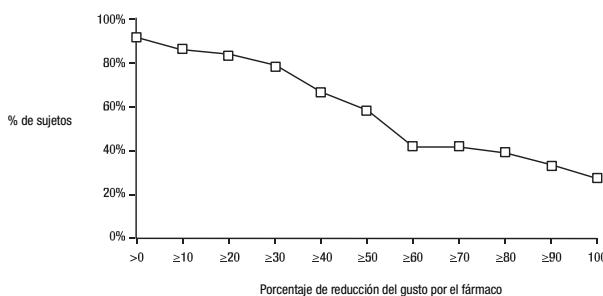
Emáx. = efecto máximo (pico); ER = liberación prolongada; LI = liberación inmediata; EVA = escala visual analógica; DE = desviación estándar.

En la Figura 1 se muestra una comparación del gusto por el fármaco para la administración intranasal de XTAMPZA ER triturado, en comparación con la oxicodona de liberación inmediata triturada en sujetos que recibieron ambos tratamientos (N = 36). El eje Y representa el porcentaje de sujetos que logran una reducción porcentual en el gusto por el fármaco para XTAMPZA ER frente a oxicodona de liberación inmediata mayor o igual que el valor en el eje X.

Aproximadamente el 92 % (n = 33) de los sujetos presentaron cierta reducción del gusto por el fármaco con XTAMPZA ER en relación con el clorhidrato de oxicodona de liberación inmediata triturado. Aproximadamente el 78 % (n = 28) de los sujetos presentaron una reducción de al menos el 30 % en el gusto por el fármaco con XTAMPZA ER en comparación con el fármaco

oxicodona HCl de liberación inmediata, y aproximadamente el 58 % (n = 21) de los sujetos tuvieron una reducción de al menos el 50 % en el gusto por el fármaco con XTAMPZA ER en comparación con la oxicodona HCl de liberación inmediata triturada.

**Figura 1:** Perfiles porcentuales de reducción para Emáx. de la EVA de gusto por el fármaco para XTAMPZA ER triturado frente a oxicodona de liberación inmediata triturada, N = 36 después de la administración intranasal



#### Resumen

Los datos *in vitro* demuestran que XTAMPZA ER tiene propiedades fisicoquímicas que se prevé que dificulten el abuso mediante inyección. Los datos de los estudios de farmacocinética y de potencial de abuso en seres humanos, junto con el apoyo de los datos *in vitro*, también indican que XTAMPZA ER tiene propiedades fisicoquímicas que se espera que reduzcan el abuso por vía oral e intranasal. Los datos de los estudios farmacocinéticos orales de XTAMPZA ER triturado o masticado demostró una falta de absorción rápida sin aumento de los niveles de oxicodona, en comparación con XTAMPZA ER intacto.

Sin embargo, sigue siendo posible el abuso de XTAMPZA ER mediante inyección y por vía oral y nasal. Los datos adicionales, incluidos los datos epidemiológicos, cuando estén disponibles, pueden proporcionar más información sobre el impacto de la formulación actual de XTAMPZA ER sobre la propensión al abuso del fármaco. En consecuencia, esta sección puede actualizarse en el futuro según corresponda.

XTAMPZA ER contiene oxicodona, un agonista opioide y una sustancia controlada incluida en la clasificación II (Schedule II) con una propensión al abuso similar a la de otros agonistas opioides, legales o ilícitos, incluidos fentanilo, hidromorfona, metadona, morfina y oximorfona. XTAMPZA ER puede ser objeto de abuso y uso indebido, adicción y desvío criminal [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Abuso y dependencia del fármaco (9.3)].

#### 9.3 Dependencia

Pueden aparecer tanto tolerancia como dependencia física durante el uso del tratamiento con opioides. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a un fármaco después de la administración repetida (es decir, se requiere una dosis más alta de un fármaco para producir el mismo efecto que se obtuvo una vez con una dosis más baja).

La dependencia física es un estado que se produce como resultado de una adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de fármacos, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia tras la interrupción abrupta, o una reducción significativa de la dosis de un fármaco.

La abstinencia puede precipitarse mediante la administración de fármacos con actividad antagonista de opioides (p. ej., naloxona), analgésicos agonistas/antagonistas combinados (p. ej., pentazocina, butorfanol, nalbufina) o agonistas parciales (p. ej., buprenorfina). La dependencia física puede no producirse en un grado clínicamente significativo hasta después de varios días o semanas de uso continuado.

No interrumpe abruptamente XTAMPZA ER en pacientes que puedan depender físicamente de los opioides. La reducción rápida de XTAMPZA ER en un paciente físicamente dependiente de opioides puede provocar síntomas serios de abstinencia, dolor no controlado y suicidio. La interrupción rápida también se ha asociado a intentos de encontrar otras fuentes de analgésicos opioides, que pueden confundirse con la búsqueda para drogas de abuso.

Al interrumpir XTAMPZA ER, reduzca gradualmente la dosis utilizando un plan específico para el paciente que considere lo siguiente: la dosis de XTAMPZA ER que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento y las características físicas y psicológicas del paciente. Para mejorar la probabilidad de una reducción gradual satisfactoria y minimizar los síntomas de abstinencia, es importante que el paciente acuerde la pauta de reducción gradual de los opioides. En los pacientes triturado que toman opioides durante un período prolongado en dosis altas, asegúrese de que se haya implementado un enfoque multimodal para el tratamiento del dolor, incluido el apoyo a la salud mental (si es necesario), antes de iniciar una reducción gradual del analgésico opioide [consulte Posología y administración (2.6), Advertencias y precauciones (5.14)].

Los lactantes nacidos de madres físicamente dependientes de opioides también serán físicamente dependientes y pueden presentar dificultades respiratorias y signos de abstinencia [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

#### 10 SOBREDOSIS

##### Presentación clínica

La sobredosis aguda con oxicodona puede manifestarse por depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, flaccidez del músculo esquelético, piel fría y sudorosa, pupilas contraídas y, en algunos casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, hipoglucemias, obstrucción parcial o completa de las vías respiratorias, ronquidos atípicos y muerte. Se puede observar una notable midriasis, en lugar de miosis, debido a hipoxia grave en situaciones de sobredosis [consulte Farmacología clínica (12.2)].

#### Tratamiento de la sobredosis

En caso de sobredosis, las prioridades son el restablecimiento de la vía aérea permeable y protegida, y la instauración de ventilación asistida o controlada si es necesario. Emplee otras medidas de apoyo (incluidos oxígeno, vasopresores) en el tratamiento del choque circulatorio y el edema pulmonar, según indicación. El paro cardíaco o las arritmias requerirán medidas avanzadas de soporte vital.

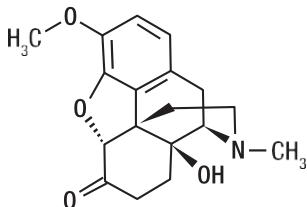
Los antagonistas opioides, como la naloxona, son antídotos específicos para la depresión respiratoria como resultado de una sobredosis de opioides. En caso de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a sobredosis de oxicodona, se debe administrar un antagonista de opioides.

Dado que se espera que la duración de la reversión sea inferior a la duración de la acción de la oxicodona en XTAMPZA ER, supervise atentamente al paciente hasta que se restablezca la respiración espontánea de forma fiable. XTAMPZA ER continuará liberando oxicodona y añadiendo a la carga de oxicodona durante un período de 24 a 48 horas o más tras la ingestión, lo que requerirá una vigilancia prolongada. Si la respuesta a los antagonistas opioides es subóptima o solo de naturaleza breve, administre un antagonista adicional según se indica en la ficha técnica del producto.

En una persona físicamente dependiente de opioides, la administración de la dosis habitual del antagonista desencadenará un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad de los síntomas de abstinencia experimentados dependerá del grado de dependencia física y de la dosis del antagonista administrado. Si se toma la decisión de tratar la depresión respiratoria será en el paciente físicamente dependiente, la administración del antagonista debe iniciarse con cuidado y mediante ajuste posológico con dosis del antagonista más pequeñas de lo habitual.

#### **11 DESCRIPCIÓN**

Las cápsulas de liberación prolongada de XTAMPZA ER (oxicodona) son un agonista opioide para uso oral. Las cápsulas contienen microesferas formuladas con una base de oxicodona y se suministran en concentraciones de 9 mg (equivalentes a 10 mg de oxicodona HCl), 13.5 mg (equivalentes a 15 mg de oxicodona HCl), 18 mg (equivalentes a 20 mg de oxicodona HCl), 27 mg (equivalentes a 30 mg de oxicodona HCl) y 36 mg (equivalentes a 40 mg de oxicodona HCl). Las concentraciones de las cápsulas describen la cantidad de base de oxicodona por cápsula. La fórmula estructural de la oxicodona es la siguiente:



C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> PM 315.37 g/mol

La denominación química es 4.5 α-Epoxy-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfan-6-ona. La base de oxicodona es un polvo cristalino inodoro blanco derivado del alcaloide de opio, tebaína. La oxicodona está presente como sal de miristato en la formulación de XTAMPZA ER.

Cada cápsula de XTAMPZA ER contiene 9, 13.5, 18, 27 o 36 mg de oxicodona (equivalentes a 10, 15, 20, 30 o 40 mg de clorhidrato de oxicodona, respectivamente) y los siguientes ingredientes inactivos: ácido mirístico, cera de abejas amarilla, cera de carnaúba, glicéridos de polioxil-32 estearoil, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal. Las envolturas de las cápsulas conjuntamente contienen dióxido de titanio, hipromelosa y agua. Además, las cápsulas con una concentración de 9 mg y 18 mg contienen óxido de hierro amarillo, las cápsulas con una concentración de 13.5 y 36 mg contienen óxido de hierro rojo, y las cápsulas con una concentración de 27 mg contienen óxido de hierro negro.

#### **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

##### **12.1 Mecanismo de acción**

La oxicodona es un agonista opioide completo y es relativamente selectiva para el receptor mu, aunque puede unirse a otros receptores opioides en dosis más altas. La principal acción terapéutica de la oxicodona es la analgesia. Al igual que todos los agonistas opioides completos, no hay efecto máximo en la analgesia de la oxicodona. Clínicamente, la dosis se ajusta para ofrecer analgesia adecuada y puede estar limitada por reacciones adversas, incluida la depresión respiratoria y del SNC.

Se desconoce el mecanismo preciso de la acción analgésica. Sin embargo, se han identificado receptores opioides específicos del SNC para compuestos endógenos con actividad similar a los opioides en todo el cerebro y la médula espinal, y se cree que desempeñan una función en los efectos analgésicos de este fármaco. Además, cuando la oxicodona se une a los receptores opioides mu, da lugar a efectos subjetivos positivos, como el gusto por el fármaco, la euforia y el bienestar provocado por una droga.

##### **12.2 Farmacodinámica**

###### Efectos sobre el sistema nervioso central

La oxicodona produce depresión respiratoria mediante acción directa sobre los centros respiratorios del tronco encefálico. La depresión respiratoria implica una reducción de la capacidad de respuesta

de los centros respiratorios del tronco encefálico tanto al aumento de la tensión de CO<sub>2</sub> como a la estimulación eléctrica.

La oxicodona causa miosis, incluso en la oscuridad total. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis por opioides, pero no son patognomónicas (p. ej., las lesiones pontinas de origen hemorrágico o isquémico pueden producir hallazgos similares). En situaciones de sobredosis puede observarse una notable midriasis en lugar de miosis debida a hipoxia [consulte *Sobredosis (10)*].

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

La oxicodona provoca una reducción de la motilidad asociada a un aumento del tono del músculo liso en el antró pilórico y el duodeno. La digestión de alimentos en el intestino delgado se retrasa y disminuyen las contracciones de propulsión. Las ondas peristálticas de propulsión en el colon disminuyen, mientras que el tono puede aumentar hasta el punto de espasmos que provocan estreñimiento. Otros efectos inducidos por los opioides pueden incluir una reducción de las secreciones biliares y pancreáticas, espasmos del esfínter de Oddi y elevaciones transitorias de la amilasa sérica.

###### Efectos sobre el sistema cardiovascular

La oxicodona produce vasodilatación periférica que puede provocar hipotensión ortostática o síncope. Las manifestaciones de liberación de la histamina o vasodilatación periférica pueden incluir prurito, rubor, enrojecimiento de los ojos y sudoración o hipotensión ortostática.

###### Efectos sobre el sistema endocrino

Los opioides inhiben la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), el cortisol y la hormona luteinizante (LH) en los seres humanos [consulte *Reacciones adversas (6.2)*]. También estimulan la prolactina, la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y la secreción pancreática de insulina y glucagón.

El uso de opioides durante un período prolongado puede influir en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, lo que provoca deficiencia de andrógenos que puede manifestarse como baja libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. Se desconoce la función causal de los opioides en el síndrome clínico del hipogonadismo porque los diversos factores estresantes médicos, físicos, del estilo de vida y psicológicos que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal no se han controlado adecuadamente en los estudios realizados hasta la fecha [consulte *Reacciones adversas (6.2)*].

###### Efectos sobre el sistema inmunitario

Se ha demostrado que los opioides tienen diversos 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 moderadamente inmunosupresores.

###### Relaciones de concentración-eficacia

Los estudios en voluntarios y pacientes normales revelan relaciones predecibles entre la dosis de oxicodona y las concentraciones plasmáticas de oxicodona, así como entre la concentración y ciertos efectos opioides esperados, como la constrección pupilar, la sedación, el "efecto de droga" subjetivo general, la analgesia y la sensación de relajación.

La concentración analgésica mínima eficaz variará ampliamente entre los pacientes, en especial entre los pacientes que han sido tratados previamente con agonistas opioides. La concentración analgésica mínima eficaz de oxicodona para cualquier paciente individual puede aumentar con el tiempo debido a un aumento del dolor, el desarrollo de un nuevo síndrome de dolor o el desarrollo de tolerancia analgésica [consulte *Posología y administración (2.1, 2.5)*].

###### Relaciones de concentración-reacción adversa

Existe una relación entre el aumento de la concentración plasmática de oxicodona y el aumento de la frecuencia de las reacciones adversas a los opioides relacionadas con la dosis, como náuseas, vómitos, efectos en el SNC y depresión respiratoria. En los pacientes con tolerancia a los opioides, la situación puede verse alterada por el desarrollo de tolerancia a las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

##### **12.3 Farmacocinética**

La acción de XTAMPZA ER se debe principalmente al fármaco original: oxicodona. XTAMPZA ER está diseñado para liberar oxicodona durante 12 horas.

###### Absorción

XTAMPZA ER no es bioequivalente a los comprimidos de liberación prolongada de oxicodona. En ayunas, tanto la concentración máxima en suero ( $C_{\max}$ ) como el alcance de la absorción (ABC) son inferiores para XTAMPZA ER y, con alimentos, la  $C_{\max}$  es inferior, pero el ABC es similar.

En comparación con la solución de oxicodona de liberación inmediata administrada en ayunas, la  $C_{\max}$  media de la oxicodona de XTAMPZA ER es inferior (73 % y 43 % inferior para la administración en ayunas y con alimentos, respectivamente) y la mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{\max}$ ) es de aproximadamente 3 horas más. El grado de absorción de la oxicodona de XTAMPZA ER es inferior al de la solución oral de oxicodona de liberación inmediata en ayunas (biodisponibilidad relativa del 75 %), pero comparable al estado posprandial (biodisponibilidad relativa del 114 %).

La concentración plasmática máxima de la oxicodona de XTAMPZA ER se produce aproximadamente 4.5 horas después de la administración de la dosis con alimentos. Tras la administración repetida de XTAMPZA ER a sujetos sanos en estudios farmacocinéticos, los niveles en situación de equilibrio se alcanzaron en un plazo de 24-36 horas. La oxicodona se metaboliza ampliamente y se elimina en principal medida en la orina como metabolitos conjugados y no conjugados. La semivida de eliminación aparente ( $t_{1/2}$ ) de la oxicodona tras la administración de XTAMPZA ER administrado con alimentos fue de 5.6 horas, en comparación con 3.2 horas para la oxicodona de liberación inmediata.

#### Efectos de los alimentos

La biodisponibilidad oral de la oxicodona de XTAMPZA ER es mayor cuando se toma con alimentos que cuando se toma en ayunas. La biodisponibilidad oral depende de los alimentos consumidos y es mayor después de una comida rica en grasas y calorías con un aumento de la  $C_{\max}$  del 100-150 % y un ABC del 50-60 % en comparación con el estado de ayuno. Después de una comida con una cantidad de calorías media, la  $C_{\max}$  aumentó en un 84 % y el ABC en un 28 % en comparación con el estado de ayuno. Después de una comida baja en grasas y baja en calorías, la  $C_{\max}$  fue un 19 % superior y el ABC fue similar en comparación con el estado de ayuno.

#### Perfil farmacocinético de XTAMPZA ER intacto y esparcido

La concentración plasmática a lo largo del tiempo se ha medido tras la administración de XTAMPZA ER en cápsulas intactas con alimentos y espolvoreadas. El perfil farmacocinético del contenido de las cápsulas espolvoreadas fue equivalente a la administración de cápsulas intactas (Tabla 7).

**Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos de oxicodona, administración del contenido de las cápsulas y cápsulas intactas (36 mg)**

Tratamiento	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (h)	ABC <sub>0-INF</sub> (h·ng/ml)
Cápsulas intactas de XTAMPZA ER (con alimentos)	55.3 (13.6)	4.5 (1.5-9.0)	540 (143)
Contenido de la cápsula de XTAMPZA ER esparcido (con alimentos)	48.1 (12.0)	4.5 (2.5-9.0)	528 (130)

Los valores mostrados para la  $C_{\max}$  y el ABC<sub>0-INF</sub> son la media (desviación estándar); los valores mostrados para el  $T_{\max}$  son la mediana (mínimo-máximo).

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución en equilibrio dinámico ( $V_{eq}$ ) de oxicodona fue de 2.6 l/kg. La unión de la oxicodona a la proteína plasmática a 37 °C y con un pH de 7.4 fue de aproximadamente el 45 %. Una vez absorbida, la oxicodona se distribuye al músculo esquelético, hígado, tubo digestivo, pulmones, bazo y cerebro. Se ha encontrado oxicodona en la leche materna [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.2)].

#### Eliminación

En seres humanos, la oxicodona se metaboliza ampliamente. La oxicodona y sus metabolitos se excretan principalmente a través del riñón.

#### Metabolismo

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

La noroxicodona muestra una potencia antinociceptiva muy débil en comparación con la oxicodona; sin embargo, sufre una oxidación adicional para producir noroximorfona, que es activa en los receptores opioides. Aunque la noroximorfona es un metabolito activo y está presente en concentraciones relativamente altas en la circulación, no parece atravesar la barrera hematoencefálica en gran medida. La oximorfona está presente en el plasma solo en concentraciones bajas y es sometida a un metabolismo adicional para formar su glucurónido y noroximorfona. Se ha demostrado que la oximorfona es activa y posee actividad analgésica, pero se cree que su contribución a la analgesia tras la administración de oxicodona es clínicamente insignificante. Otros metabolitos ( $\alpha$ - y  $\beta$ -oxicodol, noroxicodol y oximorfol) pueden estar presentes en concentraciones muy bajas y demostrar una escasa penetración en el cerebro en comparación con la oxicodona. No se han establecido las enzimas responsables de la ceto-reducción y las vías de glucuronidación en el metabolismo de la oxicodona.

#### Excreción

La oxicodona y sus metabolitos se excretan principalmente a través del riñón. Las cantidades medidas en la orina se han notificado de la siguiente manera: oxicodona libre y conjugada 8.9 %, noroxicodona libre 23 %, oximorfona libre inferior al 1 %, oximorfona conjugada 10 %, noroximorfona libre y conjugada 14 %, metabolitos libres y conjugados reducidos hasta el 18 %. La depuración plasmática total fue de aproximadamente 1.4 l/min en adultos.

#### Poblaciones específicas

##### Edad: población geriátrica

Las concentraciones plasmáticas de oxicodona se ven afectadas nominalmente por la edad, siendo un 15 % mayores en los adultos mayores que en los sujetos jóvenes (edad de 21 a 45 años).

##### Sexo

En estudios farmacocinéticos individuales, las exposiciones plasmáticas a oxicodona en sujetos de sexo femenino fueron hasta un 20 % mayores que en los sujetos de sexo masculino, incluso después de considerar las diferencias en el peso corporal o el IMC. Se desconoce el motivo de esta diferencia [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8)].

##### Deficiencia renal

Los datos de un estudio farmacocinético en el que participaron 13 pacientes con disfunción renal de leve a grave (depuración de creatinina <60 ml/min) mostraron concentraciones plasmáticas

máximas de oxicodona y noroxicodona un 50 % y un 20 % superiores, respectivamente, y valores del ABC para oxicodona, noroxicodona y oximorfona un 60 %, un 50 % y un 40 % superiores a los de los sujetos normales, respectivamente. Esto se acompañó con un aumento de la sedación, pero no de diferencias en la frecuencia respiratoria, la constricción pupilar ni otras medidas del efecto del fármaco. Hubo un aumento en la  $t_{1/2}$  de eliminación media para la oxicodona de 1 hora.

#### Deficiencia hepática

Los datos de un estudio en el que participaron 24 pacientes con disfunción hepática de leve a moderada muestran concentraciones plasmáticas máximas de oxicodona y noroxicodona un 50 % y un 20 % superiores, respectivamente, a las de los sujetos sanos. Los valores del ABC son 95 % y 65 % superiores, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de oximorfona y los valores de ABC son inferiores en un 30 % y un 40 %. La  $t_{1/2}$  de eliminación media de la oxicodona aumentó en 2.3 horas.

#### Estudios de interacciones farmacológicas

##### Inhibidores de CYP3A4

CYP3A4 es la principal enzima implicada en la formación de noroxicodona. La administración concomitante de una dosis única de un comprimido de liberación prolongada de oxicodona de 10 mg y del inhibidor de CYP3A4 ketoconazol (200 mg 2 v/d) aumentó el ABC y la  $C_{\max}$  de oxicodona en un 170 % y un 100 %, respectivamente [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)].

##### Inductores de CYP3A4

Un estudio publicado demostró que la administración conjunta de rifampina, un fármaco metabolizador induktor enzimático, disminuyó los valores del ABC y de la  $C_{\max}$  de oxicodona en un 86 % y un 63 %, respectivamente [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)].

##### Inhibidores de CYP2D6

La oxicodona se metaboliza en parte en la oximorfona a través de CYP2D6. Aunque esta vía puede estar bloqueada por diversos fármacos, como ciertos fármacos cardiovasculares (p. ej., quinidina) y antidepresivos (p. ej., fluoxetina), no se espera que dicho bloqueo tenga importancia clínica para XTAMPZA ER [consulte *Interacciones farmacológicas* (7)].

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial cancerígeno de la oxicodona.

#### Mutagénesis

La oxicodona fue genotóxica en el análisis de linfoma murino *in vitro*. La oxicodona fue negativa cuando se analizó en las concentraciones apropiadas en el ensayo de aberración cromosómica *in vitro*, el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames) y el ensayo de micronúcleos en médula ósea *in vivo* en ratones.

#### Deterioro de la fertilidad

En un estudio del desempeño reproductivo, las ratas recibieron una dosis por sonda gástrica una vez al día del vehículo o del clorhidrato de oxicodona (0.5, 2 y 8 mg/kg). Se administraron dosis a ratas machos durante 28 días antes de la cohabitación con hembras, durante la cohabitación y hasta la necropsia (2-3 semanas después de la cohabitación). Las hembras recibieron dosis durante 14 días antes de la cohabitación con los machos, durante la cohabitación y hasta el día 6 de la gestación. La oxicodona HCl no afectó la función reproductora en las ratas macho o hembra con ninguna dosis analizada ( $\leq 8$  mg/kg/día), hasta 1.3 veces una dosis en humanos de 60 mg/día.

### 13.2 Toxicología animal

No se ha estudiado la seguridad de la cera de abejas, la cera de carnauba ni el ácido mirístico en XTAMPZA ER en dosis que superen una dosis diaria total de 288 mg de oxicodona al día (equivalente a 320 mg de clorhidrato de oxicodona al día).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se llevó a cabo un estudio de inscripción enriquecida, retiro aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en 740 pacientes con dolor lumbar crónico persistente de moderado a intenso, con un control inadecuado del dolor de su tratamiento anterior. Durante la selección, los pacientes interrumpieron sus analgésicos opioides o sus analgésicos no opioides previos antes de iniciar el tratamiento con XTAMPZA ER. Se ajustó la dosis de los pacientes a una dosis estable y tolerada entre 18 mg (equivalente a 20 mg de clorhidrato de oxicodona) dos veces al día y 72 mg (equivalente a 80 mg de HCl de oxicodona) dos veces al día de XTAMPZA ER de forma abierta durante las primeras seis semanas del ensayo. Durante la fase de ajuste posológico, se permitió el uso opcional de medicamentos de rescate (comprimidos de acetaminofeno de 500 mg) hasta 2 comprimidos cada 4-6 horas, hasta 2000 mg al día. XTAMPZA ER se ajustó una vez cada tres a siete días hasta identificar una dosis estable y tolerable (dosis máxima de 72 mg [equivalente a 80 mg de clorhidrato de oxicodona] dos veces al día).

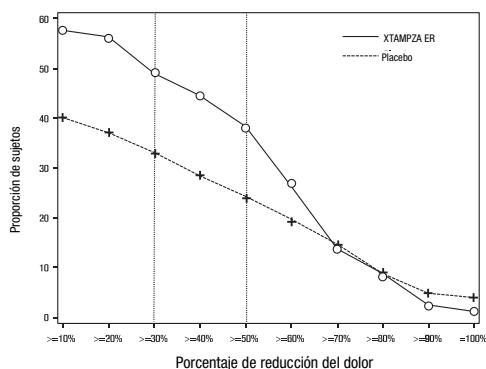
Después de la fase de ajuste posológico, 389 sujetos (53 %) cumplieron los criterios de aleatorización del estudio de analgesia adecuada (reducción del dolor de al menos 2 puntos desde el inicio de la selección a una puntuación de 4 o menos en una escala de valoración numérica de 0-10) y tolerabilidad aceptable de XTAMPZA ER, y entraron en la fase de mantenimiento aleatorizado y doble ciego. Los sujetos interrumpieron la fase de ajuste posológico por los siguientes motivos: incumplimiento de los criterios de inclusión (18 %), eventos adversos (13 %), petición del sujeto (7 %) y falta de eficacia (5 %). Los pacientes fueron aleatorizados de acuerdo con una proporción de 1:1 en una fase de mantenimiento doble ciego de 12 semanas con su dosis fija estable de XTAMPZA ER (o placebo equivalente). A los pacientes aleatorizados al placebo se les disminuyó progresivamente la pauta posológica de XTAMPZA ER, a ciego, de acuerdo con

una pauta de reducción gradual previamente especificada; XTAMPZA ER se redujo en entre un 25 % y un 35 % cada 5 días para las dosis más altas de XTAMPZA ER y hasta un 50 % cada 5 días para las dosis de medias a más bajas de XTAMPZA ER durante los primeros 20 días de la fase de mantenimiento doble ciego. Se permitió a los pacientes usar medicación de rescate (comprimidos de acetaminofeno de 500 mg) hasta una dosis máxima de 2000 mg al día. Durante la fase de mantenimiento doble ciego, 122 pacientes (63 %) completaron el tratamiento de 12 semanas con XTAMPZA ER y 100 (51 %) completaron el tratamiento con placebo. En total, el 11 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la falta de eficacia (4 % de los pacientes que recibían XTAMPZA ER y 17 % de los pacientes que recibían el placebo) y el 7 % interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos (7 % de los pacientes que recibían XTAMPZA ER y 7 % de los pacientes que recibían placebo).

En este estudio, hubo una diferencia significativa en la reducción del dolor, a favor de XTAMPZA ER, entre XTAMPZA ER (dosis de 36-144 mg al día, equivalentes a 40-160 mg de oxicodeona HCl) y el placebo, en función del criterio de valoración primario del cambio en la intensidad media del dolor desde el inicio de la aleatorización hasta la semana 12 de la fase de mantenimiento doble ciego.

La proporción de pacientes (pacientes con respuesta) en cada grupo que demostraron mejoría en sus puntuaciones medias semanales del dolor desde el inicio de la selección hasta la semana 12 se muestra en la Figura 2. La cifra es acumulativa, de modo que los pacientes cuyo cambio desde la selección es, por ejemplo, del 30 % también se incluyen en todos los niveles de mejoría por debajo del 30 %. Los pacientes que no completaron el estudio se clasificaron como pacientes sin respuesta. El tratamiento con XTAMPZA ER dio lugar a una mayor proporción de pacientes con respuesta, definidos como pacientes con al menos una mejoría del 30 % y del 50 % en comparación con el placebo.

**Figura 2: Análisis de los pacientes con respuesta para la intensidad del dolor: porcentaje de reducción/mejoría (población con intención de tratar)**



## 16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Las cápsulas de XTAMPZA ER se suministran en frascos de 100 unidades con cierre a prueba de niños y en envase hospitalario de dosis unitaria con 10 cápsulas en blísteres individuales por tarjeta; dos tarjetas por caja de cartón, de la siguiente manera:

**Tabla 8: Resumen de las concentraciones de la cápsula de XTAMPZA ER y configuraciones del envase**

Concentración	Descripción de la cápsula	Número NDC (frascos de 100 unidades con cierre a prueba de niños)	Número NDC (cajas de cartón con blísteres de dosis unitarias hospitalarias de 20 unidades)
9 mg (equivalente a 10 mg de oxicodeona HCl)	Tamaño 3, tapa de color marrón con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "9 mg" impreso	NDC 24510-110-10	NDC 24510-110-20
13.5 mg (equivalente a 15 mg de oxicodeona HCl)	Tamaño 2, tapa de color naranja suave con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "13.5 mg" impreso	NDC 24510-115-10	NDC 24510-115-20
18 mg (equivalente a 20 mg de oxicodeona HCl)	Tamaño 1, tapa de color amarillo intenso con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "18 mg" impreso	NDC 24510-120-10	NDC 24510-120-20
27 mg (equivalente a 30 mg de oxicodeona HCl)	Tamaño 0, tapa de color gris con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "27 mg" impreso	NDC 24510-130-10	NDC 24510-130-20
36 mg (equivalente a 40 mg de oxicodeona HCl)	Tamaño 00, tapa de color carne con "XTAMPZA ER" impreso y cuerpo blanco con "36 mg" impreso	NDC 24510-140-10	NDC 24510-140-20

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP].

Dispense en un recipiente hermético y resistente a la luz, con cierre a prueba de niños.

Conservar XTAMPZA ER de forma segura y desecharlo correctamente [consulte Información de asesoramiento al paciente (17)].

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Recomienda al paciente leer la ficha técnica para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento).

### Conservación y eliminación

Debido a los riesgos asociados con la ingestión accidental, el uso indebido y el abuso, se debe aconsejar a los pacientes que almacenen XTAMPZA ER de forma segura, fuera de la vista y del alcance de los niños, y en un lugar al que otras personas no puedan acceder, incluidas las personas que visiten la casa. Informe a los pacientes que dejar XTAMPZA ER desprotegido puede suponer un riesgo mortal para otras personas en el hogar [consulte Advertencias y precauciones (5.1), 5.2], Abuso y dependencia del fármaco (9.2)].

Asesore a los pacientes y cuidadores sobre el hecho de que, cuando ya no se necesiten medicamentos, estos deben desecharse rápidamente. El XTAMPZA ER vencido, no deseado o sin usar debe eliminarse por el inodoro si no se dispone de una opción directa de devolución del fármaco. Informe a los pacientes que pueden visitar [www.fda.gov/drugdisposal](http://www.fda.gov/drugdisposal) para obtener una lista completa de los medicamentos que se recomienda eliminar por el inodoro, así como información adicional sobre la eliminación de los medicamentos no utilizados.

### Adicción, abuso y uso indebido

Informe a los pacientes que el uso de XTAMPZA ER, incluso cuando se toma según lo recomendado, puede provocar adicción, abuso y uso indebido, lo que puede derivar en sobredosis y la muerte [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. Indique a los pacientes que no comparten XTAMPZA ER con otras personas y que tomen medidas para proteger a XTAMPZA ER de robos o uso indebido.

### Depresión respiratoria potencialmente mortal

Informe a los pacientes del riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal, incluida la información de que el riesgo es mayor al iniciar XTAMPZA ER o cuando se aumenta la dosis, y que puede ocurrir incluso con las dosis recomendadas.

Se debe educar a los pacientes y cuidadores sobre cómo reconocer la depresión respiratoria y enfatizar la importancia de llamar al 911 o recibir ayuda médica de urgencia de inmediato en caso de sobredosis conocida o presunta [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

### Ingestión accidental

Informe a los pacientes que la ingestión accidental, especialmente por parte de los niños, puede provocar depresión respiratoria o la muerte [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

### Interacciones con las benzodiacepinas y otros depresores del SNC

Informe a los pacientes y cuidadores que pueden producirse efectos aditivos potencialmente mortales si se utiliza XTAMPZA ER con benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluido el alcohol, y que no deben usarse de forma concomitante, a menos que estén supervisados por un profesional sanitario [consulte Advertencias y precauciones (5.3), Interacciones farmacológicas (7)].

**Acceso del paciente a la naloxona para el tratamiento de emergencia de la sobredosis de opioides** Comente con el paciente y el cuidador la disponibilidad de naloxona para el tratamiento de emergencia de la sobredosis por opioides, tanto al iniciar como al renovar el tratamiento con

XTAMPZA ER. Informe a los pacientes y cuidadores sobre las diversas formas de obtener naloxona según lo permitido por los requisitos o lineamientos individuales de dispensación y prescripción de naloxona (p. ej., mediante receta, directamente de un farmacéutico o como parte de un programa comunitario) [consulte Posología y administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.2)].

Explique a los pacientes y cuidadores cómo reconocer los signos y síntomas de una sobredosis.

Explique a los pacientes y cuidadores que los efectos de la naloxona son temporales y que deben llamar al 911 o recibir ayuda médica de emergencia de inmediato en casos de sobredosis conocida o presunta por opioides, incluso si se administra naloxona [consulte Sobredosis (10)].

Si se receta naloxona, también debe asesorarse a los pacientes y cuidadores con respecto a lo siguiente:

- Cómo brindar tratamiento con naloxona en caso de sobredosis por opioides.
- Informar a la familia y los amigos sobre la naloxona y mantenerla en un lugar donde la familia y los amigos puedan acceder a ella en caso de emergencia.
- Leer la información para el paciente (u otro material educativo) que viene con la naloxona. Enfatice la importancia de hacerlo antes de que se produzca una emergencia por opioides, para que el paciente y el cuidador sepan qué hacer.

### Hiperalgesia y alodinia

Informe a los pacientes y cuidadores que no deben aumentar la dosis de opioides sin consultar primero con un médico. Indique a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas de hiperalgesia, incluido el empeoramiento del dolor, el aumento de la sensibilidad al dolor o un dolor nuevo [consulte Advertencias y precauciones (5.7), Reacciones adversas (6.2)].

### Síndrome serotoninérgico

Informe a los pacientes que XTAMPZA ER podría causar una afección rara pero potencialmente mortal llamada síndrome serotoninérgico como resultado de la administración concomitante de fármacos serotoninérgicos. Indique a los pacientes cuáles son los síntomas del síndrome serotoninérgico y que busquen atención médica de inmediato si se presentan síntomas. Indique a los pacientes que informen a sus médicos si están tomando o planean tomar medicamentos serotoninérgicos [consulte Interacciones farmacológicas (7)].

#### **Interacción con IMAO**

Indique a los pacientes que eviten tomar XTAMPZA ER mientras estén usando fármacos que inhiben la monoaminoxidasa. Los pacientes no deben iniciar IMAO mientras tomen XTAMPZA ER [consulte *Interacciones farmacológicas (7)*].

#### **Efectos de los alimentos**

Dado que los alimentos tienen un efecto sobre la absorción de oxicodeona de XTAMPZA ER, cada dosis de XTAMPZA ER debe tomarse con alimentos para garantizar que se alcancen de forma sistemática los niveles plasmáticos adecuados. Indique a los pacientes que tomen XTAMPZA ER con aproximadamente la misma cantidad de comida, independientemente de si tragan la cápsula entera o espolvorean su contenido sobre comida blanda o en un vaso y que, a continuación, se lo administren directamente en la boca.

XTAMPZA ER se puede tomar en forma de cápsulas intactas o, alternativamente, se puede administrar espolvoreado sobre alimentos blandos o espolvoreado en un vaso y administrado directamente en la boca, o a través de una sonda nasogástrica o gástrica [consulte *Posología y administración (2.1, 2.6, 2.7)*].

#### **Instrucciones de administración importantes**

[consulte *Posología y administración (2.1, 2.6, 2.7)*, *Advertencias y precauciones (5.2)*]

Indique a los pacientes cómo tomar correctamente XTAMPZA ER, incluido lo siguiente:

- Tomar XTAMPZA ER con alimentos.
- Tragar las cápsulas de XTAMPZA ER enteras o espolvorear el contenido de las cápsulas sobre alimentos blandos o en un vaso y administrarlo directamente en la boca.
- Usar XTAMPZA ER exactamente como se ha indicado para reducir el riesgo de reacciones adversas potencialmente mortales (p. ej., depresión respiratoria).

#### **Instrucciones importantes para la interrupción**

Con el fin de evitar la aparición de síntomas de abstinencia, indique a los pacientes que no interrumpan XTAMPZA ER sin hablar primero de un plan de reducción gradual de la dosis con el médico que receta [consulte *Posología y administración (2.6)*].

#### **Conducción u operación de maquinaria pesada**

Informe a los pacientes que XTAMPZA ER puede afectar la capacidad de realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un automóvil u operar maquinaria pesada. Indique a los pacientes que no realicen dichas tareas hasta que sepan cómo reaccionarán al medicamento [consulte *Advertencias y precauciones (5.15)*].

#### **Estreñimiento**

Informe a los pacientes de la posibilidad de estreñimiento grave, incluidas las instrucciones de tratamiento y cuándo buscar atención médica.

#### **Insuficiencia suprarrenal**

Informe a los pacientes que XTAMPZA ER podría causar insuficiencia suprarrenal, una afección potencialmente mortal. La insuficiencia suprarrenal puede manifestarse con síntomas y signos no específicos, como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Indique a los pacientes que soliciten atención médica si presentan una constelación de estos síntomas [consulte *Advertencias y precauciones (5.9)*].

#### **Hipotensión**

Informe a los pacientes que XTAMPZA ER puede causar hipotensión ortostática y síncope. Indique a los pacientes cómo reconocer los síntomas de presión arterial baja y cómo reducir el riesgo de consecuencias serias en caso de hipotensión (p. ej., sentarse o tumbarse, levantarse con cuidado de una posición de sedestación o tumbada) [consulte *Advertencias y precauciones (5.10)*].

#### **Anafilaxia**

Informe a los pacientes que se ha notificado anafilaxia con los ingredientes incluidos en XTAMPZA ER. Indique a los pacientes cómo reconocer dicha reacción y cuándo buscar atención médica [consulte *Contraindicaciones (4)*, *Reacciones adversas (6)*].

#### **Embarazo**

##### **Síndrome Neonatal de Abstinencia de Opioides**

Informe a las pacientes con capacidad de procrear que el uso de XTAMPZA ER por un período prolongado durante el embarazo puede provocar síndrome neonatal de abstinencia de opioides, que puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y trata [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

#### **Toxicidad embriofetal**

Informe a las mujeres con capacidad de procrear que XTAMPZA ER puede causar daño fetal y que deben comunicarle a su profesional sanitario si sospechan o han confirmado que están embarazadas [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

#### **Lactancia**

Indique a las pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con XTAMPZA ER [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

#### **Infertilidad**

Informe a los pacientes que el uso de opioides durante un período prolongado puede provocar una reducción de la fertilidad. Se desconoce si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles [consulte *Reacciones adversas (6.2)*].

Los profesionales sanitarios pueden llamar al Departamento de Asuntos Médicos de Collegium Pharmaceutical (1-855-331-5615) para obtener información sobre este producto.

#### **Fabricado por Patheon Pharmaceuticals, Cincinnati, OH 45237**

Números de patente de EE. UU. 7,399,488; 7,771,707; 8,449,909; 8,557,291; 8,758,813; 8,840,928; 9,044,398; 9,248,195; 9,592,200; 9,682,075; 9,737,530; 9,763,883; 9,968,598; 10,004,729; 10,188,644; 10,525,052; 10,525,053; 10,646,485; y 10,668,060

COL-009

## Guía del Medicamento

### XTAMPZA® ER (oxicodona), cápsulas de liberación prolongada, CII

#### XTAMPZA ER:

- Es un potente analgésico de venta con receta que contiene un opioide (narcótico) y que se usa para controlar el dolor intenso y persistente que exige un período de tratamiento prolongado con un medicamento opioide diario, cuando otros analgésicos no logran un alivio suficiente del dolor o cuando usted no puede tolerarlos.
- Es un analgésico opioide de acción prolongada (de liberación prolongada) que puede implicar un riesgo de sobredosis y muerte. Incluso si toma su dosis correctamente según lo recetado por su profesional sanitario, usted está en riesgo de desarrollar adicción, abuso y uso indebido de opioides, que pueden provocar la muerte.
- No debe tomarse "según sea necesario" (prn).

#### INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE XTAMPZA ER:

- **Busque ayuda de emergencia o llame al 911 inmediatamente si toma demasiado XTAMPZA ER (sobredosis).** Cuando empieza a tomar XTAMPZA ER por primera vez, cuando cambia la dosis o si toma demasiado (sobredosis), pueden producirse problemas respiratorios serios potencialmente mortales que pueden provocar la muerte. Hable con su profesional sanitario sobre la naloxona, un medicamento para el tratamiento de emergencia de una sobredosis.
- El uso de XTAMPZA ER junto con otros opioides, benzodiacepinas, alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (como las drogas ilícitas) puede provocar somnolencia grave, disminución de la conciencia, problemas respiratorios, coma y muerte.
- Nunca dé a otra persona su XTAMPZA ER. Esa persona podría morir por tomarlo. Vender o regalar XTAMPZA ER infringe la ley.
- Guarde XTAMPZA ER de forma segura, fuera de la vista y del alcance de los niños, y en un lugar al que no puedan acceder otras personas, incluidas las personas que visiten la casa.

#### No tome XTAMPZA ER si tiene:

- asma grave, problemas para respirar u otros problemas pulmonares;
- obstrucción intestinal o estrechamiento del estómago o los intestinos.

#### Antes de tomar XTAMPZA ER, informe a su profesional sanitario si tiene antecedentes de:

- traumatismo de cráneo, convulsiones
- problemas hepáticos, renales, tiroideos
- problemas para orinar
- problemas de páncreas o vesícula biliar
- abuso de drogas ilícitas o de medicamentos de venta con receta, adicción al alcohol, sobredosis de opioides o problemas de salud mental

#### Informe a su profesional sanitario en los siguientes casos:

- **Nota que su dolor empeora.** Si su dolor empeora después de tomar XTAMPZA ER, no tome más XTAMPZA ER sin hablar primero con su profesional sanitario. Hable con su profesional sanitario si el dolor aumenta, si la sensibilidad al dolor es más alta o si siente un dolor nuevo después de tomar XTAMPZA ER.
- **Está embarazada o tiene intenciones de quedar embarazada.** El uso de XTAMPZA ER por un período prolongado durante el embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido que podrían ser potencialmente mortales si no se identifican y tratan.
- **Está en período de lactancia.** No se recomienda durante el tratamiento con XTAMPZA ER. Puede dañar a su bebé.

- Vive en un hogar donde hay niños pequeños o alguien con antecedentes de drogadicción o abuso de medicamentos de venta con receta.
- Toma medicamentos de venta con o sin receta, vitaminas o suplementos a base de hierbas. El uso de XTAMPZA ER con ciertos medicamentos puede causar efectos secundarios serios que podrían provocar la muerte.

#### Cuando tome XTAMPZA ER:

- No cambie la dosis. Tome XTAMPZA ER exactamente como se lo haya indicado su profesional sanitario. Utilice la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible necesario.
- Tome su dosis recetada cada 12 horas, a la misma hora cada día. No tome más que la dosis recetada. Si omite una dosis, tome la siguiente a la hora habitual.
- Si no puede tragar las cápsulas de XTAMPZA ER, consulte las Instrucciones de Uso detalladas.
- Siempre tome las cápsulas de XTAMPZA ER con aproximadamente la misma cantidad de alimentos, para asegurarse de que se absorba suficiente medicamento.
- Trague XTAMPZA ER entero. No aspire ni se inyecte XTAMPZA ER, ya que esto podría causarle una sobredosis y la muerte.
- El contenido de las cápsulas de XTAMPZA ER puede espolvorearse sobre alimentos blandos, espolvorearse en un vaso y luego directamente en la boca, o administrarse a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía.
- **Llame a su profesional sanitario si la dosis que está tomando no alivia el dolor.**
- **No deje de tomar XTAMPZA ER sin hablar con su profesional sanitario.**
- Deseche el XTAMPZA ER vencido, no deseado o sin usar de inmediato por el inodoro si no se dispone de una opción directa de devolución del fármaco. Visite [www.fda.gov/drugdisposal](http://www.fda.gov/drugdisposal) para obtener información adicional sobre la eliminación de los medicamentos no utilizados.

#### Mientras esté tomando XTAMPZA ER:

- NO conduzca ni操re maquinaria pesada hasta que sepa cómo lo afecta XTAMPZA ER. XTAMPZA ER puede causarle somnolencia, mareos o aturdimiento.
- NO beba alcohol ni use medicamentos con o sin receta que contengan alcohol. El uso de productos que contengan alcohol durante el tratamiento con XTAMPZA ER puede provocar una sobredosis y la muerte.

#### Los posibles efectos secundarios de XTAMPZA ER son:

- estreñimiento, náuseas, somnolencia, vómitos, cansancio, cefalea, mareos, dolor abdominal. Llame a su profesional sanitario si tiene alguno de estos síntomas y son graves.

#### Obtenga ayuda médica de urgencia o llame al 911 inmediatamente si tiene:

- dificultad para respirar, falta de aire, latidos cardíacos rápidos, dolor torácico, hinchazón de la cara, la lengua o la garganta, somnolencia extrema, mareos al cambiar de postura, sensación de desmayo, agitación, temperatura corporal alta, problemas para caminar, rigidez muscular o cambios mentales como confusión.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de XTAMPZA ER. Llame a su profesional sanitario para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede notificar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088. Para obtener más información, visite [dailymed.nlm.nih.gov](http://dailymed.nlm.nih.gov)

Fabricado por: Patheon Pharmaceuticals, 2110 Galbraith Road, Cincinnati, OH 45237, [www.collegiumpharma.com](http://www.collegiumpharma.com) o llame al 855-331-5615

## Instrucciones de Uso

### XTAMPZA® ER (oxicodona), cápsulas de liberación prolongada, CII

Tome siempre XTAMPZA ER con aproximadamente la misma cantidad de comida. Si no puede tragar las cápsulas de XTAMPZA ER, informe a su profesional sanitario. Si su profesional sanitario le dice que puede tomar XTAMPZA ER espolvoreando el contenido de la cápsula, siga estos pasos:

Se puede abrir XTAMPZA ER y espolvorear el contenido del interior de la cápsula sobre alimentos blandos (como compota de manzana, pudín, yogur, helado o mermelada) de la siguiente manera:

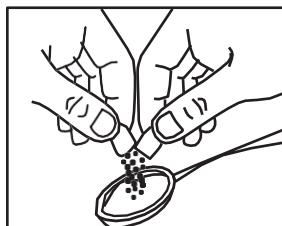


Figura 1

- Abra la cápsula de XTAMPZA ER y espolvoree el contenido sobre aproximadamente una cucharada de los alimentos blandos enumerados anteriormente (consulte la Figura 1).

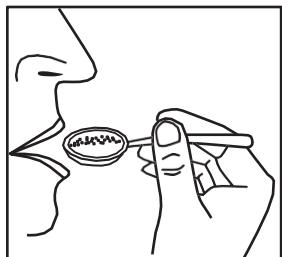


Figura 2

- Trague toda la comida blanda y el contenido de las cápsulas espolvoreado de inmediato. No guarde ninguno de los alimentos blandos ni el contenido de las cápsulas para otra dosis (consulte la Figura 2).

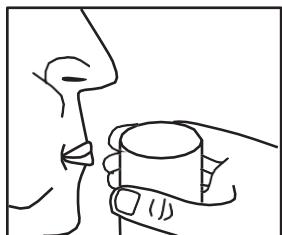


Figura 3

- Enjuáguese la boca para asegurarse de haber tragado todo el contenido de la cápsula. (Consulte la Figura 3).



Figura 4

- Deseche la cápsula vacía por el inodoro de inmediato (consulte la Figura 4).

### Administración de XTAMPZA ER a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía:

Utilice agua, leche o un suplemento nutricional líquido para enjuagar el tubo cuando administre XTAMPZA ER.

**Paso 1:** Enjuague la sonda nasogástrica o de gastrostomía con líquido.

**Paso 2:** Abra una cápsula de XTAMPZA ER y vierta con cuidado el contenido de la cápsula directamente en el tubo. **No** mezcle previamente el contenido de la cápsula con el líquido utilizado para lavar el contenido de la cápsula a través del tubo.

**Paso 3:** Extraiga 15 ml de líquido en una jeringa, inserte la jeringa en el tubo y enjuague el contenido de la cápsula a través del tubo para administrar la dosis.

**Paso 4:** Enjuague el tubo dos veces más, cada vez con 10 ml de líquido, para asegurarse de que no quede nada por el contenido de la cápsula en el tubo.

Esta instrucción de uso ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Emitido: diciembre de 2023

PP-XT-US-1772 11/2024



El contenido de la cápsula de XTAMPZA ER también se puede espolvorear en una taza y luego administrarse directamente en la boca.