

Oxicodona

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: OXYCONTIN® comprimidos de liberación prolongada

Presentaciones y Precio de adquisición:

10 mg 28 comp (15,92 €)

20 mg 28 comp (31,91 €)

40 mg 28 comp (64,29 €)

80 mg 28 comp (105,87 €)

Laboratorio: Mundipharma Pharmaceuticals

Grupo Terapéutico: N02AA: OPIOIDES: ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO

Condiciones de dispensación:

Con receta de estupefacientes.

Procedimiento de autorización:

Reconocimiento mutuo

Fecha de comercialización:

Junio 2004

2.- Solicitud:

Dr. Sierra Córcoles. Unidad del dolor

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España¹:

- Tratamiento del dolor severo.

Mecanismo de acción¹:

Oxicodona es un analgésico opioide, con acción agonista pura sobre los receptores opioides κ , μ y δ del cerebro y de la médula espinal. El efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico y sedante.

Posología¹:

Los comprimidos **se deben tragar enteros**; no se deben partir, masticar ni triturar, pues hacerlo conllevaría la rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal de oxicodona. La ingestión de alimentos no altera la absorción de oxicodona de liberación controlada (LC).

Adultos y ancianos (más de 65 años): Oxicodona LC debe tomarse a intervalos de 12 horas. La dosificación depende de la intensidad del dolor, el historial previo, peso corporal y sexo del paciente (las mayores concentraciones en plasma se dan en la mujer).

En pacientes ancianos debilitados, pacientes que no han tomado opiáceos, o pacientes que presentan dolor severo no controlado con opiáceos más débiles, la dosis inicial usual es de 10 mg cada 12 horas. Se deberá titular la dosis cuidadosamente, diariamente si es necesario; se puede aumentar en incrementos del 25% - 50%. La ausencia de una presentación de 15 mg obliga a doblar la dosis cuando se inicia el tratamiento con 10 mg. La dosificación correcta para cualquier paciente individual es aquella que controla el dolor y que es bien tolerada, durante un total de 12 horas. La necesidad de una medicación de rescate de más de dos veces al día indica que debe aumentarse la dosificación.

Conversión de morfina oral: Los pacientes a los que se les administra morfina oral antes de la terapia con oxicodona LC deberán recibir su dosis diaria, según la siguiente proporción propuesta en la ficha técnica: 10 mg de oxicodona oral equivalen a 20 mg de morfina oral (1:2), si bien la variabilidad entre pacientes requiere que para cada uno sea titulada cuidadosamente la dosis. Sin embargo, en los ensayos clínicos evaluados la equivalencia es del orden de 1:1,5 a 1:1,8.

Dolor no-maligno: El tratamiento deberá ser breve e intermitente a fin de minimizar el riesgo de dependencia. La necesidad de un tratamiento continuado deberá ser evaluada a intervalos regulares. Los pacientes no deberán precisar, en general, más de 160 mg por día.

Dolor oncológico: Se evaluará la dosis hasta que se consiga suprimir el dolor en el paciente, salvo que lo impidan unas reacciones adversas al fármaco incontrolables.

Pacientes con deterioro o insuficiencia renal o hepático: A diferencia de los preparados de morfina, la administración de oxicodona LC no causa niveles significativos de metabolitos activos. No obstante, la concentración de oxicodona en plasma en este grupo de pacientes puede verse aumentada en comparación con pacientes con una función renal o hepática normal. Por tanto, en estos pacientes la dosis inicial deberá seguir un planteamiento conservador, es decir, de un tercio a la mitad de la dosis habitual con una meticolosa evaluación de la dosis. En la insuficiencia hepática severa, puede que sea necesario reducir la frecuencia de la dosificación. No existen datos sobre el uso de oxicodona LC en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Adultos menores de 20 años y niños: No recomendado.

Farmacocinética¹:

Oxicodona posee una biodisponibilidad de hasta el 87% tras administración oral. Tiene una semivida de eliminación de 3 horas y se metaboliza principalmente a noroxicodona y oximorfona. La oximorfona posee cierta actividad analgésica pero está presente en el plasma a bajas concentraciones y no se considera que contribuya al efecto farmacológico de oxicodona.

La liberación de oxicodona LC es bifásica, con una liberación inicial relativamente rápida, seguida de una liberación más controlada que determina las 12 horas de duración de su acción. La semivida de eliminación de oxicodona LC es 4,5 horas lo que conduce a alcanzar un estado estacionario en aproximadamente 1 día.

Oxicodona es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P-450

4.- Evaluación de la eficacia

Se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan oxicodona LC frente a un comparador activo (4 frente a morfina LC y 1 frente a hidromorfona LC, no comercializada en España) en el **tratamiento del dolor crónico oncológico**²⁻⁶. El número de pacientes que participaron es reducido. No se han encontrado ensayos comparativos que evalúen oxicodona en pacientes en los que hubiera fracasado el tratamiento con morfina o en los que los efectos adversos con morfina hubieran llevado al abandono del tratamiento⁷.

El interés de los mismos es la determinación de las dosis equianalgésicas: Los 4 ensayos comparativos doble ciego oxicodona LC vs morfina LC cada 12 horas, permiten considerar que en términos de eficacia analgésica, 1 dosis de 1 mg de oxicodona corresponde a 1,5 mg de morfina, con variaciones individuales importantes²⁻⁵.

La **variable principal de eficacia** utilizada en estos estudios ha consistido en **valoraciones subjetivas del dolor** realizadas por los pacientes, entre ellas la escala visual-analógica (EVA) que utiliza una escala que va desde 0 (ausencia de dolor) a 10 ó 100 (dolor insoportable). También se determina la cantidad de medicación de rescate utilizada.

Los ensayos clínicos en los que se compara oxicodona LC frente a morfina LC son todos aleatorizados, doble-ciego, 3 de ellos cruzados^{2,4,5} y uno en paralelo³, en los que se administran ambos fármacos cada 12 h.

En tres de los ensayos³⁻⁵, no se observaron diferencias significativas en el **efecto analgésico** de oxicodona LC frente a morfina LC, mientras que en el ensayo restante² sí se observaron diferencias significativas, a favor de morfina LC.

En cuanto al uso de **analgésicos de rescate**, en un ensayo³ no se observaron diferencias significativas. Por otra parte, en otros dos ensayos^{2,4} se utilizaron más analgésicos de rescate en el grupo tratado con oxicodona LC (diferencias estadísticamente significativas), y por el contrario, en el ensayo restante⁵ el uso de analgésicos de rescate fue estadísticamente más frecuente en el grupo tratado con morfina LC.

Por otra parte, **en el dolor severo no oncológico:** neuropatía diabética⁸, neuralgia postherpética⁹, artrosis^{10,11}, cirugía^{12,13}, los ensayos evalúan oxicodona frente a placebo, no habiéndose encontrado ninguno en el que se evalúe oxicodona LC frente a comparador activo. Es por ello que no se ha procedido a su evaluación.

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS

ENSAYO 1

Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain. 1997;73:37-45.

Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, cruzado, con comparador activo.

- fase abierta aleatorizada de titulación hasta alcanzar control estable del dolor al menos 48 h (media: 6 días).

- fase doble ciega cruzada en 2 periodos de 3-6 días cada uno.

Población: 45 pacientes adultos con dolor oncológico crónico estable, tratados con opiáceos.

Tratamiento: Oxycodona LC vs morfina LC.

Objetivo y variable principal: evaluar los perfiles farmacodinámicos de oxycodona LC vs morfina LC en pacientes con dolor oncológico crónico.

Variable principal: eficacia: intensidad de dolor según ECVID.

Variables secundarias:

- dosis de medicación de rescate/día
- aceptabilidad de la terapia (dolor + efectos adversos; escala verbal: 1-5).

Resultados: Sólo 27 pacientes evaluables (EA, incumplimiento, errores, etc)

	Oxycodona LC	Morfina LC	p
Intensidad ECVID	0.99	0.77	p < 0.05
Dosis medicación rescate/día	1.26	0.79	p < 0.05
Aceptabilidad de la terapia	3.19	3.49	p < 0.05

Seguridad: Se describe mayor frecuencia de estreñimiento con oxycodona LC (p < 0.01) y mayor frecuencia de vómitos con morfina LC (p < 0.01).

Conclusiones: A pesar de mostrar diferencias estadísticamente significativas a favor de morfina, se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. La corta duración del estudio limita el alcance de estos resultados. Además, no se hace análisis por intención de tratar y hay un 40% de abandonos.

ENSAYO 2

Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. Eur J Pain. 1998;2:239-49.

Diseño: EC multicéntrico aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado frente a comparador activo.

Población: 101 pacientes adultos aleatorizados, pacientes con dolor oncológico crónico tratados con opiáceos.

Tratamiento: Oxycodona LC vs morfina LC. Duración: 12 días

Objetivo y variable principal: : evaluar la eficacia analgésica de oxycodona LC vs morfina LC en pacientes con dolor oncológico crónico Titulación de dosis hasta control estable del dolor al menos 48 h.

Variable principal eficacia: intensidad de dolor según escala categórica de 0 a 3 y según EVA.

Variables secundarias:

- titulación de dosis
- dosis de medicación de rescate/día
- aceptabilidad de la terapia según escala categórica de 1 a 5.

Efectos adversos; somnolencia y náuseas

Resultados: 79 pacientes evaluados en eficacia, 100 de seguridad

-Sin diferencias estadísticamente significativas en las variables.

-La relación de dosis equianalgésicas fue de 1:1,4.

El perfil de efectos adversos fue similar.

Seguridad: El perfil de efectos adversos fue similar

Conclusiones: Oxicocona no aporta nada nuevo.

ENSAYO 3

Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. J Clin Oncol. 1998;16:3222-9.

Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, cruzado, con comparador activo.

Población: 32 pacientes adultos con dolor oncológico crónico tratados con opiáceos orales, con analgesia estable al menos 3 días.

Tratamiento: Oxycodona LC vs morfina LC. Relación inicial dosis oxycodona LC/ morfina LC de 1:1.5.

Objetivo y variable principal: evaluar la eficacia analgésica y seguridad de oxycodona LC vs morfina LC en pacientes con dolor oncológico crónico.

Variable principal: eficacia: intensidad de dolor según EVA (0-100) y CAT (0-4)

Variables secundarias:

- dosis de medicación de rescate/día

Seguridad: sedación, náuseas, otros efectos adversos

Resultados: 23 pacientes evaluables (EA, incumplimiento, errores, etc)

	Oxycodona LC	Morfina LC	p
Intensidad EVA	24.3	22.9	0.43 NS
Intensidad CAT	1.3	1.2	0.36 NS
Dosis medicación rescate/día	2.3	1.7	0.01

Relación dosis oxycodona LC/morfina LC: 1:1.5

Seguridad: Sin diferencias.

Conclusiones: Oxycodona no aporta nada nuevo. Se precisa más analgesia de rescate en el grupo de oxycodona

ENSAYO 4

Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. Br J Cancer. 2003; 89(11): 2027-30

Diseño: EC aleatorizado, doble ciego, cruzado, con comparador activo.

-fase abierta (7 días) tratados con morfina LR hasta control del dolor.

-fase doble ciega cruzada en 2 periodos de 14 días cada uno.

Población: 26 pacientes adultos aleatorizados, con dolor oncológico crónico, tratados con tramadol+AINE+amitriptilina con dolor en EVA de 4 (0-10).

Tratamiento: Oxycodona LC vs morfina LC. 22 pacientes fueron evaluados.

Objetivo y variable principal: evaluar la eficacia y seguridad de oxycodona LC vs morfina LC, pudiendo utilizar como rescate morfina de liberación rápida (MLR).

Se evalúa la eficacia analgésica según la escala EVA y el consumo de MLR

Resultados: 22 pacientes evaluables.

Consumo de MLR: 38% más de consumo en los pacientes con morfina LC ($p < 0.05$)

Analgesia según EVA: sin diferencias

Seguridad: sin diferencias salvo en náuseas y vómitos, menos frecuentes con oxycodona ($p < 0.05$)

Conclusiones: El estudio, de muestra muy pequeña no indica cuál es el end-point principal. Se desconoce la relevancia clínica de la diferencia en el mayor consumo de morfina LR en el grupo de morfina LC.

5. Evaluación de la seguridad

- Las reacciones adversas son las típicas de los agonistas opioides, siendo las más comunes las náuseas y el estreñimiento, presentes en el 28% - 30% de los pacientes.
- También se describen como muy frecuentes (>10%): vómitos, somnolencia, vértigo, prurito.
- Como frecuentes (1-10%): edema, fiebre, dolor abdominal, astenia, cefaleas, vasodilatación, anorexia, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, sueños anómalos, ansiedad, confusión, depresión, insomnio, alucinaciones, debilidad, disnea, broncoespasmo, rash, sudoración, trastornos urinarios.
- La incidencia global de efectos adversos en los ensayos clínicos con oxycodona no es diferente a la observada con morfina o hidromorfona. Aunque en algún ensayo se han observado diferencias en cuanto a mayor frecuencia de estreñimiento con oxycodona² y mayor frecuencia de vómitos con

morfina^{2,5} el reducido número de pacientes en ambos estudios, así como el elevado % de abandonos y la corta duración de uno de ellos², hacen que no se puedan establecer conclusiones fiables.

- Una supresión brusca del tratamiento o la administración de un antagonista de los opiáceos puede dar como resultado un síndrome de supresión, caracterizado por ansiedad, irritabilidad, escalofríos, sofocos, piloerección, dolor de las articulaciones, rinorrea, diaforesis, calambres abdominales y diarrea.
- Por tratarse de una formulación de liberación modificada puede ser necesario vaciar el contenido gástrico, para retirar el fármaco no absorbido.

Advertencias y precauciones¹

Al igual que con todos los narcóticos es aconsejable una reducción de la dosificación en caso de hipotiroidismo. Utilizar con precaución en pacientes opioide-dependientes, en pacientes con psicosis tóxica y en pacientes con elevada presión intracraneal, hipotensión, hipovolemia, y enfermedades del tracto biliar, pancreatitis, trastornos inflamatorios del intestino grueso, hipertrofia prostática, insuficiencia adrenocortical, alcoholismo agudo, enfermedad hepática y renal crónica y pacientes débiles.

Al igual que con todas las preparaciones opioides, aquellos pacientes que se sometan a una cordotomía u otros procedimientos quirúrgicos que alivien el dolor, no deberán recibir oxycodona LC durante las 24 horas previas a la intervención. Si se indica un tratamiento posterior con oxycodona LC, la dosis deberá ajustarse a las nuevas necesidades post-operatorias.

Oxycodona LC deberá administrarse con precaución tras una intervención abdominal, ya que los opiáceos causan disfunción de la motilidad intestinal.

Puede producirse dependencia física en pacientes tratados con oxycodona. Una supresión drástica del fármaco o la administración de un opioide antagonista puede ser causa de síndrome de abstinencia. Cuando los pacientes ya no necesiten terapia con oxycodona LC los sometidos a dosis de 20 – 60 mg/día pueden normalmente detener la terapia de forma drástica y sin consecuencias. Las dosis más elevadas deberán reducirse a lo largo de varios días, de forma que la dosis diaria se reduzca en aproximadamente el 50% durante los dos primeros días y en adelante un 25% cada dos días, hasta que el total de la dosis diaria sea de 10 mg cada 12 horas. En ese momento la terapia puede discontinuarse.

No se ha establecido la seguridad de oxycodona utilizada pre-operatoriamente y hasta 24 horas de post-operatorio, y no puede ser recomendada.

Utilización en situaciones especiales^{1,14}

Embarazo: oxycodona LC tiene asignada la categoría B de la FDA, excepto si se utiliza en periodos prolongados o a altas dosis en embarazo a término, en cuyo caso tiene asignada la categoría D.

Oxycodona se excreta a la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el lactante.

No está recomendado para adultos menores de 20 años ni niños.

Interacciones¹

En pacientes que usen depresores del sistema nervioso central se reducirá la dosis de oxycodona LC ya que los opiáceos potencian los efectos de las fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, alcohol, miorrelajantes y antihipertensivos.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden modificar la acción de los analgésicos narcóticos produciendo excitación del SNC o depresión con crisis hiper o hipotensiva. Su uso esta contraindicado.

Oxycodona es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P-450. La administración concomitante de quinidina, un inhibidor del citocromo P450-2D6, resultó en un aumento del nivel de oxycodona y noroxycodona, sin resultar alterados los efectos farmacodinámicos de oxycodona LC. Esta interacción puede observarse para otros inhibidores potentes del enzima citocromo P450-2D6. Cimetidina y los inhibidores o sustratos del citocromo P450-3A4, tales como ketoconazol y eritromicina pueden inhibir el metabolismo de oxycodona.

6.- Area económica

Para la evaluación del coste comparamos oxycodona con morfina a la equivalencia de dosis de los EC, es decir 1:1.5, y aplicando precio del consejo general de farmacéuticos.

Fármaco y Presentación	Posología	PVP (euros)	Coste tto/día
Oxycodona 20mg E/28	20mg/día	31.91	1.13
Morfina LC 30mg E/60	30mg/día	29.30	0.48

El coste con oxycodona es 2.3 veces superior a morfina LC

7.- Conclusiones

- Oxidodona de liberación controlada (LC) es un analgésico opioide comercializado recientemente en España para el tratamiento del dolor severo. Los comprimidos de oxidodona LC permiten, al igual que los de morfina LC, una administración por vía oral cada 12 horas.
- En pacientes con **dolor oncológico crónico**, en los ensayos clínicos comparativos frente a **morfina LC e hidromorfona LC** (no comercializada en España) **no ha presentado ventajas ni en eficacia, ni en seguridad, ni en pauta de administración con respecto a dichos fármacos.**
- Por otra parte, en **el dolor severo no oncológico** (neuropatía diabética, neuralgia postherpética, artrosis, cirugía), **los ensayos evalúan oxidodona frente a placebo, no habiéndose realizado ningún ECA en el que se evalúe oxidodona LC frente a otros analgésicos.**
- Con respecto a morfina LC, oxidodona LC presenta el inconveniente de que al inicio del tratamiento, cuando con un comprimido de 10 mg no se consigue suprimir el dolor, la inexistencia de comprimidos de 15 mg obliga a doblar la dosis. Además, debido a la inexistencia de formas de liberación inmediata de oxidodona en el mercado, en caso de necesitar medicación de rescate entre 2 tomas de oxidodona LC, habría que recurrir a especialidades farmacéuticas de morfina de liberación inmediata.
- El coste de oxidodona LC es 2,3 veces superior al de morfina LC.
- **Morfina oral continúa siendo el tratamiento de referencia en el 3er escalón de la escalera analgésica de la OMS.** En caso de no poder utilizar la vía oral, y una vez verificadas la ausencia de una nueva causa de dolor así como la correcta administración del tratamiento, existen alternativas terapéuticas: otra vía de administración de morfina (subcutánea) o bien parches transdérmicos de fentanilo.
- En consecuencia, la CFT propone no incluir oxidodona dentro del a Guía del Hospital, clasificándolo como C-1 y continuar utilizando el tratamiento de elección (morfina oral de liberación controlada) en el dolor crónico severo.

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de OXYCONTIN® (Mundipharma Pharmaceuticals).
2. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*. 1997;73:37-45.
3. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain*. 1998;2:239-49.
4. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol*. 1998;16:3222-9.
5. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer*. 2003; 89(11): 2027-30.
6. Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer*. 1997;79:1428-37.
7. Prescrire Rédaction. Oxycodone par voie orale (Oxycontin LP®). Pas d'avantage sur la morphine orale. *Rev Prescr*. 2002;22(232):649-51.
8. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology*. 2003;60:927-34.
9. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50:1837-41.
10. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bochow B, Rapoport R, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain. Placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med*. 2000;160:853-60.
11. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled-release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1999;26:862-9.
12. Chevillat A, Chen A, Oster G, McGarry L, Narcissian E. A randomized trial of controlled-release oxycodone during inpatient rehabilitation following unilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2001;83(4):572-6.
13. Reuben SS, Steinberg RB, Maciolek H. Preoperative administration of controlled-release oxycodone for the management of pain after ambulatory laparoscopic tubal ligation surgery. *J Clin Anesth*. 2002;14:223-7.
14. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2002.
15. Control of pain in patients with cancer. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). June 2000.