

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (14/12/2009)

OXICODONA

Datos del solicitante

Dr. xxx del Servicio de Oncología solicita la inclusión de Oxycodona para el tratamiento del dolor intenso en pacientes no respondedores a otros opioides orales (rotación de opioides), tratamiento del dolor neuropático intenso, y el tratamiento del dolor visceral intenso..

Datos del medicamento

DCI: OXICODONA CLORHIDRATO

Grupo terapéutico: N02AA OPIOIDES: ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Composición cuantitativa: 5, 10, 20, 40 y 80 mg

Vía de administración: ORAL

Tipo de dispensación: ESTUPEFACIENTE (E)

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVL (+4%IVA)
658743	OXYCONTIN®	5 mg	28 comprimidos	MUNDIPHARMA	5,08 €
651505	OXYCONTIN®	10 mg	28 comprimidos	MUNDIPHARMA	10,17 €
651679	OXYCONTIN®	20 mg	28 comprimidos	MUNDIPHARMA	20,38 €
652099	OXYCONTIN®	40 mg	28 comprimidos	MUNDIPHARMA	41,06 €
652511	OXYCONTIN®	80 mg	28 comprimidos	MUNDIPHARMA	67,62 €

DCI: OXICODONA CLORHIDRATO

Grupo terapéutico: N02AA OPIOIDES: ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Composición cuantitativa: 5, 10 y 20

Vía de administración: ORAL

Tipo de dispensación: ESTUPEFACIENTE (E)

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVL (+4%IVA)
-----------------	------------------	--------------	--------	-------------	--------------

650685	OXYNORM®	5 mg	28 cápsulas	MUNDIPHARMA	4,37 €
650687	OXYNORM®	10 mg	28 cápsulas	MUNDIPHARMA	7,86 €
650691	OXYNORM®	20 mg	28 cápsulas	MUNDIPHARMA	15,58 €

DCI: OXICODONA CLORHIDRATO

Grupo terapéutico: N02AA OPIOIDES: ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO.

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN ORAL

Composición cuantitativa: 10MG/ML

Vía de administración: ORAL

Tipo de dispensación: ESTUPEFACIENTE (E)

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Envase	Laboratorio	PVL (+4%IVA)
650823	OXYNORM®	10mg/ml	30 ml	MUNDIPHARMA	11,90 €

Por carecerse de ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de las formas farmacéuticas de liberación inmediata y de la solución oral, todo lo referido a continuación corresponde a la oxycodona en comprimidos de liberación controlada (LC).

Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas:

AEM: Tratamiento del dolor severo.

FDA: Dolor canceroso, postoperatorio, artrítico, odontológico y de espalda.

Acción farmacológica:

La oxycodona es un agonista totalmente opioide, sin propiedades antagonistas con afinidad por los receptores de opiáceos κ , μ y δ del cerebro y de la médula espinal, con efecto analgésico, ansiolítico y sedante.

Farmacocinética:

Oxycodona posee una biodisponibilidad de hasta el 87% tras administración oral. La C_p pico CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

se alcanza a los 2-3,2 h. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 2D6 (los metabolizadores lentos pueden obtener escaso efecto analgésico) a dos metabolitos: noroxycodona y oximorfona. Este último es activo, posee cierta actividad analgésica pero está presente en el plasma a bajas concentraciones y no se considera que contribuya al efecto farmacológico de oxycodona.

La liberación de oxycodona 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 oxycodona LC es 4,5 horas lo que conduce a alcanzar un estado estacionario en aproximadamente 1 día.

La ingestión de un alimento de alto contenido graso no altera la concentración pico de oxycodona o el grado de absorción de oxycodona de OxyContin® comprimidos.

La liberación de la oxycodona de OxyContin® comprimidos es independiente del pH.

Posología:

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 oxycodona.

- *Adultos y ancianos (más de 65 años):* Oxycodona 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 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 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 oxycodona LC deberán recibir su dosis diaria, según la siguiente proporción propuesta en la ficha técnica: 10 mg de oxycodona 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/ 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 hepática:* la concentración de oxycodona 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 meticulosa evaluación de la dosis. En la insuficiencia hepática severa, puede que sea necesario reducir la frecuencia de la dosificación. En presencia de insuficiencia hepática, el AUC puede elevarse hasta un 90%. No existen datos sobre el uso de oxycodona LC en pacientes sometidos a hemodiálisis.

- *Adultos menores de 20 años y niños:* No recomendado.

Contraindicaciones:

Depresión respiratoria, lesiones en la cabeza, íleo paralítico, abdomen agudo, vaciamiento gástrico retardado, enfermedad obstructiva severa de las vías respiratorias, asma bronquial severa, hipercarbia ó hipercapnia, sensibilidad conocida a la oxycodona, morfina u otros opioides, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa o en las dos semanas siguientes a la discontinuación de su uso. No se

ha establecido la seguridad de OxyContin® utilizado pre-operatoriamente y hasta 24 horas de post-operatorio, y no puede ser recomendada.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Al igual que con todos los narcóticos es aconsejable una reducción de la dosificación en caso de hipotiroidismo. OxyContin® comprimidos no deberá utilizarse mientras exista la posibilidad de íleo paralítico. OxyContin® 80 mg comprimidos puede causar depresión respiratoria fatal cuando se administran a pacientes que no han sido tratados anteriormente con opioides.

Si se sospecha de íleo paralítico o se produce durante su utilización, deberá discontinuarse OxyContin® comprimidos de forma inmediata. 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 OxyContin® comprimidos durante las 24 horas previas a la intervención.

Al igual que con todas las preparaciones opioides, los opioides 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 OxyContin® comprimidos, 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 luego en adelante un 25% cada dos días, hasta que el total de la dosis diaria alcance la dosis recomendada para pacientes intactos a los opioides, es decir, 10 mg cada 12

horas. En ese momento la terapia puede discontinuarse.

Los comprimidos contienen 69.25 mg (comprimidos de 10 mg), 59.25 mg (comprimidos de 20 mg), 35.25 mg (comprimidos de 40 mg) y 78.50 mg (comprimidos de 80 mg). de lactosa por comprimido.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

OxyContin® deberá utilizarse con precaución y se reducirá la dosis en pacientes que usen depresores del sistema nervioso central, ya que los opioides potencian los efectos de las fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, alcohol, miorelajantes y antihipertensivos. Se sabe que los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden modificar la acción de los analgésicos narcóticos produciendo excitación del SNC o depresión con crisis hiper o hipotensivas. La administración concomitante de quinidina, un inhibidor del citocromo P450-2D6, resultó en un incremento del 11 % de la Cmax de Oxycodona, del 13 % del AUC y del 14 % en el t_{1/2} de eliminación. Esta interacción puede observarse para otros inhibidores potentes del enzima citocromo P450-2D6. La cimetidina y los inhibidores o sustratos del citocromo P450-3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina pueden inhibir el metabolismo de la oxycodona.

Embarazo y lactancia:

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.

La oxycodona se excreta con la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el lactante.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes observadas son náuseas y estreñimiento, presentes ambas en aproximadamente el 28% - 30% de los pacientes. Si las náuseas o el vómito son molestos, la oxycodona puede combinarse con un antiemético. Como con cualquier opioide fuerte, se puede esperar estreñimiento, y tratarse con los laxantes adecuados.

Las reacciones adversas del fármaco son las típicas de los agonistas opioides y tienden a disminuir con el tiempo, a excepción del estreñimiento.

Al igual que con otros opioides, el efecto secundario más severo es la depresión

respiratoria, más probable en ancianos, y en pacientes débiles o que no toleran los opioides.

Sobredosis:

En el caso de sobredosis masiva administrar por vía intravenosa 0,8 mg de naloxona .

Repetir a intervalos de 2 –3 minutos según sea necesario o mediante infusión de 2 mg en 500 ml de solución salina normal o dextrosa al 5% (0.004 mg/ml).

Para sobredosis menos severas, administrar 0.2 mg de naloxona por vía intravenosa, seguido de incrementos de 0,1 mg cada 2 minutos si fuera necesario.

Evaluación de la eficacia

Se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan oxycodona LC frente a un comparador activo (4 frente a morfina LC y 1 frente a hidromorfona LC, 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 oxycodona 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 oxycodona LC vs morfina LC cada 12 horas, permiten considerar que en términos de eficacia analgésica, 1 dosis de 1 mg de oxycodona 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 oxycodona 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 oxycodona 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 oxycodona 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 oxycodona frente a placebo, no habiéndose encontrado ninguno en el que se evalúe oxycodona 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)

	OXICODONA 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 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.

Seguridad: El perfil de efectos adversos fue similar

Conclusiones: Oxycodona no aporta nada nuevo.

• ENSAYO 3

Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. Randomized, doubleblind, 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: Oxidodona LC vs morfina LC. Relación inicial dosis oxidodona LC/ morfina LC de 1:1.5.

Objetivo y variable principal: evaluar la eficacia analgésica y seguridad de oxidodona 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)

	OXICODONA 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 oxidodona LC/morfina LC: 1:1.5

Seguridad: Sin diferencias.

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

• 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: Oxidodona LC vs morfina LC. 22 pacientes fueron evaluados.

Objetivo y variable principal: evaluar la eficacia y seguridad de oxidodona 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 oxidodona (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.

LC: liberación controlada.

CAT: escala categórica de intensidad de dolor de 5 puntos, de 0 (ausencia de dolor) a 4 (dolor insoportable).

EVA: escala visual-analógica que utiliza una línea que va desde 0 mm (ausencia de dolor) hasta 10 ó 100 mm (dolor insoportable).

ECVid: escala de clasificación verbal de la intensidad de dolor, de 4 puntos: ausencia de dolor, suave, moderado, intenso.

En el único de los cuatro ensayos en el que se apreciaron diferencias significativas en la intensidad del dolor, éstas fueron favorables a morfina. En cuanto al número de dosis de analgesia de rescate, en un ensayo fueron significativamente menores con oxidodona, pero en otros dos fueron mayores; en el cuarto no hubo diferencia significativa.

El tamaño de estos ensayos fue en general pequeño, por lo que la validez de sus conclusiones resulta limitada. Además, el porcentaje de pérdidas fue considerable. En la mayoría de ellos, no hubo diferencias en ninguna de las variables de eficacia, ni en las de seguridad.

Los ensayos en dolor oncológico son insuficientes para confirmar que la oxycodona LC sea equiparable a la morfina LC en el tratamiento del dolor canceroso crónico, tanto por su escaso tamaño, como por su duración demasiado breve, como por sus resultados.

Por otra parte, no se han encontrado ensayos que comparen oxycodona frente a opiáceos transdérmicos (fentanilo, buprenorfina). De mayor relevancia, tampoco hay ensayos publicados que comprueben si la oxycodona resulta eficaz en sujetos que no respondan a morfina o que lo hagan de forma insuficiente. En cuanto a la

posibilidad de su asociación, sí existe un estudio cruzado en voluntarias sanas, usando un modelo experimental de dolor por frío (sumergiendo una mano en agua helada), cuyos resultados se oponen a que la asociación de morfina y oxycodona muestre sinergia antinociceptiva.

No se han encontrado ensayos comparativos frente a los tratamientos activos más habituales en las neuropatías diabética o postherpética (otros opiáceos, amitriptilina ni antiepilépticos).

La tabla adjunta recoge los 11 ensayos en **dolor no oncológico**:

Tipo de dolor	ensayo	control	comentarios
postquirúrgico	Cheville 2001	placebo	n=59
	Sunshine 1996	oxycodona LI	dosis única
	Reuben 2002		n=60
	Curtiss 1999	morfina LC	n=169, dosis única similar eficacia y seguridad
neuropatía diabética	Gimbel 2003	placebo (rescate analgésico no permitido)	n=159
	Watson 2003		n=36
postherpético	Watson 1998	Placebo	n=50
artrósico	Caldwell 1999	oxycodona LI, placebo	
	Roth 2000	placebo	
lumbalgia	Hale 1999	oxycodona LI	n=47
	Salzmann 1999		n=57, abierto

En general: oxycodona superior a placebo, eficacia similar a dosis mayor de morfina (mayor potencia), y menos náuseas y vómitos que morfina.

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 precauciones

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.

Puede producirse dependencia física en pacientes tratados con oxicodona. Una supresión drástica del fármaco o la administración de un opioide antagonista puede ser causa de síndrome de abstinencia.

Evaluación económica

Para la evaluación del coste comparamos oxicodona con otros opiodes a sus dosis equivalentes (en el caso de la morfina, se ha tenido en cuenta la equivalencia de dosis de los

EC, es decir 1:1.5), y aplicando precio de venta al laboratorio (PVL) del consejo general de farmacéuticos.

Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia

Medicamento	Precio envase (PVL+4%IVA)	Precio unidad (PVL+4%IVA)	Posología	Coste / día	Coste 30 días
OXICODONA 20 mg 28 comp	20,38 E	0,73 E	20 mg/12h	1,46 E	43,80 E
MORFINA LC 30 mg 100 comp	30,68 E	0,31 E	30 mg/12h	0,62 E	18,60 E
FENTANILO 25 mcg 5 parches	18,79 E	3,76 E	1 parche/3 días	1,25 E	37,50 E
HIDROMORFONA 8 mg 30 comp	35,96 E	1,20 E	8 mg/24h	1,20 E	36,00 E

Conclusiones

- El coste de oxicodona LC es 2,35 veces superior al de morfina LC.
- En pacientes con dolor oncológico crónico, en los ensayos clínicos comparativos frente a morfina LC e hidromorfona LC, 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 oxicodona frente a placebo, no habiéndose realizado ningún ECA en el que

se evalúe oxicodona LC frente a otros analgésicos.

- Oxicodona de liberación controlada (LC) es un analgésico opioide para el tratamiento del dolor severo. Los comprimidos de oxicodona LC permiten, al igual que los de morfina LC, una administración por vía oral cada 12 horas.
- Morfina oral continúa siendo el tratamiento de referencia en el tercer 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 la actualidad no existen datos sobre la posible efectividad de la oxicodona en sujetos que no respondan adecuadamente a la morfina, o que presenten efectos indeseables con la misma.
- En dolores graves de etiología no oncológica, oxicodona ha demostrado su eficacia exclusivamente frente a placebo, no disponiéndose de ensayos comparativos frente a ninguno de los otros principios activos empleados en estos cuadros (opiáceos, antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, estabilizadores del humor, etc).

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, doubleblind, 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. Cheville A, Chen A, Oster G, McGarry L, Narcessian 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.