



## Hidromorfona (Jurnista®)

Dolor intenso

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de Clínica Universitaria de Navarra

Fecha 21/04/2009

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Hidromorfona OROS®

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento del dolor intenso

**Autores / Revisores:** Ana Cristina Riestra/ Dra. Ana Ortega

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Declaran no conflicto de intereses.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:**

**Servicio:**

**Justificación de la solicitud:** En la solicitud el Dr. Pérez refiere: "Rotación de opioides. Menos náuseas, posible mejor eficacia por actuar a nivel del receptor  $\delta$ "

**Fecha recepción de la solicitud:** 26 de febrero de 2009

**Petición a título:** Ha sido consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Hidromorfona

**Nombre comercial:** Jurnista®

**Laboratorio:** Janssen-Cilag S.A.

**Grupo terapéutico.** Denominación: Analgésicos alcaloides naturales del opio. Código ATC: N02AA03

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Estupefaciente

**Vía de registro:** Reconocimiento mutuo. 1997 aprobación en Reino Unido.

#### Presentaciones y precio

| Forma farmacéutica y dosis                           | Envase de x unidades | Código        | Coste por unidad PVP con IVA | Coste por unidad PVL con IVA |
|------------------------------------------------------|----------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|
| JURNISTA, 4 mg comprimidos de liberación prolongada  | 30                   | 6607541       | 26,99                        | 17,29                        |
| JURNISTA, 8 mg comprimidos de liberación prolongada  | 30                   | 6559987       | 53,98                        | 34,58                        |
| JURNISTA, 16 mg comprimidos de liberación prolongada | 30                   | 6559994       | 107,96                       | 69,16                        |
| JURNISTA, 32 mg comprimidos de liberación prolongada | 30                   | 6560006       | 162,82                       | 110,65                       |
| JURNISTA, 64 mg comprimidos de liberación prolongada | 30                   | No disponible |                              |                              |

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

**4.1 Mecanismo de acción.** La hidromorfona es un agonista opiáceo semisintético, cetona hidrogenada de la morfina. La hidromorfona, como todos los analgésicos opioides, ejerce sus efectos farmacológicos principales sobre el SNC y el músculo liso. Estos efectos son expresados y modulados por la unión a receptores opioides específicos. La hidromorfona es principalmente un **agonista de los receptores  $\mu$**  mostrando una **afinidad débil por los receptores  $\delta$** . La analgesia ocurre como consecuencia de la unión de la hidromorfona a los receptores  $\mu$  del SNC.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: tratamiento de dolor intenso. Septiembre de 2006.

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La administración segura y eficaz de Journista® en pacientes con dolor, al igual que ocurre con otros analgésicos opioides, requiere una **evaluación global del paciente**. Así mismo, la selección de la dosis dependerá de la naturaleza del dolor, así como de la situación clínica concurrente del paciente. Debido a la variabilidad inter-individual en la respuesta a opioides, se recomienda que todos los pacientes comiencen con dosis baja y adecuada al nivel de analgesia requerido, manteniendo un balance aceptable con el perfil de reacciones adversas.

Como con otros opiodes mayores, al inicio del tratamiento se deben considerar medidas profilácticas para prevenir reacciones adversas conocidas (por ejemplo estreñimiento).

Se deben dar instrucciones a los pacientes para que traguen el comprimido de Journista® entero con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día, y nunca masticarlo, dividirlo o machacarlo.

### *Pacientes que actualmente no están en tratamiento de forma rutinaria con opioides:*

La dosis inicial en la mayoría de los pacientes debería ser 8 mg cada 24 horas y no debería exceder 8 mg cada 24 horas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis inicial de titulación de 4 mg cada 24 horas para mejorar la tolerabilidad. Si se requiere, la dosis de titulación puede aumentarse o disminuirse en 4 ó 8 mg cada 24 horas, dependiendo de la respuesta y de los requerimientos analgésicos suplementarios. Debido a que el ajuste de dosis hasta alcanzar la analgesia adecuada es más lento con preparaciones de opioides de liberación controlada, puede ser aconsejable iniciar el tratamiento con preparaciones convencionales de liberación inmediata (por ejemplo, hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata) y después convertirlas a la dosis diaria total apropiada de Journista®. Usar la tabla adjunta para realizar la conversión.

### *Pacientes que están actualmente en tratamiento con opioides de forma regular:*

En pacientes que actualmente toman analgésicos opioides, la dosis inicial de Journista® se debe basar en la dosis diaria del opioide anterior, usando los factores equianalgésicos estándares. Para otros opioides diferentes a la morfina, primero se debería calcular la dosis diaria total equivalente de morfina, y posteriormente utilizar la tabla siguiente para determinar la dosis diaria total equivalente de Journista®.

Tabla de conversión: Factores de Multiplicación para Convertir la Dosis Diaria de Opioides Anteriores a la Dosis Diaria de Journista® (mg/día opioide anterior x Factor = mg/día Journista®)

| Opioide Anterior | Opioide Anterior Oral (factor) | Opioide Anterior Parenteral (factor) |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Morfina          | 0,2                            | 0,6                                  |
| Hidromorfona     | 1                              | 4                                    |

Probablemente ningún factor fijo de conversión, es satisfactorio en todos los pacientes, debido a las diferencias interindividuales y de formulaciones. Por lo tanto, se debe hacer la conversión a la dosis de inicio recomendada de Journista®, y seguirse de una estrecha supervisión del paciente.

Las posologías se deberían redondear a la baja en intervalos de 4 mg, ajustándolas a la dosis disponible más adecuada (Journista®, comprimidos de 4, 8, 16, 32 y 64 mg), y de acuerdo a lo recomendado clínicamente.

Cuando se inicie el tratamiento con Journista®, se debe interrumpir la administración de todos los analgésicos opioides cuya acción dure veinticuatro horas.

Journista® se puede usar de forma segura, con dosis habituales de analgésicos no opioides y analgésicos complementarios.

### *Analgesia Adicional:*

Además del tratamiento con Journista® una vez al día; los pacientes con dolor crónico pueden tener a su disposición fármacos contra el dolor irruptivo en preparaciones de liberación inmediata (por ejemplo hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata). Se debe usar la tabla de conversión para la conversión de las dosis. Las dosis individuales complementarias de hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata, generalmente no deben exceder el 10%-25% de la dosis de Journista® de 24 horas (ver tabla siguiente).

## Dosis de Inicio recomendada para Fármacos de Rescate Adicionales

| Dosis Diaria de JURNISTA (mg) | Comprimidos de Hidromorfona de liberación inmediata (mg por dosis) | Morfina de liberación inmediata (mg) |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 4                             | -                                                                  | 5                                    |

|    |   |       |
|----|---|-------|
| 8  | 2 | 10    |
| 16 | 2 | 10-15 |
| 32 | 4 | 20-30 |
| 64 | 8 | 40-60 |

*Individualización de la dosis y tratamiento de mantenimiento:*

Una vez iniciado el tratamiento con Journista®, pueden ser necesarios ajustes de dosis para obtener el mejor equilibrio para el paciente entre el alivio del dolor y los efectos secundarios debido a los opioides.

Puede ser necesario un aumento gradual de la dosis, si la intensidad del dolor aumenta o la analgesia es inadecuada. Para permitir que los efectos producidos por el cambio de dosis se estabilicen, no se debe aumentar la dosis en intervalos inferiores a 2 días. Como norma, en cada ajuste de dosis, se deben considerar incrementos del 25 %-100 % de la dosis diaria de Journista® administrada hasta ese momento.

Una vez que los pacientes estén estabilizados con el tratamiento de Journista®, puede mantenerse la dosis el tiempo que sea necesario. Los ajustes de dosis y la necesidad de continuar en tratamiento con opioides de veinticuatro horas de duración, deben reevaluarse periódicamente.

**4.4 Farmacocinética.**

Después de la administración de una dosis única oral de Journista® comprimidos de liberación prolongada, las **concentraciones plasmáticas aumentan gradualmente durante 6 u 8 horas**. A partir de entonces, **las concentraciones se mantienen hasta aproximadamente 18 y 24 horas después de la administración**; los valores medios de Tmax fueron aproximadamente de 13 a 16 horas. Esto demuestra, que hidromorfona se libera de la forma farmacéutica de una manera constante, con una absorción continuada del medicamento a lo largo del tubo digestivo durante aproximadamente 24 horas. Estos datos son consistentes con la administración una vez al día. La biodisponibilidad media absoluta de la hidromorfona después de una dosis única de 8, 16 ó 32 mg de Journista®, oscila entre el 22 % al 26 %.

Las concentraciones plasmáticas estables son aproximadamente dos veces las observadas después de la primera dosis, y el equilibrio se alcanza aproximadamente en el momento que se administra la tercera dosis de Journista®. Con la administración múltiple, no se observó ningún cambio dependiente del tiempo en la farmacocinética. Journista® administrado una vez al día, mantuvo las concentraciones plasmáticas estables de hidromorfona en el mismo intervalo de concentración que cuando se administra un comprimido de liberación inmediata 4 veces al día a la misma dosis total diaria, disminuyendo las fluctuaciones periódicas en los niveles plasmáticos observados con comprimidos de liberación inmediata. El grado de fluctuación en la concentración plasmática estable durante un período de 24 horas, fue mas bajo con Journista® (83 %) cuando se comparó con las fluctuaciones totales del comprimido de liberación inmediata (147 %). El AUC de la hidromorfona para Journista®, en el caso de la concentración plasmática estable, es equivalente al observado para el comprimido de liberación inmediata.

La **unión a proteínas plasmáticas es baja (<30 %)**. La vía principal de metabolización es la glucuronización y el metabolito principal es hidromorfona 3- glucurónido, el cual sigue en plasma una evolución en el tiempo similar a hidromorfona. A diferencia de la morfina, no se produce -6-glucurónido. Se ha demostrado una farmacocinética lineal para el comprimido de liberación prolongada, en un intervalo de dosis de 4 a 64 mg, con un aumento en las concentraciones plasmáticas (Cmax) y en la exposición total (AUC) proporcional a la dosis.

El efecto de la edad sobre la farmacocinética de una dosis única de la hidromorfona de liberación inmediata, provocó una disminución del 14 % en Cmax y un aumento modesto (11 %) en la AUC en el anciano comparado con el joven. No se observó ninguna diferencia en Tmax. No se puede excluir una mayor sensibilidad en los individuos de edad avanzada. En general, la selección de dosis para un paciente anciano se debe hacer con cautela, normalmente comenzando con la dosis mas baja del rango de dosis, y teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardiaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos en esta población.

Después de la administración de Journista® en mujeres y hombres, las concentraciones plasmáticas de hidromorfona y los parámetros farmacocinéticas, son similares.

En los estudios que usaron medicación oral única con comprimidos convencionales (liberación inmediata), la insuficiencia hepática reduce el metabolismo de primer paso de la hidromorfona, de tal forma, que en los sujetos con disfunción hepática moderada, se observan niveles plasmáticos de hidromorfona cuatro veces más altos. La insuficiencia renal afectó a la farmacocinética de la hidromorfona y la de sus metabolitos hidromorfona 3- glucurónido y 3-sulfato. Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la

hidromorfona fueron un aumento de la biodisponibilidad de hidromorfona en 2 y 4 veces en pacientes con deterioro moderado y grave, respectivamente. Hubo también cambios sustanciales en la cinética de eliminación de hidromorfona 3-glucurónido para el grupo de insuficiencia renal grave, aunque la hemodiálisis fue eficaz en reducir los niveles plasmáticos tanto de hidromorfona como de sus metabolitos.

En un estudio se comparó la absorción de la hidromorfona de Journista® cuando se toma con 240 ml de alcohol, al 4 %, al 20 % y al 40 %, y se vio que en ayunas los valores de la Cmax aumentaron en una media de 17, 31, y 28 % respectivamente, viéndose menos afectados después de ingerir alimentos siendo estos valores 14, 14, y 10 %, respectivamente. La Tmax media cuando se tomó (postprandial y en ayunas) con alcohol al 4, al 20 y al 40 % fue 12-16 h y sin alcohol fue 16 h. No se vio ningún efecto sobre los valores de AUC, tanto después de ingerir alimento como en ayunas.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Aunque la morfina es el estándar de referencia para el manejo del dolor intenso, algunos pacientes no logran la analgesia adecuada o sufren **toxicidad intolerable** relacionada con la morfina. En este grupo de pacientes, los efectos colaterales intolerables como vómitos, delirio y mioclonías impiden aumentar la dosis. Para estos pacientes se recomiendan cambio a otras alternativas. Actualmente existe consenso sobre la necesidad de varias alternativas para el manejo del dolor porque se ha visto que la respuesta a un opioide particular está sujeta a grandes **variaciones inter-individuales**. Aunque no se conocen las causas de estas diferencias entre individuos, estudios han sugerido que no depende únicamente del tipo de receptor al que se une cada fármaco, también existen diferencias inter-individuales en los subtipos de receptor y en la localización de estos en el sistema nervioso. Además clínicamente se puede necesitar el uso de diferentes analgésicos opioides para alcanzar la máxima eficacia para cada paciente.

Algunos estudios ponen en evidencia que la **rotación de opioides es necesaria** cuando la toxicidad actúa como limitante de la eficacia (2-5), se ha observado clínicamente que el cambio de un opiáceo que no ha controlado el dolor o ha causado efectos colaterales intolerables a un opiáceo alternativo, puede tener como resultado una mejor tolerancia o control del dolor, o ambas cosas. Por lo que no se considera que, pese a tener la misma indicación sean mutuamente excluyentes.

#### Características comparadas con otros medicamentos similares

| Nombre             | JURNISTA                                                                                                                                                                                                            | MST CONTINUS                                                                          | OXYCONTIN                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Principio activo   | Hidromorfona                                                                                                                                                                                                        | Morfina                                                                               | Oxicodona                                                                                                                                                                                                     |
| Presentación       | Comprimidos de 4,8, 16,32 y 64 mg                                                                                                                                                                                   | Comprimidos de 5, 10, 30, 60 y 100 mg                                                 | Comprimidos de 5, 10, 20,40 y 80 mg                                                                                                                                                                           |
| Posología          | Dosis inicial: 8 mg cada 24 horas                                                                                                                                                                                   | Adultos oral: 10-30 mg c/12 h, incrementar de 30-50%/día hasta alcanzar dosis eficaz. | OxyContin comprimidos deben tomarse a intervalos de 12 horas. La dosificación depende de la severidad del dolor, el historial previo del paciente, necesidades analgésicas, peso corporal y sexo del paciente |
| Forma Farmacéutica | Hidromorfona OROS® (Jurnista®) es la única formulación de opioides de larga duración que utiliza el <b>sistema de liberación osmótica</b> , manteniendo las concentraciones de fármaco constantes durante 24 horas. | Comprimidos de liberación modificada                                                  | Comprimidos de liberación modificada                                                                                                                                                                          |

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone del informe EPAR de la EMEA ni del informe CEDER de la FDA. La aprobación se ha realizado por reconocimiento mutuo.

A fecha 11 de marzo de 2009 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline con los términos "Jurnista" o "Hidromorfona OROS" bajo "Randomized Controlled Trial", "Meta-Analysis" o "Review" como límites. Así también se buscó en la librería Cochrane de revisiones sistemáticas y en DARE.

Se dispone de 5 ensayos clínicos publicados y de 2 revisiones sistemáticas.

De los ensayos clínicos estudiados 2 comparan el fármaco evaluado con oxycodona de liberación modificada , 1 con morfina de liberación sostenida, 1 con terapia opioide estándar sin especificar y el último, no posee comparador activo.

El nº de estudios considerados para realizar la evaluación son: 1 revisión sistemática y 3 ensayos clínicos. El resto de estudios no se han tenido en cuenta para realizar la evaluación por los motivos siguientes; uno de los ensayos clínicos es en alemán, de un ensayo clínico y de una evaluación económica no se dispone del texto completo y en la revisión sistemática adicional es una evaluación de la forma farmacéutica.

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Abreviaturas:

HM: hidromorfona

M: Morfina

VAS: Escala visual analógica

NDS: No diferencias significativas

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

MOS: Medical Outcomes Study Sleep Scale

VRS: Escala de dolor verbal ("verbal rating score")

PM: Post meridiem

AM: Ante meridiem

Los dos primeros ensayos clínicos analizados han sido extraídos de la revisión sistemática Quiqley 2007, ambos estudios comparan hidromorfona oral de liberación controlada y sulfato de morfina (MST®) de liberación controlada (Napp 2000; Moriarty 1999, se han extraído de la revisión estos dos trabajos por considerarlos útiles al comparar formas farmacéuticas de liberación modificada.

#### Tabla 1. Referencia: Moriarty 1999

**Diseño experimental** : Randomizado, cruzado, doble ciego

**Cuadro estudiado** : dolor oncológico

**Número de pacientes** :100

**Intervención** : HM liberación sostenida/ Morfina de liberación sostenida (con factor de conversión de dosis HM :M 7,5 :1) cada brazo 3 días de duración

**Medidas de resultado** : VAS 100 mm, VRS

**Resultados analgésicos** :

**Dolor** : NDS , puntuaciones de dolor bajas < 11 mm (VAS)

**Analgesia de rescate** : NDS, el 79% de los pacientes no requirieron analgesia de rescate.

**Resultados efectos adversos** : 88 EA en 35 pacientes ; 15 relacionados con la medicación (HM8 M7) ; 3 casos de náuseas/vómitos por HM y ninguno por morfina.

**Satisfacción/Preferencia del paciente** : 18/43 no tenían preferencia (41,86%), 13/43 preferían M (30,2%), 5/43 preferían HM 11,65%)

**Retiradas** : 89 pacientes completaron el estudio. 4 retiradas del grupo de HM no relacionadas con la medicación ; 7 retiradas en el grupo de la morfina, 2 debidas a falta de eficacia.

#### Tabla 2. Referencia: Napp 2000

**Diseño experimental** : Randomizado, cruzado, doble ciego

**Cuadro estudiado** : dolor oncológico

**Número de pacientes** :87 con VAS previo < 3/10

**Intervención** : HM liberación sostenida/ Morfina de liberación sostenida (HM :M 7,5 :1) Cambio de tto entre días 5 y 10

**Medidas de resultado** : VAS 100 mm, VRS

**Resultados analgésicos** :

**Dolor** : puntuación media mayor en el grupo de la HM (p<0,04)

**Analgesia de rescate** : requerimientos aumentados por HM (p=0,002)

**Resultados efectos adversos** : diarrea en el grupo de la HM (p=0,007).

**Retiradas** : 49 pacientes completaron el estudio. 18 retiradas por inadecuada analgesia y/o reacciones adversas, 16 en el grupo de HM y 6 en el de la M. (p=0,002).

#### Tabla 3. Referencia: Martin Hale 2007

**Diseño experimental** : Estudio de no inferioridad randomizado, abierto, de 6 semanas de duración

**Cuadro estudiado** : Dolor por osteoartritis de moderado a severo a pesar del uso habitual de AINES

**Número de pacientes** :138 (71 OROS HM/ 67 LS oxycodona)

**Intervención** : OROS HD 8mg una vez al día/ Oxycodona de liberación sostenida 10 mg 2 veces al día

**Medida de eficacia primaria** : Puntuación del dolor (Escala de dolor de 0= nada a 3=severo), puntuación media de alivio del dolor (0= no alivio y 4= alivio completo), tiempo medio hasta el tercer día de alivio moderado/completo del dolor.

**Medidas de eficacia secundaria** : WOMAC, MOS

**Resultados**

**Medidas de eficacia secundaria** : NDS en la puntuación WOMAC. La puntuación MOS del sueño mejoró en ambos

grupos, siendo significativamente mejor en el grupo de la HM ( $p < 0,045$ )

**Resultados efectos adversos** : Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Náuseas y constipación fueron los efectos adversos más frecuentes. Solo se produjo un EA grave (diarrea) en el grupo de la HM.

**Satisfacción/Preferencia del paciente** : 67,2% de los pacientes del grupo de HM y el 66,7% de los pacientes del grupo de la oxycodona calificaron la efectividad del tratamiento como muy buena o excelente.

**Retiradas** : 83 (60,1%) pacientes completaron el estudio. Los efectos adversos conllevaron discontinuación en el 35,2% de los pacientes tratados con HM y en el 32,8% de los pacientes que recibían oxycodona. Un paciente del grupo de HM OROS y tres del grupo de la oxycodona abandonaron el estudio por falta de eficacia.

### Resultados

| Variable evaluada en el estudio                            | Hidromorfona OROS (n=64) | Oxycodona Liberación sostenida (n=60) | 95% IC   |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|----------|
| Alivio del dolor*                                          |                          |                                       |          |
| Media (SD)                                                 | 2,3 (0,95)               | 2,3 (1,0)                             | -0,30- ∞ |
| Mediana                                                    | 2,0                      | 2,3                                   |          |
| Tiempo transcurrido hasta el tercer día de alivio completo |                          |                                       |          |
| Media (SD)                                                 | 6,2 (4,0)                | 5,5 (2,57)                            | -0,31- ∞ |
| Mediana                                                    | 4,0                      | 5,0                                   |          |

Resultados de eficacia primaria en pacientes tratados con hidromorfona OROS (Jurnista®) o oxycodona de liberación prolongada. El punto final fue definido como la media de al menos dos 2 puntuaciones consecutivas de alivio del dolor durante la fase de mantenimiento.

El alivio del dolor fue clasificado en una escala de 5 grados: 0= no alivio; 1= ligero alivio; 2= alivio moderado; 3= alivio adecuado; 4= alivio total

### Tabla 4. Referencia: Wallace 2008

**Diseño experimental** : Estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo, para establecer la eficacia y tolerabilidad de la conversión de la terapia opioide estándar a HM OROS.

**Cuadro estudiado** : Dolor oncológico crónico. Medicación de rescate : HM de liberación inmediata

**Número de pacientes** :148 .Tratamiento opioide previo : Codeína 2 pacientes (2%), Fentanilo trasdermico 9 (7%), Hidrocodona 16 (13%), Hidromorfona 12 (9%), Metadona 6 (5%), Morfina 45 (35%), Oxycodona 37 (29%).

**Intervención** : Conversión sulfato de morfina : HM, 5 :1

**Medida de eficacia** : Brief Pain Inventory (BPI) : Intensidad del dolor actual y en las últimas 24h, Alivio del dolor (Escala 0%-100%), Interferencia del dolor con la actividad diaria.

**Resultados. Dolor** : La intensidad de dolor medida según la escala BPI disminuyó respecto al pretratamiento pero solo significativamente en el grupo de « dolor medio » ( $p < 0,001$ ). La mejoras en la intensidad del dolor fueron acompañadas por disminuciones en la puntuación de interferencia del dolor para todas las categorías estudiadas ( $p < 0,05$ ) respecto al pretratamiento.

**Resultados efectos adversos** : Durante el estudio el 83% de los pacientes sufrieron RA ; las más comunes fueron náuseas, constipación, diarrea y somnolencia. Reacciones adversas graves fueron notificadas por 20 pacientes (16%) de estas solo una (alucinaciones) se relacionó con la medicación de estudio y desapareció al retirarla.

**Satisfacción/Preferencia del paciente** : La eficacia del tratamiento previo con opioides fue calificada como muy buena o excelente por el 27% de los pacientes y por el 25% de los investigadores, mientras que el 44% de los pacientes y el 48% de los investigadores valoraron la eficacia de la HM como muy buena o excelente.

**Retiradas** : 85 (57%) pacientes completaron el estudio. 21 pacientes abandonaron antes de recibir la medicación de estudio. De los 127 pacientes que recibieron HM OROS 15 abandonaron por reacciones adversas, 1 por violación del protocolo, 13 por falta de eficacia, 3 por progresión de la enfermedad y 4 fallecieron. Además se excluyeron 6 pacientes por no tener CI.

### Resultados

| Variable             | Peor dolor |     | Menor dolor |     | Dolor medio |      | Dolor actual |     |
|----------------------|------------|-----|-------------|-----|-------------|------|--------------|-----|
|                      | Pretrat    | HM  | Pretrat     | HM  | Pretrat     | HM   | Pretrat      | HM  |
| Intensidad del dolor | 5,3        | 4,8 | 2,3         | 2,4 | 4,2         | 3,4* | 3,3          | 3,2 |

\* $p < 0,001$  comparado con el pretratamiento

### Tabla 5. Referencia: Hanna 2008

**Diseño experimental** : Estudio multicéntrico, fase III, randomizado, doble ciego con control activo de grupos paralelos para evaluar la equivalencia clínica de las formas de liberación sostenida e inmediata de HM y morfina en el dolor crónico oncológico (análisis por intención de tratar y por protocolo).

**Cuadro estudiado** : Dolor crónico oncológico

**Número de pacientes** : 202 pacientes con dolor oncológico crónico moderado/severo

**Intervención** : Primera fase con medicación de liberación inmediata: HM (Dilaudid®) o M (Sevredol®) (1 :5) cada 4 h de 2 a 9 días. Segunda fase medicación de liberación sostenida ; HM OROS® una vez al día o morfina de liberación sostenida (MST Continus®) cada 12 h durante 10-15 días.

**Medida de eficacia primaria** : BPI usando en ítem « peor dolor en las últimas 24 h », 0= no dolor, 10= peor dolor que se pueda imaginar. Se definió la equivalencia como IC 95% (-1.5 a 1,5).

**Meidas de eficacia secundaria** : BPI, evaluación global de paciente e investigador, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, examen del estado mental (Mini-Mental state evaluation).

**Resultados** : BPI « peor dolor en las últimas 24 h » disminuyó en ambos grupos. La diferencia entre los grupos de HM y M de liberación inmediata fue de 0,2 pts (-0,4 a 0,9), en la fase de liberación sostenida de -0,8 pts (-1,6 a -0,01). Indicando que las formas de Liberación inmediata de HM y M se pueden considerar equivalentes, mientras que existen diferencias en las formas de Liberación Sostenida a favor de la HM OROS®.

**Resultados efectos adversos** : Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos y típico de los analgésicos opioides. En la fase de liberación sostenida la incidencia de vómitos, máuseas y somnolencia fue mayor en el grupo de la morfina (22,2% vs 19,1% , 29,1% vs 19,5%, 14,0% vs 10,4% respectivamente).

**Satisfacción/Preferencia del paciente** : Al final del estudio más del 70% de los pacientes y de los investigadores definieron ambos tratamiento como muy buenos o excelentes.

**Retiradas** : 163 pacientes (81,5%) completaron la primera fase del estudio y 133 (66,5%) completaron la segunda. Las retiradas por falta de eficacia fueron más comunes en el grupo de la HM (n=11) que en el grupo de la morfina (n=4).

**El dolor actual PM coincide con el valle de las concentraciones de morfina y la meseta de HM. ..**

| <b>Resultados</b>       |                   |              |                    |              |                    |              |                        |           |                        |           |
|-------------------------|-------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|--------------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| <b>Variable</b>         | <b>Peor dolor</b> |              | <b>Menor dolor</b> |              | <b>Dolor medio</b> |              | <b>Dolor actual AM</b> |           | <b>Dolor actual PM</b> |           |
|                         | <i>HM</i>         | <i>M</i>     | <i>HM</i>          | <i>M</i>     | <i>HM</i>          | <i>M</i>     | <i>HM</i>              | <i>M</i>  | <i>HM</i>              | <i>M</i>  |
| <i>Basal (DS)</i>       | 6,3<br>(2,7)      | 6,2<br>(2,5) | 2,7<br>(2,5)       | 2,9<br>(2,7) | 5,0<br>(2,1)       | 5,1<br>(2,1) | 4,0<br>(2,7)           | 4,1 (2,4) | 4,8 (3,0)              | 4,2 (2,5) |
| <i>Fin fase LI (ES)</i> | 5,0<br>(0,3)      | 4,8<br>(0,3) | 1,8<br>(0,2)       | 2,2<br>(0,2) | 3,6<br>(0,2)       | 3,6<br>(0,2) | 3,3<br>(0,3)           | 3,4 (0,3) | 3,6 (0,3)              | 3,7 (0,3) |
| <i>Fin Fase LS (ES)</i> | 3,5<br>(0,3)      | 4,3<br>(0,3) | 1,8<br>(0,2)       | 1,8<br>(0,2) | 3,4<br>(0,3)       | 3,2<br>(0,3) | 2,4<br>(0,3)           | 2,8 (0,3) | 2,6 (0,3)*             | 3,4 (0,3) |

\* p = 0,0372 versus LS morfina DS: Desviación Estándar ES: Error Estándar

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

#### - Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

##### *Hidromorfona versus Morfina*

Los ensayos correspondientes a revisión sistemática Quiqley 2007 incluyeron un total de 138 pacientes evaluables. El estudio más grande que incluyó 89 pacientes no encontró ninguna diferencia significativa entre ninguna de las medidas de resultado (VAS para dolor, VSR para dolor, VAS para náuseas/ sedación, VRS para nauseas/sedación) en ningún grupo (Moriarty 1999).

El segundo estudio involucró 49 pacientes con dolor por cáncer e informó puntuaciones de dolor significativamente más altas con HM (Napp 2000).

Sin embargo las **puntuaciones de dolor eran generalmente bajas**, con VAS para dolor global de menos de 11 mm. La dosis de HM se basó en la suposición de que la HM es 7,5 veces más potente que la morfina. Actualmente parece globalmente asumido que la equivalencia entre **HM y M sea 1:5** por lo que se considera que estos ensayos **el grupo tratado con HM está infradosificado no siendo comparable por tanto con M.**

Otro estudio (Hanna 2008) comparó HM con M en dos fases, la primera con formas de liberación inmediata y la segunda con formas farmacéuticas de liberación modificada. La medida de “dolor actual PM” resultó significativamente menor en el grupo de HM OROS® respecto al de M de liberación sostenida. El resultado de este estudio sugiere que la HM OROS® provee un alivio del dolor estable durante 24 horas, y que el dolor por la tarde es significativamente menor con HM OROS® respecto al del grupo de morfina de liberación sostenida, pero ha de considerarse que la **medida del dolor coincide con el fin de la dosis de morfina administrada cada 12 horas (“niveles valle”)**, lo que puede influir en dichos resultados.

##### *Hidromorfona versus Oxycodona*

En el estudio de Martin Hale 2007 se evalúa la eficacia y tolerabilidad de una administración diaria de hidromorfona OROS® frente a oxycodona de liberación sostenida BID en pacientes con dolor crónico de moderado a severo por osteoartritis. Se trata de un estudio randomizado, abierto, de no inferioridad durante 6 semanas en el que se concluye que ambos tratamientos consiguen un **alivio del dolor similar** siendo el **perfil de tolerabilidad de iguales características** y previsible tratandose de analgésicos opioides.

##### *Hidromorfona versus terapia opioide estandar*

Wallace 2008 evaluó la eficacia y tolerabilidad de la conversión de una terapia opioide estándar a hidromorfona OROS® en pacientes con dolor oncológico crónico. La **intensidad del dolor (BPI) disminuyó significativamente** para el dolor medio y los pacientes manifestaron una **mejora estadísticamente**

**significativa del grado en que el dolor afectaba a su vida diaria bajo tratamiento con hidromorfona OROS®** sin embargo el estudio posee algunas limitaciones al tratarse de un ensayo **abierto** sin grupo control. Además el tratamiento **opioides anterior no estaba estandarizado** por lo que no se puede establecer una comparación directa con ningún otro agonista opioide.

**- Aplicabilidad a la práctica del hospital:**

Todos los estudios incluidos a pesar de las limitaciones de diseño referidas anteriormente presentan aplicabilidad práctica en el hospital siendo el perfil de paciente con dolor crónico típico de la Clínica el oncológico y la medicación comparativa la usada habitualmente en la práctica clínica bajo la posología normal.

**- Relevancia clínica de los resultados:**

En el estudio de Hanna 2008 la medida de eficacia primaria se definió como “el peor dolor de las últimas 24 h” *item* de BPI. Tanto en la fase de Liberación inmediata (LI) como en la de Liberación sostenida (LS) los tratamientos se consideraban equivalentes sí el **IC 95%** de los grupos paralelos variaba entre **-1,5 y 1,5**.

La equivalencia fue demostrada para las formas de LI, pero no para las formas de LS, OROS® HM y M de LS. La diferencia observada resultó mejor para el grupo de **HM OROS® (-1,6)**.

Clínicamente la diferencia entre el límite fijado para establecer la equivalencia y el medido no resulta muy diferente.

**5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones**

La revisión Cochrane para el dolor agudo y cónico concluye que la Hidromorfona es un analgésico potente, que los efectos clínicos de la HM están relacionados con la dosis y que el perfil de efectos adversos de HM es similar al de otros agonistas de los receptores  $\mu$  opioides. De dicha revisión se han extraído los dos únicos estudios que evaluaban formas de liberación modificada (Moriarty 1999 y Napp 2000).

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

**6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos**

En los estudios realizados hasta la comercialización (n=1684), los efectos adversos más frecuentes son estreñimiento, náuseas y vómitos al igual que en el resto de **analgésicos derivados del opio**. Por lo general, pueden ser controlados reduciendo la dosis o mediante la administración adecuada de laxantes o antieméticos.

La tabla inferior muestra las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con Journista® y aquellas que han sido comunicadas con otras formulaciones de hidrocloreuro de hidromorfona. En el caso de frecuencias diferentes entre Journista® e hidrocloreuro de hidromorfona, se han reflejado las frecuencias más altas de ambos.

| Clase de órgano o sistema       | Reacciones Adversas Muy Frecuentes (=1/10) | Reacciones Adversas Frecuentes (=1/100 a <1/10)                                                                                                    | Reacciones Adversas Poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100)                                                                                                                                                                               | Reacciones Adversas Raras (= 1/10.000 a <1/1.000) |
|---------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Exploraciones complementarias   |                                            | Disminución de peso                                                                                                                                | Saturación de oxígeno disminuida, disminución de potasio en sangre, aumento de enzimas hepáticas, aumento de la <b>amilasa sérica</b>                                                                                                 | Disminución de testosterona en sangre             |
| Trastornos cardíacos            |                                            | Taquicardia                                                                                                                                        | Palpitaciones, Extrasístoles                                                                                                                                                                                                          | Bradycardia                                       |
| Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia, Dolor de cabeza, Mareo        | Deterioro de la memoria, Hipoestesia, Parestesia, Temblor o Contracciones musculares involuntarias, Sedación, Trastornos de la atención, Disgeusia | Mioclonia, Alteraciones de la coordinación, Disquinesia, Síncope, Disartria, Trastornos del equilibrio, Nivel bajo de conciencia, Hiperestesia, Encefalopatía, Trastornos Cognitivos, Hiperactividad Psicomotora, Crisis/convulsiones | Hiperreflexia                                     |
| Trastornos oculares             |                                            | Trastornos de la visión como visión borrosa                                                                                                        | Miosis, Diplopia, Ojo seco                                                                                                                                                                                                            |                                                   |
| Trastornos del oído y del       |                                            | Vértigo                                                                                                                                            | Acúfenos                                                                                                                                                                                                                              |                                                   |



|                                                                                      |                                |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| laberinto                                                                            |                                |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos                                   |                                | Disnea                                                                                                                   | Dificultad respiratoria, Rinorrea, Hipoxia, Broncoespasmo, Hiperventilación, Estornudos                                                                            | Depresión respiratoria                                                                                            |
| Trastornos gastrointestinales                                                        | Estreñimiento, Náusea, Vómitos | Boca seca, Diarrea, Dolor abdominal, Dispepsia, Disfagia, Flatulencia                                                    | Distensión abdominal, Hemorroides, Deposición Intestinal Sanguinolenta, Heces anormales, Obstrucción intestinal, Divertículos                                      | Incremento de las enzimas pancreáticas*, Fisura anal, Bezoar, Duodenitis, Íleo, Retraso del vaciamiento gástrico, |
| Trastornos renales y urinarios                                                       |                                | Retención urinaria, Disuria, trastornos de la micción                                                                    | Dificultad para iniciar la micción, Polaquiuria                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                                        |                                | Hiperhidrosis, Prurito, Rash                                                                                             | Eczema*                                                                                                                                                            | Enrojecimiento de cara/eritema                                                                                    |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                               |                                | Espasmos musculares, Dolor de espalda, Artralgia, Dolor en extremidades                                                  | Mialgia                                                                                                                                                            |                                                                                                                   |
| Trastornos endocrinos                                                                |                                |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                    | Hipogonadismo                                                                                                     |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                                         |                                | Anorexia, Deshidratación                                                                                                 | Aumento del apetito, Retención de fluidos, Hiperuricemia                                                                                                           |                                                                                                                   |
| Infecciones e infestaciones                                                          |                                |                                                                                                                          | Gastroenteritis, Diverticulitis                                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                                | Caídas, Contusiones                                                                                                      | Sobredosis                                                                                                                                                         |                                                                                                                   |
| Trastornos Vasculares                                                                |                                | Hipotensión, Rubor, Hipertensión                                                                                         |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    | Astenia                        | Edema, Síndrome de abstinencia, Pirexia, Dolor, Molestias en el pecho, Escalofríos                                       | Sensaciones anormales, Malestar, Dificultad al caminar, Sentirse inquieto, cefalea y malestar similar al producido tras una ingesta excesiva de alcohol ("Resaca") | Sensación de estar bebido, Sensación de calor y frío, Hipotermia                                                  |
| Trastornos hepatobiliares                                                            |                                |                                                                                                                          |                                                                                                                                                                    | Cólico biliar                                                                                                     |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                                      |                                |                                                                                                                          | Disfunción eréctil/impotencia, Disfunción sexual                                                                                                                   |                                                                                                                   |
| Trastornos psiquiátricos                                                             |                                | Insomnio, Ansiedad, Confusión Nerviosismo, Sueños anómalos, Depresión, Alteraciones de humor, Desasosiego, Alucinaciones | Disminución de la Libido, Ataques de pánico, Paranoia, Agresión, Gritos, Apatía, Tolerancia al medicamento*, Disforia, Estado de euforia                           | Dependencia*                                                                                                      |

#### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

##### - Precauciones

El ajuste posológico en los ancianos es a menudo complejo. Por lo tanto, el tratamiento con hidromorfona se debe iniciar con precaución y se debe reducir la dosis inicial.

##### *Insuficiencia Renal y Hepática:*

Después de la administración de una dosis única de hidromorfona comprimidos de liberación inmediata, se observaron los siguientes resultados en estudios clínicos:

- En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuaciones 7-9 en la escala de Child-Pugh) la exposición (AUC en plasma) y las concentraciones plasmáticas máximas de hidromorfona fueron aproximadamente 4 veces más altas comparadas con las del grupo control y la vida media de eliminación se mantuvo inalterada.

- En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 40-60 ml/minuto), la exposición (AUC en plasma) a hidromorfona, fue aproximadamente veces más altas que la de aquellos pacientes con función renal normal y la vida media de eliminación se mantuvo inalterada.

- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la exposición (AUC en plasma) a hidromorfona fue aproximadamente 4 veces mayor que la de aquellos pacientes con función renal normal y la vida media de eliminación fue 3 veces más larga.

Por tanto, los pacientes con **insuficiencia hepática o renal moderada, deben empezar con dosis reducidas** y deben ser supervisados estrechamente durante los ajustes de dosis. En pacientes con **insuficiencia renal grave, se debe considerar también un aumento del intervalo entre dosis** y en estos pacientes, la supervisión debe mantenerse durante el tratamiento de mantenimiento.

-Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a hidromorfona o a alguno de los excipientes.

Pacientes que han tenido intervenciones quirúrgicas y/o enfermedades subyacentes que pudieran dar lugar a estenosis del tracto gastrointestinal, o que tengan "asas ciegas" del tracto gastrointestinal u obstrucción gastrointestinal.

Tratamiento del dolor agudo o postoperatorio.

Pacientes con disminución grave de la función hepática.

Pacientes con insuficiencia respiratoria.

Pacientes con dolor abdominal agudo de origen desconocido.

Pacientes con crisis asmáticas.

Tratamientos concomitantes con inhibidores de monoaminoxidasa (IMAOs) o en los primeros 14 días tras la interrupción del tratamiento.

Tratamientos concomitantes con buprenorfina, nalbufina o pentazocina.

Pacientes en estado de coma.

Niños.

Durante el parto y alumbramiento.

-Interacciones:

La administración concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y opioides puede producir excitación o depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), hipotensión o hipertensión. JURNISTA está **contraindicado en pacientes que toman IMAO.**

El empleo concomitante de hidromorfona con agonistas/antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) podría conducir a una reducción del efecto analgésico por el bloqueo competitivo de los receptores, así como a un riesgo de síndrome de abstinencia; por lo tanto, esta combinación está contraindicada.

El empleo concomitante de depresores del Sistema Nervioso Central tales como hipnóticos, sedantes, anestésicos generales, antipsicóticos y alcohol, puede producir efectos depresores aditivos, depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Cuando esta combinación está indicada, se debe reducir la dosis de uno o ambos agentes.

JURNISTA como otros opioides, puede aumentar la acción bloqueadora neuromuscular de los relajantes musculares y producir un aumento del grado de la depresión respiratoria.

Se debe evitar el empleo concomitante con alcohol. El alcohol aumenta el efecto sedante de la hidromorfona.

## 6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación

Por el sistema oral de liberación osmótica (OROS®) solo hay que realizar una administración diaria.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

|                                        | Jurnista®<br>(Hidromorfona)<br>(8 MG 30 COMPRIMIDOS<br>LIBERACION<br>PROLONGADA) | Mst continus® (Morfina)<br>(30 MG 100 COMPR<br>LIBERACION<br>CONTROLADA) | Oxycontin® (Oxicodona)<br>(10 MG 28 COMPR LIB<br>PROLONGADA) |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Precio unitario (PVL+IVA) *</b>     | 1,15                                                                             | 0,3                                                                      | 0,36                                                         |
| <b>Posología</b>                       | 8 mg/24 h                                                                        | 30 mg/12 h                                                               | 10 mg/12 h                                                   |
| <b>Coste día</b>                       | 1,15                                                                             | 0,6                                                                      | 0,72                                                         |
| <b>Coste tratamiento /año</b>          | 420,72                                                                           | 219                                                                      | 262,8                                                        |
| <b>Coste incremental (diferencial)</b> |                                                                                  | -157,92                                                                  | -201,72                                                      |

\* Se considera el tratamiento recomendado inicialmente

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

Si bien la hidromorfona parece ser un analgésico potente, la evidencia disponible hasta la fecha no apoya su superioridad con respecto a la morfina para el manejo del dolor de moderado a intenso.

La hidromorfona es un **analgésico potente** para el manejo del dolor agudo y crónico. En términos de eficacia analgésica y de tolerabilidad, la hidromorfona se comporta como otros opiáceos fuertes. **La evidencia disponible no demuestra ninguna diferencia clínicamente significativa entre la hidromorfona y otros opiáceos fuertes como la morfina.**

Los estudios incluidos son variados en términos de calidad y metodología pero sugieren que existe **poca diferencia** ente la hidromorfona y los otros opiáceos estudiados (morfina y oxycodona) en términos de **eficacia analgésica, perfil de efectos adversos y preferencia del paciente.**

Los pacientes con **insuficiencia hepática o renal moderada, deben empezar con dosis reducidas** y deben ser supervisados estrechamente durante los ajustes de dosis. En pacientes con **insuficiencia renal grave, se debe considerar también un aumento del intervalo entre dosis** y en estos pacientes, la supervisión debe mantenerse durante el tratamiento de mantenimiento.

La forma farmacéutica OROS® de Jurnista ® proporciona con **una administración diaria** concentraciones mantenidas de hidromorfona durante 24 horas.

Sin embargo en la CUN existe la posibilidad de utilizar morfina de liberación sostenida para el tratamiento del dolor intenso y en aquellos pacientes que no toleren la morfina o en los que sea necesario la rotación se puede utilizar oxycodona de liberación modificada, además durante el ingreso no se considera la administración de 2 comprimidos al día como un gran inconveniente.

-La propuesta de los autores del informe es que: El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.* Por tanto recomendamos no incluirlo en el formulario de la CUN

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Quigley C. Hidromorfona para el dolor agudo y crónico. Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd.
2. Ross JR, Riley J, Quigley C and Welsh KI: Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist* 2006, 11(7):765–73.
3. Harris JD: Management of expected and unexpected opioid-related side effects. *Clin J Pain* 2008, 24 Suppl 10:S8–S13.
4. de Leon-Casasola OA: Current developments in opioid therapy for management of cancer pain. *Clin J Pain* 2008, 24 Suppl 10:S3–S7.
5. Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, Chida M, Shimoyama N, Miura T, Tani K, Nishimura K, Onozawa Y, Hosokawa T, Kamoto T, Tsushima T and Advisory Committee for Oxycodone Study: Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol* 2008, 38(4):296–304.
6. Wallace M, Skowronski R, Khanna S, Tudor IC, Thiohawong J: Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open label study (DO-127). *Curr Med Res Opin.* 2007, -May;23(5):981-9.
7. Ward A, Bozkaya D, Fleishmann J, Dubois D, Sabatowski R, Caro, JJ. Modeling the economic and health consequences of managing chronic osteoarthritis pain with opioids in Germany: comparison of extended-release oxycodone and OROS hydromorphone.
8. Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr med Res Opin.* 2006, Oct;22 (10):1879-92.
9. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thipphawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *The journal of International Medical Research.* 2008;36:343-352
10. Martin Hale MD, Tudor IC, Khanna S, Thipphawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS® hydromorphone and twice-daily extended release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: Results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin ther* 2007, March(5)
11. Hanna M, Thipphanwong J. A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the chronic cancer pain. *BMC Palliative Care* 2008,7:17