

OXICODONA

Tratamiento del Dolor Agudo moderado-severo postoperatorio

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer)

Fecha Octubre 2007

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: OXICODONA

Indicación clínica solicitada: Tratamiento del Dolor Agudo moderado-severo postoperatorio

Autores / Revisores:

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Neus Esteve

Servicio: Anestesiología

Justificación de la solicitud:

Fecha recepción de la solicitud: 17 de mayo de 2007

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: OXICODONA

Nombre comercial: OXYCONTIN® 10MG 28 COMP LIBERACIÓN CONTROLADA

Laboratorio: MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS

Grupo terapéutico. Denominación: Opioides. Alcaloides naturales del opio (Código ATC: N02AA)

Vía de administración: ORAL

Tipo de dispensación: E (ESTUPEFACIENTE)

Forma farmacéutica	Dosis	Envase de x unidades	Coste por unidad	
			PVP+IVA	PVL
comprimidos liberación controlada	10 mg	28 comp.	0,57	0,36
	20 mg		1,14	0,71
	40 mg		2,30	1,44
	80 mg		3,78	2,37

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

La oxycodona (o dihidroxicodeína) es un opiáceo semisintético cuya estructura guarda igual relación con la codeína que la existente entre oximorfona y morfina. Es un agonista puro (sin propiedades antagonistas) de los receptores opiáceos μ , δ y κ en cerebro y médula, con efecto analgésico, ansiolítico y sedante.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM: Tratamiento del dolor severo.

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

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Los comprimidos de OxyContin® liberan oxycodona de un modo bifásico, con un componente inicial rápido, seguido de otra fase más lenta, lo que permite su administración cada 12 horas. Deben ser ingeridos enteros (sin masticar, partir ni triturar), pues ello podría suponer la

absorción inmediata de una dosis potencialmente letal. Los alimentos no alteran la absorción de forma relevante.

La dosis inicial recomendada en sujetos que no recibían otros opiáceos es de 10 mg/12h. La dosis deberá titularse hasta lograr la ausencia de dolor en el intervalo de 12h. Cada incremento debe ser del 25-50% de la dosis previa (al no existir una presentación de 15 mg, el primer escalón requiere duplicar la dosis, al pasar de comprimidos de 10 a los de 20mg).

Conversión de morfina oral: En la ficha técnica se recomienda una relación 1:2 (10mg de oxycodona corresponden a 20 mg de morfina). Sin embargo, hay considerable variabilidad entre distintos sujetos (la relación puede ser tan baja como 1:1,4), por lo que debe individualizarse. El tiempo medio para alcanzar el alivio máximo del dolor es 1 hora.

4.4 Farmacocinética.

Biodisponibilidad oral de la forma de liberación controlada del 50-87%. Cp pico se alcanza a los 2-3,2 h Los niveles séricos tienden a ser mayores en las mujeres. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 2D6 (los metabolizadores lentos pueden obtener escaso efecto analgésico) a dos metabolitos: noroxicodona y oximorfona. Este último es activo, pero su concentración es baja y no se cree que contribuya al efecto de forma importante. **En presencia de insuficiencia hepática, el AUC puede elevarse hasta un 90%.** La vida media de eliminación es de 4,5 a 8h. Oxycodona pasa a la leche materna.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	MORFINA (LC)	OXICODONA (LC)
Presentación	comprimidos de 10, 30, 60 y 100 mg	comprimidos de 10, 20, 40 y 80 mg
Posología (variable)	20 mg/12 h	10 mg/12 h

En la actualidad el dolor postoperatorio moderado – severo se trata con técnicas invasivas y fármacos que requieren monitorización y seguimiento: PCA Intravenosa con Cloruro Mórfico y PCA Epidural con Anestésico Local y fentanilo. **La oxycodona permitiría disminuir el tiempo de tratamiento invasivo de 3-4 días a 48h.**

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

5.2. A Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1 Postoperative Intravenous Morphine Consumption, Pain Scores, and Side Effects with perioperative Oral Controlled-Release Oxycodone After Lumbar Discectomy. Blumenthal S. ANESTHESIA & ANALGESIA, Vol. 105, No. 1, July 2007

-Nº de pacientes: 40
-Diseño: Discectomía lumbar electiva. Randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Desde junio de 2004 a junio de 2005.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: PCA (analgésico controlado por el paciente) morfina IV (bolus de 2mg, espera de 8min) + paracetamol 1g/iv/6h + oxycodona liberación controlada (CRO) 20mg/vo/12h desde la tarde anterior a la cirugía hasta la segunda mañana postoperatorio versus placebo.
-Criterios de inclusión: 40 pacientes candidatos a discectomía lumbar electiva
-Criterios de exclusión: ASA physical status>III, alergia o intolerancia a alguno de los medicamentos del estudio, embarazo, antecedentes de abuso de drogas, medicación con opioides preoperatorio, dolor preoperatorio diferente al lumbar, historia de náuseas o vómitos postoperatorios (PONV), de íleo, de disfunción hepática (aumento de GOT, GPT>3 límite superior normalidad), imposibilidad de utilizar PCA, imposibilidad de entender una escala analógica visual, complicación quirúrgica intraoperatoria.
-Pérdidas: 0 (no hubieron complicaciones quirúrgicas)
-Tipo de análisis: Test de Mann-Whitney
Resultados

Variab le evaluada en el estudio	Trat estudiado N=20	Trat control N=20			
Resultado principal Consumo total de morfina IV tras las primeras 24h (T0-T24) y tras las segundas 24h (T24-T48)	26±10 13±8	52±29 33±18	P<0,001		

Variab les secundarias : dolor postoperatorio durante el descanso, al toser, durante la movilización en las primeras 48h, efectos secundarios asociados a la analgesia y satisfacción del paciente. Los resultados de estas variables se muestran gráficamente pero no se describen explícitamente los resultados.

Table 2. Incidents of Adverse Events

	T0-T6	T6-T12	T12-T18	T18-T24	T24-T30	T30-T36	T36-T42	T42-T48
PONV: CRO/placebo	0/8*	1/5*	1/7*	0/6*	1/3	0/1	2/2	1/1
Pruritus: CRO/placebo	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/4	0/3
Mild sedation: CRO/placebo	6/9	5/6	5/4	4/3	3/1	3/1	3/1	4/0

The incidences of adverse events in the different time intervals are given as numbers.

PONV _ postoperative nausea and vomiting; CRO _ controlled release oxycodone.

- P < 0.05.

- **El consumo total de morfina IV postoperatoria se redujo significativamente en el grupo de la oxycodona comparada con placebo en las primeras 24 y 48h.** Los resultados de las variables secundarias: dolor durante el descanso, al toser y durante la movilización fueron significativamente menores durante las primeras 48h en el grupo de la oxycodona (no se tabulan los resultados). En cuanto a la incidencia de efectos adversos, **las náuseas y vómitos postoperatorios se redujeron significativamente con oxycodona las primeras 24 horas, no en el segundo día.** No hubo diferencias en el resto (prurito, sedación)

ENSAYO (Referencia)	GRUPOS DE TRATAMIENTO	N, DISEÑO	RESULTADOS (significativos estadísticamente)
Cheville A. THE JOURNAL OF BONE & JOINT SURGERY, VOLUME 83-A . NUMBER 4 . APRIL 2001	Oxycodona liberación controlada 20-0-10mg Placebo	59, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, artroplastia de rodilla, evalúa oxycodona liberación controlada con liberación rápida.	Oxycodona liberación controlada menor dolor, mayor movilidad, menor tiempo de rehabilitación
Sunshine A. J Clin Pharmacol 1996; 36:595-603	6 grupos Oxycodona liberación controlada 10, 20, 30mg Oxycodona liberación rápida 10, 15mg, Oxycodona liberación rápida 10mg + paracetamol 650mg Placebo	180, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, cirugía abdominal o ginecológica, evalúa efectividad y seguridad de oxycodona liberación controlada con oxycodona de liberación rápida (estándar) y oxycodona de liberación rápida + paracetamol (estándar clínico de referencia).	Todos los tratamientos activos superiores a placebo para la mayoría de los controles horarios de intensidad del dolor. Proporción de pacientes con efectos adversos (somnolencia el más frecuente) mayor en los grupos oxycodona + paracetamol, oxycodona lib. Rápida y oxycodona lib. controlada
Kaufmann J. Current Eye Research 2004; 28 (4): 271-5.	Oxycodona liberación controlada 10mg/12h Tramadol/metamizol iv 100mg/1g/4h	35, randomizado, doble ciego, evalúa la eficacia y tolerancia clínica de oxycodona liberación controlada frente tramadol/metamizol iv. Cirugía de retina.	AUC para calidad de la analgesia superior para Oxycodona liberación controlada. Menos náuseas y vómitos con Oxycodona liberación controlada
Curtis GB. Eur J Clin Pharmacol. 1999;55(6):425-9 (Abstract)	Oxycodona liberación controlada 20, 40mg Morfina liberación controlada 45, 90mg. Dosis únicas.	169, randomizado, doble ciego, compara Oxycodona liberación controlada frente morfina liberación controlada, dosis únicas. Histerectomía abdominal.	Eficacia similar a las dosis descritas, efectos adversos similares, potencia de Oxycodona liberación controlada para el efecto total 1,8 veces superior que morfina liberación controlada

Otros (estudios, revisiones)

- Hohwü L. Scandinavian journal of urology and nephrology 2006; 40(3): 192-7. CONCLUSION: Postoperative pain control after RRP with oral oxycodone hydrochloride, paracetamol and extra morphine on demand is preferable to EDA when pain control as well as mobilization and costs are taken into account.

- Reuben SS. J Clin Anesth. 2002; 14(3):223-7: CONCLUSION: The preoperative administration of CR oxycodone 10 mg is an **effective** analgesic technique in the management of pain following ambulatory laparoscopic tubal ligation surgery, and may facilitate earlier postoperative discharge.
- Edwards JE. Reproducción de una revisión Cochrane, La Biblioteca Cochrane Plus, 2007, Número 2. CONCLUSIONS: Single-dose oral oxycodone, with or without paracetamol, appears to be of **comparable** efficacy to intramuscular morphine and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Central nervous system adverse effects were common.

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

- Mayoría de ensayos clínicos con pocos pacientes, lo que afecta a la solidez de los resultados.
- El único ensayo controlado con un tratamiento **activo** diferente a la oxycodona compara la eficacia de una dosis única de oxycodona liberación controlada (20 o 40 mg) frente a la de morfina liberación controlada (45 o 90 mg), en el dolor posquirúrgico, demostrando eficacia y efectos adversos similares.
- En general: oxycodona superior a placebo, eficacia similar a dosis mayor de morfina (mayor potencia), menos náuseas y vómitos que morfina y reducción de la dosis de morfina IV postoperatoria.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Muy comunes (> 10 %)

Digestivas: Estreñimiento, vómitos, náuseas
Nerviosas: Somnolencia, vértigo
Piel y extremidades: Prurito

Comunes (1-10 %)

Cuerpo entero: Edema, fiebre, dolor abdominal, astenia, cefaleas
Cardiovasculares: Vasodilatación
Digestivas: Anorexia, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia
Nerviosas: Sueños anómalos, ansiedad, confusión, depresión, insomnio, alucinaciones, debilidad
Respiratorias: Disnea, broncoespasmo
Piel y extremidades: Rash, sudoración
Genito-urinarias: Trastornos urinarios

6.2. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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. OxyContin comprimidos no deberá utilizarse mientras exista la posibilidad de íleo paralítico. OxyContin 80 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. Si se indica un tratamiento posterior con OxyContin comprimidos, la dosis deberá ajustarse a las nuevas necesidades post-operatorias. Al igual que con todas las preparaciones opioides, OxyContin comprimidos deberá administrarse con precaución tras la **intervención abdominal**, ya que se sabe que los opioides causan disfunción de la motilidad intestinal y no deberán utilizarse hasta que el facultativo esté seguro de una función intestinal normal.

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.

OxyContin comprimidos 80 mg está indicado para su uso solamente en pacientes con tolerancia a los opioides y que requieran dosis diarias de oxycodona de 160 mg o más. Se deberá tener cuidado en la prescripción de la concentración de este comprimido. 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: 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 anti-hipertensivos. Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden modificar la acción de los analgésicos narcóticos produciendo excitación del SNC o depresión con crisis hiper o hipotensiva. La oxycodona es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P450, pero no se ha establecido una evaluación completa de las interacciones con otros fármacos metabolizados por esta vía. 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.

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

Pacientes ancianos: Los estudios farmacocinéticos no han demostrado diferencias con adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: A diferencia de los preparados de morfina, la administración de OxyContin comprimidos no causa niveles significativos de metabolitos activos. No obstante, 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, la iniciación de la dosis deberá seguir un planteamiento conservador en estos pacientes, es decir, de un tercio a la mitad de la dosis habitual con una metódica 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 OxyContin 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, sensibilidad conocida a la oxycodona, morfina u otros opioides, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa 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.

7. AREA ECONÓMICA

No se ha efectuado la comparación con la terapia de referencia que se indica en la solicitud de oxycodona: bomba PCA de morfina y PCA Epidural con Anestésico Local y fentanilo.

Coste del tratamiento y comparación con la terapia de referencia				
Medicamento	Precio envase (PVL)	Posología	Coste / día	Coste 30 días
Oxycodona 20 mg 28 compr.	20,00	20 mg/12h	1,43	42,86
Morfina LC 30 mg 100 comp. EC	0,36 (PVP)	30 mg/12h	0,72	21,53

Cálculo del coste incremental:

Dosis (indicada en el informe de solicitud de inclusión GFT): **10mg/vo/12h durante 2-3 días**

Presentaciones y precio					
Forma farmacéutica	Dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad	
				PVP+IVA	PVL
comprimidos liberación controlada	10 mg	28 compr.	651505	0,57	0,36
	20 mg		651679	1,14	0,71
	40 mg		652099	2,30	1,44
	80 mg		652511	3,78	2,37

Estimación del **número de pacientes/año** en los que se utilizaría el medicamento en nuestro hospital: 20 Prótesis de Rodilla mensuales + 10 Prótesis de Cadera mensuales

Estimación del **impacto económico**: 20+10 = 30 intervenciones mensuales x12 = **360 intervenciones anuales**

Coste incremental por paciente (PVL): 0,36 €/unidad x 2 unidades/día x 3 días = **2,16€**

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales		
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual (€)
360	2,16	777,6

9.- BIBLIOGRAFÍA.

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/020553s056lbl.pdf>

Postoperative Intravenous Morphine Consumption, Pain Scores, and Side Effects with perioperative Oral Controlled-Release Oxycodone After Lumbar Discectomy. Blumenthal S. ANESTHESIA & ANALGESIA, Vol. 105, No. 1, July 2007

A Randomized Trial of Controlled-Release Oxycodone During Inpatient Rehabilitation Following Unilateral Total Knee Arthroplasty. Cheville A. THE JOURNAL OF BONE & JOINT SURGERY · JBJS.ORG VOLUME 83-A · NUMBER 4 · APRIL 2001.

Analgesic Efficacy of Controlled-Release Oxycodone in Postoperative Pain. Sunshine A. J Clin Pharmacol 1996; 36:595-603.

Controlled-release oxycodone is better tolerated than intravenous tramadol/metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. Kaufmann J. Current Eye Research 2004; 28 (4): 271-5.

Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. Curtis GB. Eur J Clin Pharmacol. 1999;55(6):425-9 (Abstract)

Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement. Justin de V. de Beer. Can J Surg 2005; 48(4):277-83.

Oral oxycodone hydrochloride versus epidural anaesthesia for pain control after radical retropubic prostatectomy. Hohwü L Scandinavian journal of urology and nephrology 2006; 40(3): 192-7.

Preoperative administration of controlled-release oxycodone for the management of pain after ambulatory laparoscopic tubal ligation surgery. Reuben SS. J Clin Anesth. 2002;14(3):223-7.

Dosis única de oxicodona y oxicodona más paracetamol (acetaminofén) para el dolor postoperatorio agudo. Edwards JE. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2007, Número 2

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

[Pulse aquí para instrucciones](#)