

## INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACION DE LOS MEDICAMENTOS. CIM SERVICIO DE FARMACIA

### INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

#### 1. Solicitud de fármaco

1.1- Principio activo solicitado:

oxicodona clorhidrato

1.2- Forma farmacéutica solicitada:

OxyContin® 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg cápsulas.

1.3- Indicación para la que se solicita:

Tratamiento del dolor severo oncológico y no oncológico: dolor postoperatorio, dolor de espalda, osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética.

1.4- Fecha de elaboración del informe: 17 de marzo de 2005

#### 2. Introducción farmacológica y clínica

##### 2.1- Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética si ésta constituyera un elemento diferencial y decisivo.

La oxicodona es un agonista totalmente opioide sin propiedades antagonistas y con afinidad por los receptores opiáceos kappa, mu y delta del cerebro y de la médula espinal. El efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico y sedante. El mecanismo de acción preciso no ha sido totalmente caracterizado.

Tras la administración de oxicodona cápsulas de liberación controlada en dosis única, las concentraciones máximas que se obtienen en plasma y el tiempo hasta las mismas son las siguientes: dosis de 10 mg: 10.6 ng/ml y 2.7 h; dosis de 20 mg: 21.4 ng/ml y 3.2 h; dosis de 40 mg: 39.3 ng/ml, 3.1 h, dosis de 80 mg: 98.5 ng/ml y 2.1 h .

El tiempo medio para alcanzar el alivio máximo del dolor es de 1 hora.

La oxicodona posee una elevada biodisponibilidad absoluta de un 50% a un 87% tras administración oral y no se modifica con la comida. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 4.5 a 8 horas. Por este motivo se alcanzan niveles estables en 24-36 horas. Se metaboliza principalmente a noroxicodona vía CYP 3A4 y oximorfona vía CYP 2D6. La oximorfona posee cierta actividad analgésica pero está

presente en el plasma a bajas concentraciones y no se considera que contribuya al efecto farmacológico de la oxycodona.

Existe correlación entre las concentraciones plasmáticas y el control del dolor, medido mediante diferentes escalas, de forma que concentraciones elevadas del fármaco se correlacionan con intensidad leve. (Kaplan et al, 1998).

## 2.2- Definición de objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica.

Se utilizan diferentes escalas de valoración del dolor, analógica visual, numérica y categórica

## 2.3- Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento.

Actualmente se utilizan morfina, fentanilo transdérmico y buprenorfina transdérmica

### Eficacia clínica

Se ha realizado una búsqueda en la base de datos medline utilizando las palabras clave ensayo clínico (tipo de publicación) y oxycodona y limitando hasta el año 1995. No se han obtenido diferencias importantes con la documentación aportada, en algunos casos al no poder revisar el artículo original, se han utilizado los abstracts. También se ha revisado la base de datos Micromedex drugdesk. A continuación se describen los estudios revisados que se han considerado más relevantes de los incluidos en la información aportada en la solicitud y algún otro que aunque sean de menor magnitud (teniendo en cuenta el número de pacientes incluidos o el tiempo de seguimiento) no se encuentran en la mencionada solicitud

## DOLOR ONCOLÓGICO

REFERENCIA	N	DISEÑO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Kaplan et al. J clin Oncol 1998	164	DC 5 días	Oxycodona LC 114 mg/d (media) Oxycodona LI 127 mg/d (media)	Intensidad del dolor similar en ambos grupos 1.3 en una escala de 1 a 5 Menos AA en el grupo de LC
Parris et al J pain S M 1998	111	DC 5 días	Oxycodona LC 30mg/12 h Oxycodona LI 115 mg/6 h	Intensidad del dolor similar en ambos grupos 1.5 vs 1.3 en una escala de 1 a 5 (p>0.05) No diferencias en AA ni en discontinuación
Citron et al Cancer Invest 1998	87	Abierto (extensión de los anteriores) 3 m	Oxycodona LC 30mg/12 h Oxycodona LI de rescate	-51% completan el estudio -incremento en la dosis total diaria de oxycodona -escala de valoración del dolor estable -15% abandonos por AA. En la 1ª semana 57% AA, en la última 26%, la mayoría leves
Koimuzi W Jpn Clin ONccol 2004	22	Abierto 2 semanas	Oxycodona LC 5mg/12 h (dosis inicial)	18 pacientes buen control del dolor (2/3 no necesidad de incremento de dosis) tiempo medio: 1.2 días 1 paciente retirado por AA
Bruera et al J Clin Oncol 1999	32	DC cruzado 1 semana	Oxycodona LC Morfina LC	23 pacientes completaron el estudio No diferencias en control del dolor ni AA

Heiskanen et al Pain 1997	45	DC Cruzado 3-6 días	Oxicodona LC Morfina LC	No diferencias en control del dolor > estreñimiento con oxicodona > vómitos con morfina
Mucci-Lorusso Eur J pain 1998	101	DC 12 días	Oxicodona LC Morfina LC	83% vs 81 % control del dolor En escala de 1 a 3 reducción de 1.9 a 1.3 con oxicodona y de 1.6 a 1 con morfina (p<0.05) Con oxicodona menos picor y ausencia d alucinaciones

## DOLOR POSTQUIRÚRGICO

REFERENCIA	N	DISEÑO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Sunshine J Clin Pharmacol 1996	180	DC 12 h	<u>Cirugía abdominal</u> , 6 grupos: Oxicodona LC 10 mg, 20 mg, o 30 mg; oxicodona LI 15 mg; oxicodona 10 mg + paracetamol 650 mg; placebo	Todos los grupos excepto Oxicodona LC 10 mg control del dolor superior a placebo (p<0.05) oxicodona LI 15 mg y oxicodona 10 mg + paracetamol 650 mg efecto hasta 6-8 h Oxicodona LC 20 mg, o 30 mg efecto hasta 12 h No diferencias en cuanto AA El AA más frecuente: somnolencia
Curtis et al Eur J Clin Pharmacol	169	DC 12 h	<u>Histerectomía</u> Oxicodona LC 20 mg o 40 mg, o 30 mg dosis única Morfina LC 45 mg o 90 mg dosis única	Oxicodona 1.8 veces más potente (analizando el efecto total) y 2.2 veces más potente (al analizar el pico del efecto) No diferencias en cuanto a AA
Kauffmann J Curr Eye Res 2004	35	DC, DE 48 h	<u>Cirugía de retina</u> Oxicodona LC 10 mg/12 h Tramadol/metamizol iv 100 mg/1g/12 h	-Calidad de la analgesia (AUC y escala) superior con oxicodona (p<0.05) -No diferencias en las escalas de dolor -Menos nauseas con oxicodona (p< 0.05)
Kampe Curr Med Res Opin	40	DC	<u>Cirugía de cáncer de mama</u> Oxicodona LC 20 +premedicación y otra dosis 12 h después Placebo + premedicación	-AUC basado en consumo de opioides iv: Oxicodona superior a placebo p<0.05 -No diferencias entre ambos grupos en cuanto a nauseas No otros AA

## NEUROPATÍA DIABÉTICA

REFERENCIA	N	DISEÑO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Gimbel et al Neurology 2003	159	DC 6 semanas	Oxicodona LC 10 mg/12 h (máximo 60 mg) placebo	-Dosis media 37 mg/día -Oxicodona superior a placebo en analgesia (p<0.05) -La puntuación en la escala (de 0 a 10) fue 4.1(0.3) y 5.3 (0.3) entre los días 28 y 42 respectivamente -El tiempo hasta alcanzar dolor leve (<4 en la escala) fue de 6 vs 17 días -El mantenimiento con dolor leve fue de 16.6 d vs 12 -AA más frecuentes con oxicodona (típicos de opioides)

## NEURALGIA POSTHERPÉTICA

REFERENCIA	N	DISEÑO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Watson Neurology 1998	50	DC 4 semanas	Oxicodona LC 10 mg/12 h (máximo 30 mg/12 h) placebo	-38 pacientes completaron el estudio -Dosis media diaria 45 mg -Disminución del dolor 2.9 vs 1.8 (p<0.05) -Disminución del dolor continuo y del dolor paroxístico (p<0.05)

## ARTRITIS

REFERENCIA	N	DISEÑO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Roth et al Arch Intern Med 2000	133	Abierto 14 días Extensión: 6 meses o 12 m	Oxicodona LC 10 mg/ 12 h, 20 mg/12 h placebo	-Dosis estable tras la titulación: 40 mg/día de media -Superior a placebo en :reducción de la intensidad del dolor, interferencia del dolor con el estado de ánimo, sueño y disfrute de la vida (p<0.05) -58 pacientes completaron 6 meses 41 12 meses y 15 18 meses.

### 4. Seguridad

#### 4.1- Descripción de efectos secundarios más significativos (por frecuencia y gravedad) y su incidencia en porcentaje (fuente: ficha técnica, ensayos clínicos)

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son náuseas y estreñimiento, produciéndose ambas aproximadamente en el 25 % al 30 % de los pacientes.

Las reacciones adversas del fármaco son las típicas de los agonistas opioides y tienden a disminuir con el tiempo, a excepción del estreñimiento. La anticipación de las reacciones adversas del fármaco y un tratamiento adecuado del paciente pueden mejorar la aceptabilidad.

La reacción adversa más grave, como con otros opioides, es la depresión respiratoria. Esto ocurre más probablemente en pacientes ancianos, debilitados, o intolerantes a opioides.

Las reacciones adversas del medicamento observadas durante los ensayos clínicos fueron :

#### ***Trastornos de metabolismo y nutrición:***

Frecuentes (>1/100, <1/10): edema

#### ***Trastornos del sistema nervioso:***

Muy frecuentes (>1/10): somnolencia, mareos.

Frecuentes (>1/100, <1/10): sueños anómalos, ansiedad, confusión, depresión,

#### ***Trastornos vasculares:***

Frecuentes (>1/100, <1/10): vasodilatación.

#### ***Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:***

Frecuentes (>1/100, <1/10): disnea, broncoespasmo.

***Trastornos gastrointestinales:***

Muy frecuentes (>1/10): estreñimiento, náuseas, vómitos.

Frecuentes (>1/100, <1/10): dolor abdominal, anorexia, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia.

***Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:***

Muy frecuentes (>1/10): prurito.

Frecuentes (>1/100, <1/10): rash, sudoración.

***Trastornos urinarios:***

Frecuentes (>1/100, <1/10): trastornos urinarios.

***Trastornos generales y de las condiciones del lugar de administración:***

Frecuentes (>1/100, <1/10): fiebre.

Se puede producir tolerancia en pacientes tratados con oxicodona, aunque esto no ha sido un problema significativo en el programa de ensayos clínicos. Los pacientes que requieran un notable escalonamiento de la dosis deberán tener su régimen de control del dolor cuidadosamente revisado.

Una supresión brusca de oxicodona o la administración de un antagonista de los opioides puede dar como resultado un síndrome de abstinencia, caracterizado por ansiedad, irritabilidad, escalofríos, sofocos, piloerección, dolor de las articulaciones, rinorrea, diaforesis, calambres abdominales y diarrea. Si el régimen de reducción de dosis recomendado en la Sección 4.4 produce síndrome de abstinencia, deberá elevarse ligeramente la dosis hasta que los signos y los síntomas desaparezcan. La reducción de la dosis deberá entonces empezar de nuevo con períodos de tiempo más largos entre cada reducción

**4.2- Precauciones de empleo en casos especiales, pediatría, embarazo, lactancia, ancianos, insuficiencia renal, hepática etc. Describir si ello puede ser significativo**

**Embarazo**

No hay disponibles datos clínicos en embarazadas expuestas.

Estudios en ratas y conejos con dosis orales de oxicodona equivalentes a 3 y 47 veces respectivamente la dosis de un adulto humano de 160 mg/día, no revelaron evidencia de daño en el feto por efecto de la oxicodona (ver sección 5.3).

Oxicodona no debe utilizarse durante el embarazo y el parto debido a que puede producir problemas en la contractibilidad uterina y riesgo de depresión respiratoria neonatal. Se puede observar síndrome de abstinencia en recién nacidos de madres en tratamiento crónico.

**Lactancia**

La oxicodona se excreta en la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido. OxyNorm cápsulas no deberá, por lo tanto, utilizarse en madres en periodo de lactancia, o de lo contrario debe interrumpirse la lactancia.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

A diferencia de los preparados de morfina, la administración de oxycodona no da como resultado unos niveles significativos de metabolitos activos.

La concentración plasmática de oxycodona en pacientes con insuficiencia renal puede incrementarse, aunque no es lo habitual ya que la excreción renal supone un 17% del fármaco administrado, aún así, la iniciación de la dosis debe seguir un planteamiento conservador en estos pacientes, es decir, de un tercio a la mitad de la dosis normal con una meticulosa evaluación de la dosis.

En el caso de la insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas son mayores en pacientes en comparación con sujetos sanos (40% para la  $C_{m\acute{a}x}$  y del 90% para el AUC (Kaiko, 1997).

**Adultos menores de 20 años y niños:** No se recomienda, aunque la farmacocinética en niños de 6 a 93 meses es similar a la del adulto, tras la administración de dosis única (Kokki 2004)

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

La oxycodona puede modificar las reacciones del paciente en diversos grados, dependiendo de la dosis y de la susceptibilidad individual. Los pacientes afectados no deben conducir ni manejar maquinaria.

### **Otras precauciones:**

Se debe utilizar con precaución en pacientes opioide-dependientes, en pacientes con psicosis tóxica y en pacientes con presión intracraneal elevada, trastornos convulsivos, delirium tremens, trastornos de la consciencia, hipotensión, hipovolemia, enfermedades del tracto biliar, cólico uretérico o biliar, pancreatitis, trastornos inflamatorios y obstructivos del intestino grueso, hipertrofia prostática, insuficiencia adrenocortical, hipotiroidismo, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, reserva respiratoria reducida, alcoholismo agudo y pacientes debilitados. En pacientes que requieren especial precaución, puede ser aconsejable una reducción de la dosis.

No deberá utilizarse mientras exista la posibilidad de íleo paralítico. Si se sospecha de íleo paralítico o se produce durante su uso, deberá discontinuarse 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 el fármaco durante las seis horas previas a la cirugía. Si se indica un tratamiento posterior, entonces la dosis deberá ajustarse para los nuevos requerimientos post-operatorios.

Al igual que todas las preparaciones opioides, debe emplearse con precaución tras la intervención abdominal, ya que se sabe que los opioides disminuyen la motilidad intestinal y no deben utilizarse hasta que el médico esté seguro de una función intestinal normal.

Los pacientes pueden desarrollar tolerancia al medicamento con el uso crónico y necesitarán progresivamente dosis más altas para mantener el control del dolor. También puede aparecer tolerancia cruzada con otros opioides. El uso prolongado de este medicamento puede producir dependencia física y la suspensión repentina de la terapia puede resultar en un síndrome de abstinencia. Cuando un paciente no requiera una terapia prolongada con oxycodona, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para evitar el síndrome de abstinencia.

Se ha informado de casos raros de desarrollo de dependencia psicológica (adicción) a analgésicos opioides en pacientes con dolor adecuadamente controlados. Sin embargo, no hay datos disponibles para establecer la verdadera incidencia de dependencia psicológica (adicción) en pacientes con dolor crónico.

Oxicodona tiene un perfil de abuso similar a otros agonistas opioides fuertes y puede solicitarse y utilizarse de manera abusiva por personas con enfermedades de adicción latentes o manifiestas. Por tanto, el medicamento debe usarse con especial precaución en pacientes con historia de alcoholismo y abuso de drogas.

Se debe hacer hincapié que una vez que los pacientes han alcanzado una dosis efectiva de algún opioide, no deben cambiar a otras preparaciones analgésicas opioides sin una evaluación clínica y cuidadosa revisión de la dosificación, si es necesario. De lo contrario no se asegura una acción analgésica continua.

## 5. Coste

FÁRMACO	PRESENTACIÓN	PAUTA	PVP	PRECIO FINAL	COSTE UNITARIO	COSTE DÍA
Morfina sulfato continuo, comp liberación controlada	MST continuo 15 mg env 60 comp)	10-30mg/12 h	15.49	9.48	0.16	0.32-0.64
Morfina sulfato unicontinuo, capliberación controlada	No en el hospital No hay presentación de < de 30 mg					
Oxicodona , comp liberación controlada	Oxycontin, 10 mg (env 28 comp)	10 mg/12 h	15.99	9.98 (PVL)	0.36	0.72
Buprenorfina comp sublingual	Buprex 0.2 mg	Dosis bajas indicado en tto de sustitución en dependencias				
Buprenorfina parches 20 mg	Transtec 35 mcg/h 30 mg (env 5)		43.90	26.86	5.37	1.79
Fentanilo parches 25 mg	Durogesic 25 mcg/h 2.5 mg (env 5)		43.90	27.40	5.48	1.83

## 6. Valoración

### 6.1- Discusión sobre la relación beneficio riesgo y sobre el coste del tratamiento

Beneficio en base a la farmacocinética: excelente absorción por vía oral, concentraciones plasmáticas previsibles, vida media corta que facilita la titulación de la dosis. Metabolitos con baja actividad que minimiza las consecuencias de la insuficiencia hepática, aunque si que se debe ajustar la dosis. El alivio del dolor se alcanza rápidamente (1 h de media).

Eficacia demostrada en los ensayos clínicos para las indicaciones que se proponen (aunque a corto plazo), además parece que la combinación de oxicodona con morfina podría ser eficaz en pacientes que ya no responden a la morfina sola, por su actuación sobre dos receptores diferentes.

En cuanto a seguridad, en los ensayos clínicos en que se compara con morfina no se observan diferencias, salvo en uno en el que se incluyen 101 pacientes oncológicos (Mucci-Lorusso 1998) en el que se observa menor número de episodios de prurito y ausencia de alucinaciones con la oxicodona y en otro en el que se incluyen 45 pacientes (Heiskanenet 1997) en el que se observa menor número de episodios de vómitos pero más de estreñimiento con la oxicodona.

Coste similar al MST continuo aunque algo más caro (0.72 euros/día vs 0.64) y coste inferior al tratamiento con parches transdérmicos.

El único estudio en el que se basa el laboratorio para demostrar la efectividad es uno en el que se incluyen 59 pacientes intervenidos de artroplastia de rodilla y que son dados de alta de rehabilitación una media de 2.3 días antes en el grupo de oxicodona vs placebo.

La recomendación final es la inclusión en la Guía en base a una buena relación coste/eficacia, ya que supone obtener una nueva herramienta para el control del dolor a costa de un incremento mínimo del coste.