

OXICODONA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del CHUVI
Febrero de 2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Oxycodona

Indicación clínica solicitada: tratamiento del dolor intenso

Autores / Revisores: Diego Pérez / Noemí Martínez

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No tienen

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Víctor Manuel Muñoz Garzon (Oncología Radioterápica)
y Mónica Mayo (Comité del Dolor)

Justificación de la solicitud: tratamiento del dolor intenso en pacientes oncológicos y no oncológicos

Fecha recepción de la solicitud: Diciembre del 2009

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Oxycodona

Nombre comercial: OxyContyn®

Laboratorio: Mundipharma Pharmaceuticals

Grupo terapéutico: Opioides: alcaloides naturales del opio

Código ATC: N02AA

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: E (estupefaciente)

Vía de registro: reconocimiento mutuo

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

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Oxycodona es un analgésico opioide, con acción agonista pura sobre los receptores opioides del cerebro y de la médula espinal. El efecto terapéutico es principalmente 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 se deben tragar enteros; no se deben partir, masticar ni triturar, pues hacerlo conllevaría la rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal de oxycodona. La ingestión de alimentos no altera la absorción de oxycodona.

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

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

Conversión de morfina oral: Los pacientes a los que se les administra morfina oral antes de la terapia con oxycodona deberán recibir su dosis diaria, según la siguiente proporción propuesta en la ficha técnica: 10mg de oxycodona oral equivalen a 20mg de morfina oral (1:2), si bien la variabilidad entre pacientes requiere que para cada uno sea titulada cuidadosamente la dosis. Sin embargo, en los ensayos clínicos evaluados la equivalencia es del orden de 1:1,4 a 1:1,8.

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

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

Pacientes insuficiencia renal o hepática: A diferencia de los preparados de morfina, la administración de oxycodona de liberación controlada (LC) 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, en estos pacientes la dosis inicial deberá seguir un planteamiento conservador, es decir, de un tercio a la mitad de la dosis habitual con una meticulosa evaluación de la dosis. En la insuficiencia hepática severa, puede que sea necesario reducir la frecuencia de la dosificación. No existen datos sobre el uso de oxycodona en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Adultos menores de 20 años y niños: No recomendado.

4.4 Farmacocinética.

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 biodisponibilidad oral de la forma de liberación controlada es del 50-87%. El pico se alcanza a las 2-3h. 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: noroxycodona y oximorfona. Este último es activo, pero su concentración es escasa 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.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	MORFINA (LC)	FENTANILO (parches)	OXICODONA (LC)
Presentación	comprimidos de 10, 30, 60 y 100 mg	parches de 12.5, 25, 50 y 100 µg/h	comprimidos de 10, 20, 40 y 80 mg
Posología (variable)	20 mg/12 h	1 parche de 25 µg/h cada 2-3 días	10 mg/12 h

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se han encontrado 18 ensayos con oxycodona de liberación controlada, de los cuales 7 son en pacientes oncológicos, y 11 en indicaciones no oncológicas.

5.2. Resultados de los ensayos clínicos

5.2.1 Ensayos en pacientes oncológicos:

De los 7 ensayos en dolor oncológico, 2 son meramente comparativos con formas de liberación inmediata de oxycodona (Kaplan 1998 y Parris 1998) y uno es frente a hidromorfona (Hagen 1997). Este último estudio fue pequeño (n=44, de los que sólo 31 acabaron el ensayo), a corto plazo (7 días) y no encontró que oxycodona LC (124+/-22 mg diarios en dos tomas) fuese superior a hidromorfona LC (30+/-6 mg/día, también cada 12 horas) en cuanto a intensidad del dolor, necesidad de analgésicos de rescate, incidencia de sedación o de náuseas, ni la preferencia del paciente.

Los restantes 4 ensayos han sido frente a morfina de liberación controlada (LC), ambas cada 12 horas. Los cuatro fueron randomizados a doble ciego. La variable principal de eficacia fue la intensidad del dolor, medida de forma subjetiva por el paciente mediante una escala analógica visual (EAV) o de forma categórica. También se recogió la necesidad de analgesia de rescate. En el único de los cuatro ensayos en el que se apreciaron diferencias significativas en la intensidad del dolor, éstas fueron favorables a morfina. En cuanto al número de dosis de analgesia de rescate, en un ensayo fueron significativamente menores con oxycodona, pero en otros dos fueron mayores; en el cuarto no hubo diferencia significativa.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto Intervalos de confianza / valores p	Comentarios
Heiskanen T, Kalso, et al ⁽⁵⁾ Pain. 1997; 73: 37-45.	EC aleatorizado, doble ciego, cruzado, con comparador activo. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de OLC vs MLC en pacientes con dolor oncológico crónico.	45 pacientes adultos aleatorizados, medida de eficacia y seguridad de 27 pacientes evaluables (40% perdidas) Datos basales: pacientes tratados con opiáceos, con dolor oncológico estable. OLC 20 mg comp (n=12) MLC 30 mg comp (n=15) Duración: - fase abierta aleatorizada de titulación hasta alcanzar control estable del dolor al menos 48 h (media: 6 días). - fase doble ciega cruzada en 2 períodos de 3-6 días cada uno. Relación inicial de dosis OLC/MLC, 2:3.	Variable principal: eficacia: intensidad de dolor según ECVid-4. Variables secundarias: - dosis de medicación de rescate/día (solución oral del respectivo opioide) - Aceptabilidad de la terapia (dolor + efectos adversos; ECV-5). -Efectos adversos	-Media (DE) ECVid: oxycodona LC 0.99 (0.12) vs morfina LC 0.77 (0.07); p < 0.05. La aceptabilidad nocturna de MLC fue significativamente mejor (p < 0.05). -Se describe mayor frecuencia de estreñimiento con oxycodona LC (p < 0.01) y mayor frecuencia de vómitos con morfina LC (p < 0.01).	No se hace análisis por intención de tratar. -% de abandonos: 40%. -A pesar de mostrar diferencias estadísticamente significativas, se desconoce la relevancia clínica de diferencias de 0.22 puntos en la ECVid-4. -La corta duración del estudio limita el alcance de estos resultados.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto Intervalos de confianza / valores p	Comentarios
Mucci-LoRusso P et al ⁽⁶⁾ Eur J Pain. 1998;2:239-49	EC multicéntrico aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado. Objetivo: evaluar la eficacia analgésica de OLC vs MLC en pacientes con dolor oncológico crónico.	101 pacientes adultos aleatorizados, medida de eficacia de 79 (22 abandonos) y de seguridad de 100 pacientes. Datos basales: pacientes con dolor oncológico crónico tratados con opiáceos. OLC (n=48) -Eficacia (n=39) MLC (n=52). -Eficacia (n=40) Titulación de dosis hasta control estable del dolor al menos 48 h. Duración: 12 días Administración c12h.	Variable principal: eficacia: intensidad de dolor según escala categórica de 0 a 3 y según EVA. Variables secundarias: - titulación de dosis - dosis de medicación de rescate/día - aceptabilidad de la terapia según escala categórica de 1 a 5. - efectos adversos; estreñimiento, somnolencia náuseas.	-OLC: de 1,9 (0,1) a 1,3 (0,1); p≤0.005 MLC: de 1,6 (0,1) a 1,0 (0,1) Sin diferencias estadísticamente significativas <u>entre los grupos</u> . -La relación de dosis equianalgésicas fue de 1:1,4. -Sin diferencias estadísticamente significativas. Media: 1 dosis/día en ambos grupos. -El perfil de efectos adversos fue similar entre ambos grupos: OLC (83%), MLC (75%).> Picor con MLC (p≤0,044). <Fluctuación pico-valle con OLC (p≤0,004)	-% de abandonos: 22%. -Duración corta de estudio. -Con ambos fármacos se alcanza la concentración en el estado estacionario en 1 día, así como analgesia estable en 2 días.
Bruera et al ⁽⁷⁾ J Clin Oncol. 1998;16: 3222-9.	EC aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de OLC vs MLC en pacientes con dolor oncológico.	32 pacientes adultos aleatorizados, medida de eficacia de 23 pacientes. Datos basales: pacientes con dolor oncológico tratados con opiáceos orales, con analgesia estable al menos 3 días. Relación inicial dosis oxicodona LC / morfina LC de 1:1,5. Duración: 14 días en 2 periodos de 7 días cada uno. Administración cada 12h.	Variable principal: eficacia: intensidad de dolor según EVA (0-100) y CAT (0-4). Variables secundarias: - eficacia: dosis de medicación de rescate/día. - seguridad: sedación, náuseas, otros efectos adversos.	Sin diferencias estadísticamente significativas. (EVA: oxicodona LC 24,3 vs morfina LC 22,9 p=0.43; CAT: 1,3 vs 1,2 p=0.36) Relación dosis OLC / MLC: mediana de 1:1,5. Necesidad de medicación de rescate: Media (DE): OLC 2.3 (2.3) vs MLC 1.7 (2.1); p=0.01. Sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,4)	-% de abandonos: 28%. - Se estimó necesario un mínimo de 24 pacs para obtener un poder estadístico del 80% para detectar diferencias de 15 mm en EVA y 0,6 unidades en CAT; pero se evaluaron 23. - >Relación ↓EVA/Cp con OLC (p=0,046).

OLC: oxicodona liberación controlada; MLC: morfina liberación controlada.

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

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

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

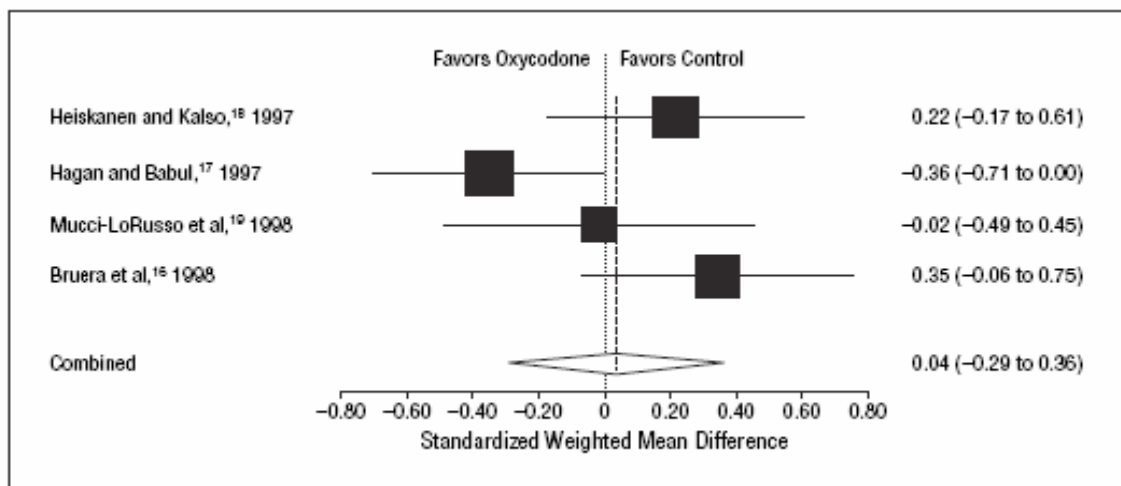
ECV-5: escala de clasificación verbal, de 5 puntos: muy pobre, pobre, suficiente, bueno y excelente.

MLR: morfina de liberación rápida.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto Intervalos de confianza / valores p	Comentarios
Lauretti GR et al ⁽⁸⁾ Br J Cancer. 2003; 89(11): 2027-30.	EC multicéntrico aleatorizado, doble ciego, cruzado. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de OLC vs MLC en pacientes con dolor oncológico, utilizando siempre como rescate morfina de liberación rápida (MLR). Cálculo de dosis de opiáceos de liberación controlada: 1: 1,8	26 pacientes aleatorizados, 22 pacientes fueron evaluados. Datos basales: pacientes con dolor crónico oncológico en Tto con tramadol + AINE + amitriptilina con dolor en EVA de 4 (0-10). Rescate con morfina de liberación rápida (MLR), para obtener un EVA<4. 1º fase abierta (7 días) tratados con morfina LR hasta control del dolor. Duración fase ciega: 2 períodos de 14 días cada uno.	Consumo de MLR de Rescate Analgesia (EVA) OLC (n=13) MLC (n=13)	38% más consumo en los pacientes con MLC; p<0,05. Menos náuseas y vómitos con OLC+MLR (15 eventos vs 1); p<0,05. No hubo diferencias significativas en el resto de las reacciones adversas.	-La muestra es muy pequeña (n=26). -elevado % de abandonos: 15%.

5.2.2 Metaanálisis en pacientes oncológicos:

Reid et al. 2006.



Promedios ponderados con significación estadística (IC: 95%) en la medición de la intensidad del dolor en pacientes oncológicos, comparando oxycodona frente a placebo en los cuatro ensayos clínicos con datos estadísticamente analizables.

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

Por otra parte, no se han encontrado ensayos que comparen oxycodona frente a opiáceos transdérmicos (fentanilo, buprenorfina). Tampoco hay ensayos publicados que comprueben si la oxycodona resulta eficaz en sujetos que no respondan a morfina o que lo hagan de forma insuficiente. En cuanto a la posibilidad de su asociación, existe un estudio cruzado en voluntarias sanas, usando un modelo experimental de dolor por frío cuyos resultados se oponen a que la asociación de morfina y oxycodona muestre sinergia.

5.2.3. Ensayos en pacientes no oncológicos:

Se han encontrado distintos estudios sobre la eficacia de la oxycodona en la reducción del dolor. En ninguno de los estudios se compara la oxycodona frente a otro analgésico opioide o tratamientos habituales de las neuropatías como pueden ser amitriptilina o antiepilépticos, y solamente en uno de los estudios encontrados sobre artritis se compara con tratamiento convencional de la enfermedad (aunque en este no considera otros opioides como tratamiento convencional). El número de pacientes sobre los que se realizan los estudios es generalmente pequeño.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

REFERENCIA	N	DISEÑO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Gimbel et al Neurology 2003	159	DC, controlado 6 semanas	Oxycodona LC 10mg/12h (máximo 60mg) placebo	Dosis media 37mg/día. Oxycodona superior a placebo en analgesia (p<0,05) Tiempo en alcanzar dolor leve fue de 6 vs 17 días El mantenimiento del dolor leve fue de 16,6 vs 12 días RA más frecuentes en el grupo de la oxycodona.
Hanna M et al Eur J Pain. 2008 (solo abstract)	338	DC, 12 semanas	Oxycodona LC frente a placebo en pacientes que tomaban gabapentina. Max 12 semanas	La oxycodona-gabapentina reduce la escala de dolor un 33% frente a placebo-gabapentina (P=0,007) También obtiene mejores resultados que frente a gabapentina sola (P=0,003) La oxycodona-gabapentina reduce la necesidad de medicación de rescate (P=0,003)

NEURALGIA POSTHERPÉTICA

REFERENCIA	N	DISEÑO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Watson Neurology 1998	50	DC 4 semanas	Oxycodona LC 10mg/12h (max 30mg/12h) frente a placebo	38 pacientes completaron el estudio Dosis media diaria 45mg Disminución del dolor 2,9 vs 1,8 (P=0,05) Disminución del dolor continuo y dolor paroxístico (P=0,05)
Dworkin et al Pain 2009 (sólo abstract)	87	DC, Randomizado 4 semanas de tratamiento	Oxycodona LC o placebo más gabapentina	La asociación oxycodona-gabapentina redujo significativamente el dolor durante los días 1-8 (P=0,01) y 1-14 (P=0,02) frente a placebo, pero no durante los 28 días de tratamiento. Las reacciones adversas fueron las esperadas para estos fármacos. Abandonan el estudio un 27,6% de los pacientes del grupo de la OLC, frente a un 6,9% del grupo de placebo

ARTRITIS

REFERENCIA	N	DISEÑO	GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESULTADOS
Roth et al Arch Intern Med 2000	133	Abierto, 14 días, Extensión: 6, 12 o 18 meses	Oxicodona LC 10mg/12h o 20mg/12h frente a placebo	- Dosis estable tras la titulación: 40mg/día de media -Superior a placebo en: reducción de la intensidad del dolor, interferencias del dolor con el estado de animo, sueño y calidad de vida (P<0,05) - 58 pacientes completaron los 6 meses, 41 los doce meses y 15 completaron 18 meses
Markenson et al Clin J Pain. 2005	107	DC, randomizado y controlado con placebo, 90 días	Oxicodona LC frente a placebo cada 12h	- La disminución del dolor durante el estudio fue significativamente superior en el grupo de la oxicodona. También se encontró mejora de la capacidad de realizar actividades cotidianas y sobre las interferencias en el sueño.
Corsinovi et al Arch Gerontol Geriatr. 2009	154	DC, randomizado, 6 semanas	Oxicodona/paracetamol (OA) n=52 y codeína/paracetamol (C/A) n=52 frente a tratamiento convencional sin opioides (C/T) n=50	-Se evaluó el dolor al inicio y a las 6 semanas. - Comparando CT frente a O/A y C/A se encontró una reducción del dolor al final del tratamiento (p<0,001 y p=0,004), reducción del dolor durante el resto del tratamiento (p=0,028 and p=0,032), reducción del dolor en movimiento (p<0,001 y p=0,002) y una mejora en la calidad de vida (p=0,04 and p=0,05)

5.3. Revisiones realizadas por fuentes secundarias

Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME) (Euskadi, octubre 2004): Continuar utilizando el tratamiento de elección (morfina oral de liberación controlada) en el dolor crónico severo, ya que oxicodona LC no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad, pauta de administración ni coste.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME) (Andalucía, enero 2005): No aporta nada nuevo.

En la guía de la European Federation of Neurological Societies (EFNS): la oxicodona, junto con la morfina y la metadona se le atribuye un nivel A de evidencia en la eficacia del tratamiento de la neuralgia postherpética y del dolor polineuropático.

En la guía de la American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP) para el tratamiento del dolor oncológico se le atribuye un nivel II-3 de evidencia a la oxicodona, frente a un nivel II-2 de evidencia para la morfina, y un nivel III para hidrocodona y metadona.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

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

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

La reacción adversa más grave es la depresión respiratoria. Este efecto es más probable que ocurra en pacientes de edad avanzada, en pacientes debilitados o que no toleran los opioides. Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente son náuseas y estreñimiento, presentes ambas en aproximadamente 25% - 30% de los pacientes.

Las reacciones adversas al fármaco observadas durante los ensayos clínicos fueron.

Muy comunes (> 10 %)	Comunes (1-10 %)
<p><u>Digestivas:</u> Estreñimiento, vómitos, náuseas <u>Nerviosas:</u> Somnolencia, vértigo <u>Piel y extremidades:</u> Prurito</p>	<p><u>Cuerpo entero:</u> Edema, fiebre, dolor abdominal, astenia, cefaleas <u>Cardiovasculares:</u> Vasodilatación <u>Digestivas:</u> Anorexia, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia <u>Nerviosas:</u> Sueños anómalos, ansiedad, confusión, depresión, insomnio, alucinaciones, debilidad <u>Respiratorias:</u> Disnea, broncoespasmo <u>Piel y extremidades:</u> Rash, sudoración <u>Genito-urinarias:</u> Trastornos urinarios</p>

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

Insuficiencia renal o hepática: El uso de oxicodona no se acompaña de niveles significativos de metabolitos activos, como sí ocurre con la morfina, por lo que su seguridad en estas situaciones parecería ser mejor. Sin embargo, los niveles séricos de oxicodona sí se ven elevados respecto a sujetos con función hepática o renal normal, por lo que se debe ser especialmente conservador en la escalada de dosis, administrando un tercio a la mitad de las dosis habituales. En caso de insuficiencia hepática grave, se deberá prolongar el intervalo de administración. No hay datos sobre el uso de oxicodona en hemodiálisis.

Ancianos: No se han visto cambios cinéticos relevantes respecto a adultos más jóvenes.

Pediatría: No se recomienda en menores de 20 años ni en niños, por escasez de datos.

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

Lactancia: Se excreta en leche materna. Se aconseja no usar, ante la falta de datos concretos y el riesgo potencial de depresión respiratoria en el lactante.

Interacciones: Puede potenciarse el efecto depresor del SNC durante el tratamiento concomitante con medicamentos que afecten al SNC tales como: fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, alcohol, relajantes musculares, otros opioides, somníferos, neurolépticos, antihipertensivos e ISRS. Oxicodona deberá utilizarse con precaución, pudiendo ser necesario una reducción de la dosis, en los pacientes que tomen estos medicamentos. Se sabe que los inhibidores de la MAO pueden interactuar con los analgésicos opioides produciendo excitación del SNC o depresión con crisis hiper o hipotensoras.

La oxicodona se metaboliza por el sistema enzimático citocromo P-450 (CYP2D6 y CYP3A4), pero no se ha realizado una evaluación completa de las interacciones con otros fármacos metabolizados por esta vía. La administración concomitante de un inhibidor del citocromo P450-2D6, produjo un aumento de la Cmax, del AUC y del t½ de eliminación, observándose también un aumento en el nivel de noroxicodona. No se alteraron los efectos farmacodinámicos de la oxicodona.

Esta interacción puede observarse para otros inhibidores potentes de la enzima citocromo P450-2D6 como la paroxetina y la fluoxetina. La cimetidina y los inhibidores o sustratos del citocromo P450-3A4, tales como el ketoconazol y la eritromicina pueden inhibir el metabolismo de la oxicodona.

Tolerancia y dependencia: 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.

7. AREA ECONÓMICA

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

Medicamento	Precio envase (PVL)	Posología	Coste / día	Coste 30 días (PVL)
Oxycodona 20 mg 28 compr.	20,00	20 mg/12h	1,43	42,86
Morfina LC 30 mg 100 comp. EC	36,00	30 mg/12h	0,72	21,53
Fentanilo 25 5 parches	27,50	1 parche/3 días	1,83	55,00

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

- En lo referente a la eficacia, medida tanto por el efecto analgésico como por la necesidad de medicación de rescate, los ensayos realizados en dolor oncológico como en dolor no oncológico, no se han encontrado diferencias clínicamente significativas sobre la morfina de liberación controlada. En todos los estudios en los que la oxycodona presenta buenos resultados de eficacia se encuentra comparada con placebo.
- En cuanto a la seguridad, la oxycodona presenta en los ensayos clínicos los efectos secundarios esperados para el grupo de fármacos al que pertenece. Teniendo en cuenta los ensayos publicados no está clara la diferencia de efectos adversos en comparación con la morfina de liberación controlada, aunque la corta duración de los estudios encontrados puede ser un condicionante para la obtención de estos datos.
- El coste del tratamiento con oxycodona es superior, prácticamente el doble, al coste del tratamiento con morfina.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Ficha técnica oxycodona.
- Informe GENESIS Oxycodona Hospital Universitario Son Dureta, Noviembre 2005
- Informe GENESIS Oxycodona Hospital Universitario Reina Sofía, Octubre 2005
- Informe GENESIS Oxycodona Hospital Universitario Ramón y Cajal, Marzo 2005
- Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. Pain 1997; 73: 37-45.
- Mucci-LoRusso et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. Eur J Pain 1998; 2:239-49.

7. Bruera et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998;16: 3222-9.
8. Lauretti et al. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:2027-30.
9. Reid et al. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006. 166(8):837-43.
10. Attal et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J. Neurology* 2006. 13: 1153-1169.
11. Andrea et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians (ASSIP) Guidelines. *Pain Physician* 2008: Opioids special issue 11: S5-S62.