

**INFORME DE EVALUACIÓN**  
**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS**

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Principio activo:                  | <b>OXICODONA</b>  |
| Nombre Comercial y presentaciones: | OXYCONTIN® comprimidos de liberación prolongada<br>(Mundipharma Pharmaceuticals)<br>10 mg 28 comp (15,92 €)<br>20 mg 28 comp (31,91 €)<br>40 mg 28 comp (64,29 €)<br>80 mg 28 comp (105,87 €) |
| Condiciones de dispensación:       | Con receta de estupefacientes.  |
| Procedimiento de autorización:     | Reconocimiento mutuo  |
| Fecha de evaluación:               | Octubre 2004  |
| Fecha de comercialización:         | Junio 2004  |

## **INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>**

Tratamiento del dolor severo.

## **MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

Oxicodona es un analgésico opioide, con acción agonista pura sobre los receptores opioides  $\kappa$ ,  $\mu$  y  $\delta$  del cerebro y de la médula espinal. El efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico y sedante.

## **FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

Oxicodona posee una biodisponibilidad de hasta el 87% tras administración oral. Tiene un tiempo de semivida de eliminación de 3 horas y se metaboliza principalmente a noroxicodona y oximorfona. 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 oxicodona.

La liberación de oxicodona de los comprimidos de liberación controlada (LC) es bifásica, con una liberación inicial relativamente rápida, seguida de una liberación más controlada que determina las 12 horas de duración de su acción. El tiempo de semivida de eliminación de oxicodona LC es 4,5 horas lo que conduce a alcanzar un estado estacionario en aproximadamente 1 día.

Oxicodona es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P-450.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

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 oxicodona. La ingestión de alimentos no altera la absorción de oxicodona LC.

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

En pacientes ancianos debilitados, pacientes que no han tomado opiáceos, o pacientes que presentan dolor severo no controlado con opiáceos más débiles, la dosis inicial usual es de 10 mg cada 12 horas. Se deberá titular la dosis cuidadosamente, diariamente si es necesario; se puede aumentar en incrementos del 25% - 50%. La ausencia de una presentación de 15 mg obliga a doblar la dosis cuando se inicia el tratamiento con 10 mg. 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 oxicodona LC deberán recibir su dosis diaria, según la siguiente proporción propuesta en la ficha técnica: 10 mg de oxicodona oral equivalen a 20 mg de morfina oral (1:2), si bien la variabilidad entre pacientes requiere que para cada uno sea titulada cuidadosamente la dosis. Sin embargo, en los ensayos clínicos evaluados la equivalencia es del orden de 1:1,4 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 160 mg 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 con deterioro o insuficiencia renal o hepático: A diferencia de los preparados de morfina, la administración de oxicodona LC no causa niveles significativos de metabolitos activos. No obstante, la concentración de oxicodona 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 oxicodona LC en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Adultos menores de 20 años y niños: No recomendado.

## EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan oxicodona LC frente a un comparador activo (en 4 frente a morfina LC y en 1 frente a hidromorfona LC) en el **tratamiento del dolor crónico oncológico (2-6)**. (VER TABLA DE ENSAYOS CLÍNICOS).

En general, el número de pacientes que participaron en los ensayos es reducido. El interés de los mismos es la determinación de las dosis equianalgésicas. No se han encontrado ensayos comparativos que evalúen oxicodona en pacientes en los que hubiera fracasado el tratamiento con morfina o en los que los efectos adversos con morfina hubieran llevado al abandono del tratamiento (7).

Los 4 ensayos comparativos doble ciego oxicodona LC vs morfina LC cada 12 horas, permiten considerar que en términos de eficacia analgésica, 1 dosis de 1 mg de oxicodona corresponde a 1,5 mg de morfina, con variaciones individuales importantes(2-5). Por otra parte, una dosis de 1 mg de oxicodona se corresponde con 0,25 mg de hidromorfona (no comercializada en España) (6).

La **variable principal de eficacia** utilizada en estos estudios ha consistido en **valoraciones subjetivas del dolor** realizadas por los pacientes, entre ellas la escala visual-analógica (EVA) que utiliza una escala que va desde 0 (ausencia de dolor) a 10 ó 100 (dolor insoportable). También se determina la cantidad de medicación de rescate utilizada.

Los ensayos clínicos en los que se compara oxicodona LC frente a morfina LC son todos aleatorizados, doble-ciego, 3 de ellos cruzados (2,4,5) y uno en paralelo (3), en los que se administran ambos fármacos cada 12 h. El ensayo clínico frente a hidromorfona es aleatorizado doble-ciego, cruzado y se administró oxicodona o hidromorfona cada 12 h(6).

En cuatro de los ensayos (3-6), no se observaron diferencias significativas en el **efecto analgésico** de oxicodona LC frente a morfina LC e hidromorfona LC, mientras que en el ensayo restante (2) sí se observaron diferencias significativas, a favor de morfina LC.

En cuanto al uso de **analgésicos de rescate**, en dos de los ensayos (3,6) no se observaron diferencias significativas. Por otra parte, en otros dos ensayos (2,4) se utilizaron más analgésicos de rescate en el grupo tratado con oxicodona LC

(diferencias estadísticamente significativas), y por el contrario, en el ensayo restante (5) el uso de analgésicos de rescate fue estadísticamente más frecuente en el grupo tratado con morfina LC.

Por otra parte, **en el dolor severo no oncológico**: neuropatía diabética (8), neuralgia postherpética (9), artrosis (10,11), cirugía (12,13), los ensayos evalúan oxycodona frente a placebo, no habiéndose encontrado ninguno en el que se evalúe oxycodona LC frente a comparador activo. Es por ello que no se ha procedido a su evaluación.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas (RAM)(1,3-6)

Las reacciones adversas son las típicas de los agonistas opioides, siendo las más comunes las **náuseas** y el **estreñimiento**, presentes en el 28% - 30% de los pacientes. También se describen como muy frecuentes (>10%): vómitos, somnolencia, vértigo, prurito. Como frecuentes (1-10%): edema, fiebre, dolor abdominal, astenia, cefaleas, vasodilatación, anorexia, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, sueños anómalos, ansiedad, confusión, depresión, insomnio, alucinaciones, debilidad, disnea, broncoespasmo, rash, sudoración, trastornos urinarios.

La incidencia global de efectos adversos en los ensayos clínicos con oxycodona no es diferente a la observada con morfina o hidromorfona. Aunque en algún ensayo se han observado diferencias en cuanto a mayor frecuencia de estreñimiento con oxycodona (2) y mayor frecuencia de vómitos con morfina (2,5), el reducido número de pacientes en ambos estudios, así como el elevado % de abandonos y la corta duración de uno de ellos (2), hacen que no se puedan establecer conclusiones fiables.

Una supresión brusca del tratamiento o la administración de un antagonista de los opiáceos puede dar como resultado un síndrome de supresión, caracterizado por ansiedad, irritabilidad, escalofríos, sofocos, piloerección, dolor de las articulaciones, rinorrea, diaforesis, calambres abdominales y diarrea.

Tratamiento de sobredosis por oxycodona: los signos de sobredosis son pupilas puntiformes y depresión respiratoria, la cual puede resultar en apnea, parada respiratoria, depresión circulatoria, hipotensión, coma o muerte.

Se deberá prestar atención inmediata para el restablecimiento de las vías respiratorias del paciente e instalar ventilación asistida o controlada.

En el caso de sobredosis masiva administrar por vía IV 0,8 mg de naloxona. Repetir a intervalos de 2-3 minutos según sea necesario o mediante infusión de 2 mg en 500 ml de solución salina normal o dextrosa al 5%.

La infusión deberá administrarse en proporción a la dosis en bolo previamente administrada y deberá estar de acuerdo con la respuesta del paciente. Oxycodona LC continuará liberándose hasta 12 horas después de la administración, por lo que el control de la sobredosis deberá modificarse en concordancia.

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

Naloxona no deberá ser administrada en ausencia de una depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a la sobredosis por oxycodona.

Se deberá administrar naloxona con precaución a aquellas personas que se sabe o se sospecha son físicamente dependientes de oxycodona. En tales casos una inversión drástica o completa de los efectos opioides puede precipitar dolor y síndrome de supresión agudo.

Por tratarse de una formulación de liberación modificada puede ser necesario vaciar el contenido gástrico, para retirar el fármaco no absorbido.

## **Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

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.

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 oxicodona LC durante las 24 horas previas a la intervención. Si se indica un tratamiento posterior con oxicodona LC, la dosis deberá ajustarse a las nuevas necesidades post-operatorias.

Oxicodona LC deberá administrarse con precaución tras una intervención abdominal, ya que los opiáceos causan disfunción de la motilidad intestinal.

Puede producirse dependencia física en pacientes tratados con oxicodona. Una supresión drástica del fármaco o la administración de un opioide antagonista puede ser causa de síndrome de abstinencia. Cuando los pacientes ya no necesiten terapia con oxicodona LC 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 en adelante un 25% cada dos días, hasta que el total de la dosis diaria sea de 10 mg cada 12 horas. En ese momento la terapia puede discontinuarse.

Oxicodona puede modificar las reacciones del paciente en diversos grados, dependiendo de la dosis y de la susceptibilidad individual. Los pacientes afectados no deberán conducir o manejar máquinas.

No se ha establecido la seguridad de oxicodona utilizada pre-operatoriamente y hasta 24 horas de post-operatorio, y no puede ser recomendada.

## **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

Depresión respiratoria, lesiones cerebrales, íleo paralítico, abdomen agudo, vaciamiento gástrico retardado, enfermedad obstructiva severa de las vías respiratorias, asma bronquial severa, hipercapnia, sensibilidad conocida a oxicodona, morfina u otros opiáceos, enfermedad hepática aguda, administración concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa o en las dos semanas siguientes a la discontinuación de su uso.

## **Utilización en situaciones especiales<sup>1,14</sup>**

Embarazo: oxicodona LC tiene asignada la 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.

Oxicodona se excreta a la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el lactante.

No está recomendado para adultos menores de 20 años ni niños.

## **Interacciones<sup>1</sup>**

En pacientes que usen depresores del sistema nervioso central se reducirá la dosis de oxicodona LC ya que los opiáceos potencian los efectos de las fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, alcohol, miorelajantes y antihipertensivos.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa pueden modificar la acción de los analgésicos narcóticos produciendo excitación del SNC o depresión con crisis hiper o hipotensiva. Su uso esta contraindicado.

Oxicodona es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P-450. La administración concomitante de quinidina, un inhibidor del citocromo P450-2D6, resultó en un aumento del nivel de oxicodona y noroxicodona, sin resultar alterados los efectos farmacodinámicos de oxicodona LC. Esta interacción puede observarse para otros inhibidores potentes del enzima citocromo P450-2D6. Cimetidina y los inhibidores o sustratos del citocromo P450-3A4, tales como ketoconazol y eritromicina pueden inhibir el metabolismo de oxicodona.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En la escalera analgésica de la OMS, el tercer escalón lo ocupan los analgésicos opiáceos mayores, que son los fármacos utilizados para tratar el dolor severo. Dentro de este grupo, morfina es el fármaco de elección. En el tratamiento del dolor severo, la vía oral es la de elección. Si no es practicable, la alternativa es la vía subcutánea y después la rectal. Las formas de liberación controlada han supuesto la ventaja de poder administrar los opiáceos con una pauta más cómoda para el paciente. En este contexto, **morfina LC es el tratamiento de elección del dolor crónico severo (15)**.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con dolor oncológico crónico, oxicodona LC **NO** ha mostrado una eficacia ni un perfil de seguridad superiores a morfina LC. Por otra parte en el dolor severo no oncológico, únicamente se han publicado ensayos frente a placebo, no habiéndose realizado ECA frente a fármacos utilizados en esta indicación (morfina, gabapentina, amitriptilina...).

La relación de dosis equianalgésicas oxicodona/morfina es del orden 1/1,5, con variaciones individuales importantes (7). Es una relación de dosis utilizable como primera aproximación, antes de adaptar la dosis a cada paciente. En la ficha técnica se propone una relación 1/2 (1).

**Morfina oral continúa siendo el tratamiento de referencia en el 3er escalón de la escalera analgésica de la OMS.** En caso de no poder utilizar la vía oral, y una vez verificadas la ausencia de una nueva causa de dolor así como la correcta administración del tratamiento, existen alternativas terapéuticas: otra vía de administración de morfina o bien parches transdérmicos de fentanilo.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** morfina de liberación controlada, administrada por vía oral.

### 1. Eficacia SIMILAR

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con **dolor oncológico crónico**, no se observan diferencias significativas entre oxicodona LC y morfina LC e hidromorfona LC en cuanto al **efecto analgésico** ni en cuanto al uso de **analgésicos de rescate**.

En el **dolor severo no oncológico**, únicamente se han publicado ensayos frente a placebo, no habiéndose realizado ECA frente a fármacos utilizados en esta indicación (morfina, gabapentina, amitriptilina...).

### 2. Seguridad SIMILAR

La incidencia global de efectos adversos en los ensayos clínicos con oxicodona no es diferente a la observada con morfina o hidromorfona.

### 3. Pauta IGUAL

### 4. Coste SUPERIOR

El coste de oxicodona LC es 2,8 veces superior al de morfina LC.

## CONCLUSIÓN

Oxicodona de liberación controlada (LC) es un analgésico opioide comercializado recientemente en España para el tratamiento del dolor severo. Los comprimidos de oxicodona LC permiten, al igual que los de morfina LC, una administración por vía oral cada 12 horas.

En pacientes con **dolor oncológico crónico**, en los ensayos clínicos comparativos frente a **morfina LC** e **hidromorfona LC** (no comercializada en España) **no ha presentado ventajas ni en eficacia, ni en seguridad, ni en pauta de administración con respecto a dichos fármacos.**

Por otra parte, en **el dolor severo no oncológico** (neuropatía diabética, neuralgia postherpética, artrosis, cirugía), **los ensayos evalúan oxycodona frente a placebo, no habiéndose realizado ningún ECA en el que se evalúe oxycodona LC frente a otros analgésicos.**

Con respecto a morfina LC, oxycodona LC presenta el inconveniente de que al inicio del tratamiento, cuando con un comprimido de 10 mg no se consigue suprimir el dolor, la inexistencia de comprimidos de 15 mg obliga a doblar la dosis. Además, debido a la inexistencia de formas de liberación inmediata de oxycodona en el mercado, en caso de necesitar medicación de rescate entre 2 tomas de oxycodona LC, habría que recurrir a especialidades farmacéuticas de morfina de liberación inmediata.

El coste de oxycodona LC es 2,8 veces superior al de morfina LC.

**Morfina oral continúa siendo el tratamiento de referencia en el 3er escalón de la escalera analgésica de la OMS.** En caso de no poder utilizar la vía oral, y una vez verificadas la ausencia de una nueva causa de dolor así como la correcta administración del tratamiento, existen alternativas terapéuticas: otra vía de administración de morfina (subcutánea) o bien parches transdérmicos de fentanilo.

**FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando el tratamiento de elección (morfina oral de liberación controlada) en el dolor crónico severo, ya que oxycodona LC no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad, pauta de administración ni coste”.**

**CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”**

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.*

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de OXYCONTIN® (Mundipharma Pharmaceuticals).
2. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain.* 1997;73:37-45.
3. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain.* 1998;2:239-49.
4. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol.* 1998;16:3222-9.
5. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer.* 2003; 89(11): 2027-30.
6. Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer.* 1997;79:1428-37.
7. Prescrire Rédaction. Oxycodone par voie orale (Oxycontin LP®). Pas d'avantage sur la morphine orale. *Rev Prescr.* 2002;22(232):649-51.
8. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology.* 2003;60:927-34.
9. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1998;50:1837-41.
10. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bochow B, Rapoport R, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain. Placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med.* 2000;160:853-60.
11. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled-release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1999;26:862-9.
12. Chevillat A, Chen A, Oster G, McGarry L, Narcissian E. A randomized trial of controlled-release oxycodone during inpatient rehabilitation following unilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 2001;83(4):572-6.
13. Reuben SS, Steinberg RB, Maciolek H. Preoperative administration of controlled-release oxycodone for the management of pain after ambulatory laparoscopic tubal ligation surgery. *J Clin Anesth.* 2002;14:223-7.

14. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2002.
15. Control of pain in patients with cancer. A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). June 2000.
16. AFSSPS. Commission de la Transparence Française. Avis de la Commission 9 mai 2001. Oxycontin LP. Disponible en URL: <http://afssaps.sante.fr/sgt/hm/avis/data/ct010410.pdf> . Fecha de acceso: 23-09-04.

## ANEXO 1. ESTUDIOS

| Referencia<br>(Autor, publicación)   | Tipo de estudio  | Población (N,<br>características)   | Resultados finales<br>(end-point)  | Tamaño del efecto<br>Intervalos de confianza /<br>valores p  | Comentarios   | Calidad del estudio<br>(escala Jadad)  |
|--|--|---|--|--|---|--|
| <p><b>Heiskanen T, Kalso, E (2)</b><br/>Pain. 1997;73:37-45.</p> <p>Financiado por The<br/>Purdue Frederick<br/>Company (oxicodona LC)</p> | <p>EC aleatorizado, doble<br/>ciego, cruzado, con<br/>comparador activo.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar los<br/>perfiles<br/>farmacodinámicos de<br/>oxicodona LC vs <b>morfina</b><br/>LC en pacientes con<br/>dolor oncológico crónico.</p> | <p>45 pacientes adultos<br/>aleatorizados, medida de<br/>eficacia y seguridad de 27<br/>pacientes.</p> <p><b>Datos basales:</b> pacientes<br/>con dolor oncológico<br/>tratados con opiáceos, con<br/>dolor oncológico estable.</p> <p>Duración:<br/>- fase abierta aleatorizada<br/>de titulación hasta alcanzar<br/>control estable del dolor al<br/>menos 48 h (media: 6<br/>días).<br/>- fase doble ciega cruzada<br/>en 2 periodos de 3-6 días<br/>cada uno.</p> | <p><b>Variable principal:</b><br/><b>eficacia:</b> intensidad de<br/>dolor según ECVid.</p> <p><b>Variables secundarias:</b><br/>- dosis de medicación de<br/>rescate/día</p> <p>- Aceptabilidad de la<br/>terapia (dolor + efectos<br/>adversos; escala verbal:<br/>1-5).</p> | <p>Media (DE) ECVid: oxicodona<br/>LC 0.99 (0.12) vs morfina LC<br/>0.77 (0.07); <math>p &lt; 0.05</math>.</p> <p>Oxicodona LC 1.26 (0.22) vs<br/>morfina LC 0.79 (0.18) (<math>p &lt;</math><br/>0.05).</p> <p>Oxicodona LC 3.19 (0.12) vs<br/>morfina LC 3.49 (0.11) (<math>p &lt;</math><br/>0.05).</p> <p>Se describe mayor frecuencia<br/>de estreñimiento con<br/>oxicodona LC (<math>p &lt; 0.01</math>) y<br/>mayor frecuencia de vómitos<br/>con morfina LC (<math>p &lt; 0.01</math>).</p> | <p>No se hace<br/>análisis por<br/>intención de tratar.<br/>-% de abandonos:<br/>40%.</p> <p>A pesar de<br/>mostrar<br/>diferencias<br/>estadísticamente<br/>significativas, se<br/>desconoce la<br/>relevancia clínica<br/>de diferencias de<br/>0.22 pts en la<br/>ECVid.</p> <p>La corta duración<br/>del estudio limita<br/>el alcance de<br/>estos resultados.</p> | <p>Aleatorización: 1<br/>Doble Ciego: 1<br/>Pérdidas: 1<br/>Aleatorización<br/>apropiada: 1<br/>Ciego apropiado: 1</p> <p><b>Total:</b> 5 puntos</p> |



| Referencia<br>(Autor, publicación)  | Tipo de estudio  | Población (N,<br>características)   | Resultados finales<br>(end-point)  | Tamaño del efecto<br>Intervalos de confianza /<br>valores p  | Comentarios  | Calidad del estudio<br>(escala Jadad)  |
|---|--|---|--|--|--|--|
| <p><b>Mucci-LoRusso P et al(3)</b><br/>Eur J Pain. 1998;2:239-49.</p> <p>Financiado por Purdue<br/>Pharma (oxicodona LC).</p>   | <p>EC multicéntrico<br/>aleatorizado, de grupos<br/>paralelos, doble ciego y<br/>controlado frente a<br/>comparador activo.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la<br/>eficacia analgésica de<br/>oxicodona LC vs <b>morfina</b><br/>LC en pacientes con<br/>dolor oncológico crónico.</p> | <p>101 pacientes adultos<br/>aleatorizados, medida de<br/>eficacia de 79 y de<br/>seguridad de 100<br/>pacientes.</p> <p><b>Datos basales:</b> pacientes<br/>con dolor oncológico<br/>crónico tratados con<br/>opiáceos.</p> <p>Oxicodona LC (n=48)<br/>Morfina LC (n=52).</p> <p>Titulación de dosis hasta<br/>control estable del dolor al<br/>menos 48 h.</p> <p>Duración: 12 días</p> | <p><b>Variable principal:</b><br/><b>eficacia:</b> intensidad de<br/>dolor según escala<br/>categórica de 0 a 3 y<br/>según EVA.</p> <p><b>Variables secundarias:</b><br/>- titulación de dosis</p> <p>- dosis de medicación de<br/>rescate/día</p> <p>- aceptabilidad de la<br/>terapia según escala<br/>categórica de 1 a 5.</p> <p>- efectos adversos;<br/>somnolencia y náuseas.</p> | <p>Sin diferencias<br/>estadísticamente<br/>significativas.</p> <p>La relación de dosis<br/>equianalgésicas fue de 1:1,4.</p> <p>Sin diferencias<br/>estadísticamente<br/>significativas.</p> <p>Sin diferencias<br/>estadísticamente<br/>significativas.</p> <p>El perfil de efectos adversos<br/>fue similar.</p>  | <p>-% de abandonos:<br/>22%.</p> <p>Si antes del<br/>estudio estaban<br/>pautados<br/>analgésicos no<br/>opiáceos y/o<br/>medicación<br/>coadyuvante, se<br/>permitían durante<br/>el estudio.</p> | <p>Aleatorización: 1<br/>Doble Ciego: 1<br/>Pérdidas: 0<br/>Aleatorización<br/>apropiada: 1<br/>Ciego apropiado: 1</p> <p><b>Total:</b> 4 puntos</p> |
| <p><b>Bruera et al (4)</b><br/>J Clin Oncol.<br/>1998;16:3222-9.</p> <p>Financiado por Purdue<br/>Frederick (oxicodona LC).</p> | <p>EC aleatorizado, doble<br/>ciego, cruzado, con<br/>comparador activo.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la<br/>eficacia y seguridad de<br/>oxicodona LC vs <b>morfina</b><br/>LC en pacientes con<br/>dolor oncológico.</p>   | <p>32 pacientes adultos<br/>aleatorizados, medida de<br/>eficacia de 23 pacientes.</p> <p><b>Datos basales:</b> pacientes<br/>con dolor oncológico<br/>tratados con opiáceos<br/>orales, con analgesia<br/>estable al menos 3 días.</p> <p>Relación inicial dosis<br/>oxicodona LC / morfina LC<br/>de 1:1,5.</p> <p>Duración: 14 días en 2<br/>periodos de 7 días cada<br/>uno.</p>      | <p><b>Variable principal:</b><br/><b>eficacia:</b> intensidad de<br/>dolor según EVA (0-100)<br/>y CAT (0-4).</p> <p><b>Variables secundarias:</b><br/>- <b>eficacia:</b> dosis de<br/>medicación de<br/>rescate/día.</p> <p>- <b>seguridad:</b> sedación,<br/>náuseas, otros efectos<br/>adversos.</p>  | <p>Sin diferencias<br/>estadísticamente<br/>significativas. (EVA: oxicodona<br/>LC 24,3 vs morfina LC 22,9<br/>p=0.43; CAT: 1,3 vs 1,2<br/>p=0.36)</p> <p>Relación dosis oxicodona LC /<br/>morfina LC: mediana de 1:1,5.</p> <p>Media (DE): oxicodona LC 2.3<br/>(2.3) vs morfina LC 1.7 (2.1);<br/>p=0.01.</p> <p>Sin diferencias<br/>estadísticamente<br/>significativas.</p> | <p>-% de abandonos:<br/>28%.</p>   | <p>Aleatorización: 1<br/>Doble Ciego: 1<br/>Pérdidas: 1<br/>Aleatorización<br/>apropiada: 0<br/>Ciego apropiado: 1</p> <p><b>Total:</b> 4 puntos</p> |

| Referencia (Autor, publicación)   | Tipo de estudio  | Población (nº, características)  | Resultados finales (end-point)  | Tamaño del efecto Intervalos de confianza / valores p   | Comentarios   | Calidad del estudio (escala Jadad)  |
|---|--|--|---|---|---|---|
| <b>Lauretti GR et al (5).</b><br>Br J Cancer. 2003; 89(11): 2027-30.  | EC multicéntrico aleatorizado, doble ciego, cruzado.<br><br><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de oxycodona LC vs morfina LC en pacientes con dolor oncológico, utilizando como rescate morfina de liberación rápida (MLR).<br><br>Cálculo de dosis de opiáceos de liberación controlada:1:1,8 | 26 pacientes aleatorizados, 22 pacientes fueron evaluados.<br><br><b>Datos basales:</b> pacientes con dolor crónico oncológico en Tto con tramadol + AINE + amitriptilina con dolor en EVA de 4 (0-10).<br><br>Todos los pacientes podían utilizar comprimidos de morfina de liberación rápida (MLR), para obtener un EVA<4.<br><br>1º fase abierta (7 días) tratados con morfina LR hasta control del dolor.<br><br>Duración fase ciega: 28 días en 2 periodos de 14 días cada uno. | <b>Consumo de MLR de rescate</b><br><br><b>Reacciones adversas</b><br><br><b>Analgesia (EVA)</b>  | 38% más consumo en los pacientes con MLC; p<0,05.<br><br>Menos náuseas y vómitos con oxycodona (1 evento) que con morfina (15 eventos); p<0,05.<br>No hubo diferencias significativas en el resto de las reacciones adversas.<br><br>Sin diferencias estadísticamente significativas. | -La muestra es muy pequeña (n=26).<br><br>-% de abandonos: 16%.<br>-No se dice cuál es el end-point principal.<br><br>-ratio oxycodona morfina: 1:1,8 (este ratio varía en la literatura médica). | Aleatorización:1<br>Doble Ciego:1<br>Pérdidas:1<br>Aleat apropiada:0<br>Ciego apropiado:0<br><br><b>Total:</b> 3 puntos |
| <b>Hagen NA et al (6).</b><br>Cancer. 1997;79:1428-37.<br><br>Financiado por Purdue Frederick (oxycodona LC e hidromorfona LC). | EC aleatorizado, doble ciego, cruzado.<br><br><b>Objetivo:</b> estudiar la eficacia y seguridad de oxycodona LC vs hidromorfona LC.  | 44 pacientes aleatorizados, 31 pacientes fueron evaluados.<br><br><b>Criterios inclusión:</b> pacientes con dolor oncológico estable (necesitaban 2 o menos dosis de analgesia de rescate al día, durante 3 días)<br><br>Duración: 14 días en 2 periodos de 7 días cada uno.   | <b>Variable principal:</b> Analgesia escala EVA (0-100) y CAT (0-4).<br><br><b>Variables secundarias:</b><br>-Uso de opiáceos de rescate.<br>-Sedación (EVA)<br>-Náuseas (EVA)<br><br>-Efectos adversos | No hubo diferencias significativas en ninguna de las 2 escalas.<br><br>Sin diferencias estadísticamente significativas.<br><br>Sin diferencias estadísticamente significativas, excepto para la somnolencia, que fue más frecuente con OLC que con HLC (28 vs 19) (p=0,016).          | Análisis por tratamiento<br><br>-% de abandonos:30%<br><br>Hidromorfona no está comercializada en España.   | Aleatorización:1<br>Doble Ciego:1<br>Pérdidas:1<br>Aleat apropiada:0<br>Ciego apropiado:1<br><br>Total: 4 puntos        |

LC: liberación controlada.

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

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

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

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.