

AUC<sub>0-∞</sub> = Area Under the Curve

C<sub>max</sub> = maximale plasmaconcentratie

IR = Immediate release

MVA: Met verlengde afgifte

MGA: Met gereguleerde afgifte

PK: Farmacokinetiek

PD: Farmacodynamiek

RCT: randomized clinical trial

RYGB: Roux-en-Y gastric bypass

T<sub>max</sub> = tijdstip van maximale plasmaconcentratie

T<sub>1/2</sub> = halfwaardetijd

SmPC = Summary of Product Characteristics

## CONCLUSIE

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van oraal oxycodon na bariatrische chirurgie.

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat de farmacokinetiek van oraal oxycodon met directe afgifte (IR) door bariatrische chirurgie wordt beïnvloed. Voor oxycodon met gereguleerde afgifte (MGA) zijn er erg kleine farmacokinetische verschillen gezien na bariatrie, waarbij deze door de auteurs als niet klinisch relevant worden beschouwd. Omdat bij oxycodon in alle gevallen, ook na bariatrie, in het begin laag en vervolgens op geleide van effect en bijwerkingen wordt gedoseerd, is er geen actie nodig.

Bij parenterale toediening van oxycodon wordt geen invloed van bariatrische chirurgie verwacht.

## AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het gevonden verschil in 'lag time' tot absorptie voor oxycodon MGA wordt door Ladebo et al. als niet klinisch relevant beschouwd. Voor zowel oxycodon IR als MGA wordt na bariatrie een toename in biologische beschikbaarheid van 14,4% gevonden (ladebo et al. 2021). Het is niet duidelijk in welke mate deze verhoging invloed heeft op de werking en veiligheid van oxycodon. In de studie worden oxycodonconcentraties 24 uur na een éénmalige dosis bepaald. Het is hierbij niet zeker of in die tijd al steady state concentraties zijn bereikt. Ook is er geen toename in bijwerkingen gevonden.

Ondanks de overtuiging van de Szalek et al. dat de farmacokinetiek van oxycodon MGA niet verandert, vertonen de gastrectomie-patiënten en de gezonde vrijwilligers wel degelijk farmacokinetische verschillen. Het is echter onduidelijk of deze verschillen klinisch relevant zijn. De PK-parameters van de gezonde vrijwilligers zijn wellicht op een andere wijze bepaald, wat de verschillen kan verklaren. Daarnaast is het, doordat een eenmalige gift oxycodon is gegeven, lastig om conclusies te trekken over het verdere verloop van de farmacokinetiek van oxycodon. Verder is het onbekend of de resultaten van de gastrectomie-patiënten naar de bariatrische populatie geëxtrapoleerd kunnen worden.

| Onderbouwend                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Bewijs | BMI / kg                                                                                                                                                                            | Belangrijkste resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Opmerkingen KNMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ladebo L, Abuhelwa AY, Foster DJR, Kroustrup JP, Pacyk GJ, Kongstad KT, Drewes AM, Christrup LL, Olesen AE. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of liquid and controlled-release formulations of oxycodone. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021 Sep;129(3):232-245. | 3      | <p>Gewicht: Patiënten: 93,11±17,24 kg</p> <p>Vrijwilligers: 78,10±13,01 kg</p> <p>BMI: Patiënten: 31,09±5,09 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Vrijwilligers: 24,21±2,36 kg/m<sup>2</sup></p> | <p>Cross-overstudie naar mogelijke PK/PD verschillen tussen drie oxycodon formuleringen, waarvan één drank en twee met gecontroleerde afgifte bij patiënten met RYGB (n=20), evenals tussen gezonde vrijwilligers (n=15) en patiënten met RYGB.</p> <p>Bij de RYGB-patiënten heeft de RYGB 1 jaar of langer geleden plaatsgevonden.</p> <p>Patiënten kregen 10 mg orale oplossing oxycodon, 20 mg oxycodon met gecontroleerde afgifte (wateropzwellbare matrix) of 20 mg oxycodon met gecontroleerde afgifte (op lipiden gebaseerde matrix).</p> <p>Bloedafname en pupilverwijdingsonderzoek werden gedurende een periode van 24 uur uitgevoerd.</p> | <p>Door de eenmalige dosering is het lastig om conclusies te trekken over het verdere verloop van de farmacokinetiek van oxycodon.</p> <p>Omdat er alleen is gekeken naar de orale toedieningsvorm kan er niet worden geconcludeerd dat de biologische beschikbaarheid van alle formuleringen hoger was bij RYGB patiënten.</p> |

|                                                                                 |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Dubbelblinde gerandomiseerde crossover studie</b></p> <p><b>NIEUW</b></p> |  |  | <p>Een eerder vastgesteld PK/PD model van deze drie formuleringen bij gezonde vrijwilligers (tweecompartimentsmodel met eerste-orde kinetiek), afkomstig van een andere studie, werd in de analyse gebruikt als referentiemodel.</p> <p><b>Resultaten</b><br/>De 'lag time' tot absorptie was voor oxycodon formuleringen met gecontroleerde afgifte bij de RYGB-patiënten korter in vergelijking met gezonde vrijwilligers (11,5 min versus 14 min) (<math>P &lt; 0.001</math>).</p> <p>De biologische beschikbaarheid van alle oxycodon formuleringen was 14.4% hoger bij RYGB-patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers.</p> <p>De tijd tot effect op pupildiameter werd verlengd door toevoeging van de RYGB-data van 2,92 per uur naar 4,72 per uur. Hierdoor werd de 'effect site equilibration half-life' versneld van 14,2 minuten naar 8,8 minuten. Dit is waarschijnlijk te wijten aan de grote variabiliteit en niet aan bariatrische chirurgie. Er konden geen PK-verschillen of verschil in bijwerkingen worden geïdentificeerd tussen de oxycodon formuleringen met gecontroleerde afgifte.</p> <p>Het verschil in leeftijd en gewicht tussen de groepen is in het uiteindelijke model niet significant gebleken.</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b><br/>Het model had de neiging om de variabiliteit te overschatten.</p> <p>Het verschil in 'lag time' bij de formuleringen met gecontroleerde afgifte is niet klinisch relevant.</p> <p>Vanwege de hogere biologische beschikbaarheid is voorzichtigheid geboden bij toepassen van oxycodon naar RYGB.</p> | <p>Pupildiameter werd als surrogaatparameter gebruikt voor effectiviteit.</p> <p>Er is niet gecorrigeerd voor een verschil in P-creatinine en BMI tussen de groepen.</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Overig                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BMI / kg                                                  | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Opmerkingen KNMP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Szałek E, Karbownik A, Murawa D, Połom K, Tezyk A, Gracz J, Grabowski T, Grześkowiak E, Biczysko-Murawa A, Murawa P. The pharmacokinetics of oral oxycodone in patients after total gastric resection. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014 Oct;18(20):3126-33.</p> <p><b>PK-studie</b></p> <p><b>NIEUW</b></p> | <p>BMI: 25.2 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Gewicht: 69.1 kg</p> | <p>Studie naar de farmacokinetiek (PK) van oxycodon met verlengde afgifte (MVA) bij patiënten (n=24) die een totale gastrectomie hebben gehad vanwege maagkanker. Patiënten kregen eenmalig oxycodon 10 mg MVA (oxycontin), 5-12 dagen na de operatie. 12 uur na inname werden via bloedmonsters plasmaconcentraties van oxycodon en noroxycodon gemeten.</p> <p><b>Resultaten</b><br/>Patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen werden geëxcludeerd. De patiënten</p> | <p>Ondanks de overtuiging van de auteurs dat de farmacokinetiek niet verandert, vertonen de gastrectomie-patiënten en de gezonde vrijwilligers wel degelijk farmacokinetische verschillen, waarbij het echter onduidelijk is of deze verschillen klinisch relevant zijn. De PK-parameters van de gezonde vrijwilligers zijn wellicht op een andere wijze bepaald, wat de verschillen kan verklaren.</p> <p>Onbekend is of de resultaten van de gastrectomie-patiënten naar de bariatrische populatie geëxtrapoleerd kunnen worden.</p> <p>Het BMI en gewicht van de gezonde vrijwilligers is niet bekend.</p> |

vertoonden normale leverfunctie, behalve één patiënt (ALAT: 197 U/L; ASAT: 115 U/l). Bij 7 patiënten was de berekende creatinineklaringwaarde onder de limiet.

Gemeten farmacokinetische parameters bij mannen (n=14) en vrouwen (n=10):

*Oxycodon MVA, éénmalige dosis 10 mg bij RYGB-patiënten*

|                                      | Mannen                      | Vrouwen                     |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| C <sub>max</sub><br>ng/ml<br>(SD%)   | 14.40 ±<br>3.76 (26.1)      | 11.54 ±<br>6.98 (60.5)      |
|                                      | P=0.2589                    | P=0.2589                    |
| AUC 0-<br>∞<br>ng×h/ml<br>(SD%)      | 157.87 ±<br>56.89<br>(36.0) | 106.44 ±<br>61.31<br>(57.6) |
|                                      | P=0.0460                    | P=0.0460                    |
| t <sub>max</sub><br>uur (h)<br>(SD%) | 2.18 ±<br>0.58 (26.4)       | 2.15 ±<br>0.58 (27.0)       |
|                                      | P=0.9059                    | P=0.9059                    |
| t <sub>1/2</sub><br>uur (h)<br>(SD%) | 8.00 ±<br>2.77 (34.7)       | 8.22 ±<br>3.55 (43.3)       |
|                                      | 0.8657                      | 0.8657                      |

Bij vrouwen was de blootstelling aan oxycodon lager, maar de blootstelling aan noroxycodon hoger dan bij mannen.

Bovenstaande resultaten zijn vergeleken met eerder gepubliceerde data van gezonde vrijwilligers [1]:

*Oxycodon MVA, éénmalige dosis 10 mg bij gezonde vrijwilligers [1]*

|                                      |              |
|--------------------------------------|--------------|
| C <sub>max</sub><br>ng/ml<br>(SD%)   | 10.6 (20.1)  |
| AUC 0-∞<br>ng×h/ml<br>(SD%)          | 100.7 (26.6) |
| t <sub>max</sub><br>uur (h)<br>(SD%) | 2.7 (44.1)   |

De t<sub>max</sub> is bij de patiënten korter vergeleken met de gezonde vrijwilligers (2.2 uur versus 3 uur)<sup>[1,2]</sup>. De C<sub>max</sub> is bij de patiënten licht verhoogd vergeleken met de gezonde vrijwilligers (12.97 ng/ml versus 10.6 ng/ml)<sup>[1]</sup>

[1] Oxycontin. DailyMed.  
Beschikbaar via: [OXYCONTIN®  
\(OXYCODONE HCl  
CONTROLLED-RELEASE\)](#)

Door de eenmalige dosering is het lastig om conclusies te trekken over het verdere verloop van de farmacokinetiek van oxycodon.

|                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|---------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                         |  | <p><u>TABLETS CII10 mg 15 mg 20 mg 30 mg 40 mg 60 mg* 80 mg* 160 mg* (nih.gov)</u></p> <p>[2] Gosai P, Ducharme MP, Godfrey AR, Freeman JC, Monif T, Kumar KS, Kumar S, Mudnaik R, Katikaneni P. Bioequivalence of oxycodone hydrochloride extended release tablets to marketed reference products OxyContin® in Canada and US. Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 Nov;51(11):895-907.</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b><br/>De auteurs beweren dat de toegenomen Cmax kan worden toegeschreven aan zowel gelijktijdige hypoalbuminemie (vanwege oncologische aandoening) als aan de hoge leeftijd (n=14 met leeftijd &gt; 65 jaar).</p> <p>Bij de patiënt met verstoorde leverwaarden werd geen afwijkende Cmax waarde gevonden.</p> <p>De auteurs concluderen dat de concentratie van oxycodon MVA niet wordt beïnvloed door totale gastrectomie.</p> |  |
| SmPC Oxycontin (16-3-2023) en Oxynorm drank (16-3-2023) |  | Geen informatie over obesitas of bariatrische chirurgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |

|                      |             | <b>Wijziging kinetiek</b> | <b>Actie</b> | <b>Datum</b> |
|----------------------|-------------|---------------------------|--------------|--------------|
| Beslissing werkgroep | oraal       | Onbekend                  | Nee          | 27-03-2024   |
|                      | parenteraal | Onbekend                  | Nee          |              |