

L'associazione a dose fissa ossicodone/ paracetamolo nel trattamento del dolore cronico non neoplastico

Oxycodone/acetaminophen fixed-dose combination in chronic non malignant pain treatment

Summary

In recent years, clinicians have paid increasing attention to a multimodal approach to pain control. A rational combination of two or more analgesic agents with different mechanisms of action may lead to improved efficacy compared with equianalgesic doses of the individual drugs. Oxycodone plus paracetamol is a well known combination and has been used worldwide for at least two decades. A preparation containing a fixed-dose of paracetamol (325 mg) plus 5, 10 and 20 mg of oxycodone was recently seen to be an effective safe way of controlling both acute and chronic pain of different origin. This combination delivers rapid and sustained pain relief which is greater than either agent alone when administered in a single or double dose for acute post-operative pain, dental surgery and severe joint trauma. It is also associated with fewer adverse events. Furthermore there is strong evidence that it is effective in the treatment of several chronic pain conditions including osteoarthritis, low back pain and neuropathic pain. Oxycodone plus paracetamol offers an effective well-tolerated alternative to anti-inflammatory drugs or weak opioids in the treatment of moderate-severe pain.

Panerai AE. Oxycodone/acetaminophen fixed-dose combination in chronic non malignant pain treatment. *Trends Med* 2009; 9(1):27-35.

© 2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

L'impiego degli oppioidi nel dolore cronico moderato-severo (neoplastico e non) è oggi avallato da varie meta-analisi e Linee Guida¹⁻⁴. L'uso di tali farmaci riconosce tuttavia un differente andamento geografico in relazione all'atteggiamento prescrittivo tradizionalmente assunto dai clinici nei confronti del sintomo dolore, con forti limitazioni all'utilizzo in alcuni Paesi dell'Europa mediterranea rispetto a quelli nordici.

A questa classe di farmaci è riconosciuta un'elevata efficacia in molte condizioni dolorose, sia acute (traumi, chirurgia, etc) che croniche (osteoartrosi, lombosciatalgie, nevralgie post-herpetiche). Se correttamente impiegati, gli oppioidi si dimostrano sicuri, con eventi avversi noti, pre-

vedibili e gestibili. La combinazione di un oppioide con un analgesico di classe differente, per esempio anti-infiammatori non steroidei (FANS), paracetamolo (PAR) o lo stesso acido acetilsalicilico (ASA), è pratica comune per migliorare il rapporto efficacia/maneggevolezza. Varie combinazioni di questo tipo sono utilizzate da decenni con successo^{5,6}. La codeina e l'ossicodone sono gli oppioidi che meglio si prestano alla combinazione con paracetamolo e tale combinazione ha goduto di grande fortuna, come dimostrato dall'ampio uso in tutte le fasce di età. L'associazione a dose fissa di ossicodone/paracetamolo (Oxy/PAR) presenta diversi vantaggi clinici:

1. agisce sulle diverse componenti dolorose;

Alberto E. Panerai

Dipartimento di Farmacologia
Chemioterapia e Tossicologia Medica
Università degli Studi
Via Vanvitelli 32
20129 Milano

2. protegge da sovradosaggio dei singoli componenti;
3. semplifica lo schema posologico;
4. aumenta la compliance nel trattamento cronico.

La combinazione di ossicodone più paracetamolo con vari schemi posologici è utilizzata da oltre 20 anni, ma solo recentemente è stata introdotta l'associazione a dose fissa di paracetamolo (325 mg) con tre diversi dosaggi di ossicodone (5,10,20 mg). I benefici di tali associazioni risultano massimali quando i target farmacologici sono diversi ma la farmacocinetica dei singoli principi attivi è sovrapponibile, in modo da sommare nello stesso arco di tempo l'effetto farmacologico di entrambi i componenti. Nel caso dell'associazione ossicodone/paracetamolo, i differenti bersagli molecolari (recettori μ , κ , cicloossigenasi cerebrali, etc) sono colpiti contemporaneamente, con intensità (concentrazioni plasmatiche) e durata (emivita) assai simile.

Ossicodone

L'ossicodone (14-idrossi-7,8 diidrocodeinone) può essere sintetizzato a partire dalla codeina o dalla tebaina, agonista puro del recettore μ , dotato di efficacia analgesica crescente all'aumentare della dose (assenza di effetto tetto). La molecola presenta un apprezzabile profilo farmacocinetico, con elevata biodisponibilità per via orale (~60% della dose assunta) ed un rapido assorbimento (~15 minuti); l'emivita della formulazione a rilascio immediato utilizzata nella combinazione a dose fissa è di circa 3,2 ore, contro 4,5 ore

della formulazione a rilascio controllato. La curva che descrive le concentrazioni plasmatiche dell'ossicodone nel tempo ha andamento simile a quella del paracetamolo, suggerendo l'esistenza di un effetto complementare o sinergico quando i due farmaci sono somministrati contemporaneamente (figura 1).

Benché demetilato dal CYP 4502-D6 in ossimorfone, questo metabolita attivo è presente in concentrazioni plasmatiche modeste (<15% della dose somministrata) e l'azione analgesica è garantita per oltre l'85% dall'ossicodone: ciò è stato sperimentalmente dimostrato bloccando il CYP 4502-D6 con inibitori specifici, quali la chinidina, che non alterano l'azione analgesica dopo assunzione di ossicodone⁹. Numerosi studi condotti a partire dal 1990 hanno dimostrato che, appropriatamente utilizzato, l'ossicodone è efficace quanto la morfina, sicché nel 2001 le Linee Guida della European Association for Palliative Care lo hanno indicato

Ossicodone e paracetamolo presentano caratteristiche farmacocinetiche sovrapponibili ma vie differenti di eliminazione, a vantaggio di una maggiore efficacia e senza rischi di "sovraccarico" metabolico.

come valida alternativa alla morfina². L'ossicodone è molto efficace sia nel dolore acuto (traumi meccanici, chirurgici, etc), sia in quello cronico (osteoartrosi, lombalgie, etc)¹⁰. In alcuni studi esso è inoltre risultato attivo nel dolore neuropatico, notoriamente refrattario ai comuni analgesici^{11,12}. L'introduzione di varie associazioni e formulazioni contenenti ossicodone ha determinato un grande successo del farmaco, divenuto rapidamente uno degli oppioidi più prescritti in USA ed Europa sia in condizioni acute sia in patologie dolorose croniche e non (figura 2).

Figura 1. Concentrazioni plasmatiche di ossicodone a rilascio immediato o controllato e paracetamolo dopo dose singola per os nell'adulto. (Dati da Mandema 1996⁷ e Prescott 1980⁸).

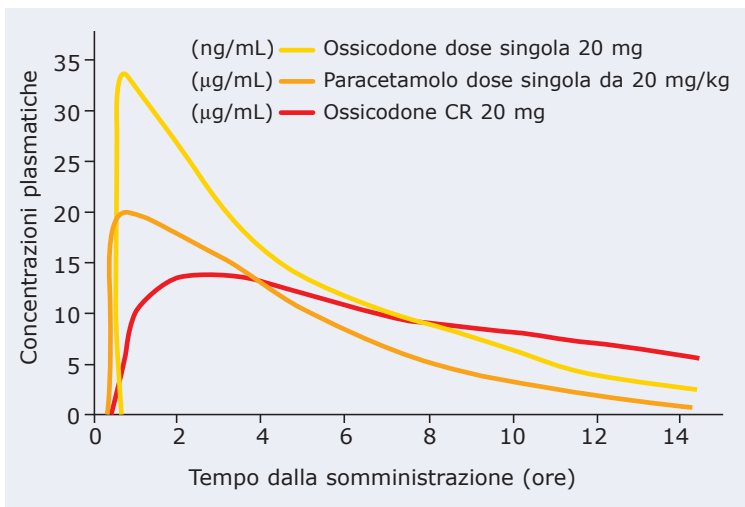
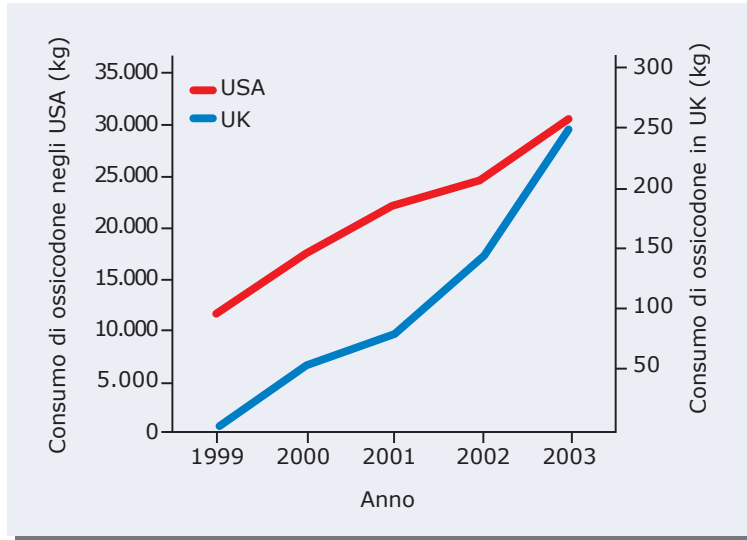


Figura 2. Andamento prescrittivo dell'ossicodone in USA e UK nel periodo 1999-2003. (Dati da Reid CM 2006⁴).



Paracetamolo

Il paracetamolo (o acetaminofene) è, con l'ASA, l'antalgico/antipiretico più popolare, utilizzato sin dall'infanzia grazie all'elevato profilo di sicurezza. Il farmaco, classificato come analgesico e antipiretico, è privo degli effetti antinfiammatori tipici dei FANS e per quasi un secolo il suo meccanismo d'azione è rimasto ignoto. Per spiegare la sua attività analgesica si è nell'ultima decade ipotizzata l'esistenza di una cicloossigenasi-3 (COX-3), a localizzazione prevalentemente cerebrale^{13,14}. In realtà, benché tale meccanismo d'azione (insieme ad altri) non possa essere escluso, due distinti gruppi di ricerca hanno recentemente dimostrato che il paracetamolo esercita il suo effetto antalgico anche attraverso l'inibizione del recettore CB1 dei cannabinoidi, azione operata dopo conversione ad N-acilfenolamina^{15,16}. L'effetto analgesico è rapido (30 minuti) e perdura per circa 4 ore, con curve farmacocinetiche per que-

sti due parametri sovrapponibili a quelle dell'ossicodone¹⁷.

La via orale è caratterizzata da elevata biodisponibilità (~70%) ed i processi di metabolizzazione impegnano subunità del CYP 450 (2E1, 1A2, 3A4, 2A6) differenti da quelle impegnate dall'ossicodone (2D6), sicché i due principi attivi utilizzano vie metaboliche alternative. Nell'adulto il farmaco può essere somministrato fino alla dose complessiva di 4 g/die, mentre nell'anziano e nei pazienti con ridotta funzionalità epatica o renale una dose giornaliera massima di 2,4 g/die appare più prudente¹⁸. Nei bambini dosi di 10-15 mg/kg ogni 4-6 ore si sono dimostrate sicure ed efficaci¹⁹.

Ossicodone/paracetamolo a dose fissa

Alla luce di quanto sopra riportato, si comprende bene come tale combinazione risulti particolarmente versatile in molte patologie caratterizzate

da dolore di grado moderato-severo, siano esse acute che croniche. Gli studi nei quali l'ossicodone, sia a rilascio immediato sia a rilascio controllato (OxyCR), è stato associato ad altri analgesici ed in varie combinazioni stechiometriche sono numerosi; in tabella 1 sono riportati solo quelli relativi all'associazione ossicodone/paracetamolo a dose fissa di paracetamolo (Oxy/PAR).

Dolore acuto

L'associazione Oxy/PAR a dose fissa è stata utilizzata in varie situazioni algiche acute, dalla chirurgia dentale a quella ostetrico-ginecologica, con tassi di risposta sempre molto elevati. Gli studi in acuto sono generalmente meno lusinghieri di quelli in cronico, perché in questi trial sono spesso utilizzate dosi al massimo doppie: poiché l'emivita dell'ossicodone e del paracetamolo sono relativamente brevi (3-4 ore) ed i farmaci di confronto utilizzati in alcuni trial (FANS, COXIBs) hanno emivita maggiore, misurazioni del dolore condotte a distanza di oltre 4-5 ore dall'assunzione sono penalizzanti per l'associazione. In questi casi una valutazione corretta dell'effetto analgesico dovrebbe tener conto delle differenti emivite ed essere effettuata entro la III-IV ora dalla somministrazione.

Chirurgia dentale

Il dolore da chirurgia dentale rappresenta un modello classico di valutazione degli analgesici in acuto. In uno studio su 150 pazienti sottoposti a chirurgia odontoiatrica per la rimozione di molari inclusi, la

Tabella 1. Condizioni cliniche caratterizzate da dolore moderato-severo nelle quali è stata utilizzata con successo l'associazione ossicodone/paracetamolo (Oxy/PAR) a dose fissa.

Dolore acuto	
Autore (anno)	Risultati
Palangio (2000) ²⁰	Valutazione dell'effetto antalgico in pazienti con dolore post-chirurgia ginecologica trattate con due dosi di HC/IB 7,5/200 mg (n=61) o due dosi di Oxy/PAR 5/325 (n=59): la riduzione del dolore alla 3 [^] e 5 [^] ora è risultata sovrapponibile.
Palangio (2002) ²¹	147 pazienti con dolore lombosacrale trattati con HC/IB 7,5/200 mg (n=75) o Oxy/PAR 5/325 (n=72): risultati sovrapponibili per effetto antalgico e reazioni avverse.
Gammaitoni (2003) ²²	141 su 150 pazienti valutabili sottoposti a chirurgia dentale, randomizzati al trattamento con Oxy/PAR 10/325 (n=55), OxyCR 20 mg (n=56) o placebo (n=30): combinazione superiore a OxyCR per tutti gli endpoint prefissati.
Lowell (2004) ²³	51 pazienti con dolore muscoloscheletrico acuto in pronto soccorso randomizzati al trattamento con valdecoxib 40 mg (n=26) o Oxy/PAR 10/650 mg (n=25): efficacia analoga nonostante l'uso di una singola dose di Oxy/PAR.
Korn (2004) ²⁴	Valutazione di efficacia e tollerabilità di dosi singole di ROF 50 mg (n=90), Oxy/PAR 5/325 (n=91) o placebo (n=31) in chirurgia dentale: il trattamento con ROF è risultato superiore alla combinazione ed al placebo.
Dolore cronico	
Autore (anno)	Risultati
Caldwell (1999) ²⁵	Comparare efficacia e sicurezza di OxyCR 20 mg b.i.d o Oxy/PAR q.i.d. o placebo in aggiunta a precedente trattamento con FANS in 167 pazienti non adeguatamente responsivi: entrambi i trattamenti attivi sono risultati superiori al placebo e fra loro paragonabili.
Gammaitoni (2003) ²⁶	Valutazione di efficacia e tollerabilità di Oxy/PAR a dose crescente, da 2,5/325 mg t.i.d a 20/650 mg t.i.d. per 4 settimane in pazienti con dolore lombosacrale: riduzione significativa del dolore misurato con varie scale (NPS, BPI, NASSLSQ).
<p>Legenda: Oxy=ossicodone; Par=paracetamolo; OxyCR=Ossicodone a rilascio controllato; HC=idrocodone; IB=ibuprofene; ROF=Rofecoxib; NPS=Neuropathic Pain Scale; BPI=Brief Pain Inventory; NASSLS=North American Spine Society Lumbar Spine Questionnaire.</p>	

somministrazione di una singola dose di ossicodone/paracetamolo (10/325 mg) è stata comparata alla dose singola di ossicodone CR (20 mg) o al placebo²². Su 141 pazienti valutabili, l'associazione a dose fissa è risultata superiore alla formulazione CR per 4 delle 5 valutazioni previste. Inoltre, l'esordio dell'effetto antalgico è risultato più breve per l'associazione rispetto alla formu-

lazione CR (figura 3).

In questo studio l'associazione è risultata inoltre gravata da minori reazioni avverse rispetto alla formulazione a rilascio prolungato (-24%).

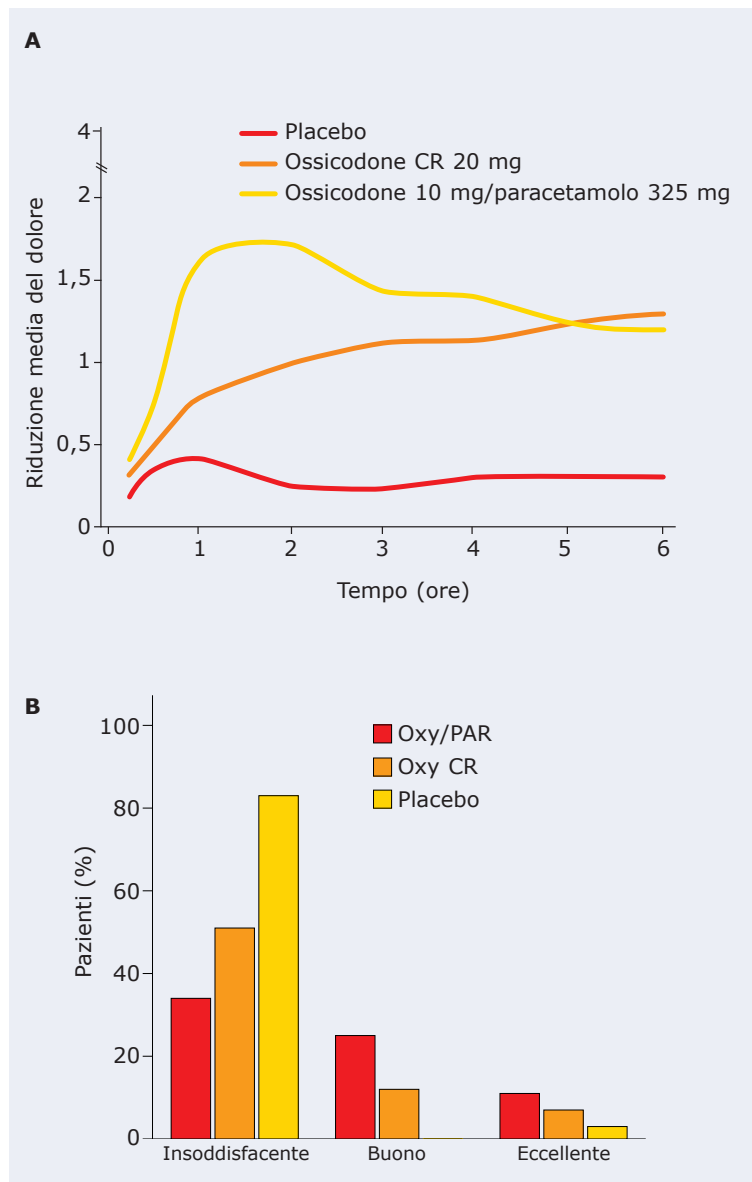
Traumi muscolo-scheletrici

I traumi delle strutture molli o legamentose costituiscono la causa più frequente di dolore acuto muscolo-scheletrico. Il dolore lombare acuto, general-

L'associazione a dose fissa ossicodone/paracetamolo si è dimostrata efficace sia nel dolore acuto sia in quello cronico, anche in "pazienti difficili" o poco responsivi ad altri antalgici.

mente associato a discopatia vertebrale o a stress dei legamenti, è una condizione clinica impegnativa che, oltre all'allettamento del paziente

Figura 3. Esordio ed efficacia dell'analgesia in pazienti sottoposti ad estrazione contemporanea di due molari inferiori inclusi (A). La scala utilizzata va da 0 (nessun sollievo) a 4 (sollievo completo). Una riduzione di 1,75 punti su 5 corrisponde, per l'associazione Oxy/PAR, ad una riduzione del 35%. In (B) valutazione soggettiva della risposta antalgica. (Dati da Gammitoni AR 2003²²).



impone una rapida ed efficace analgesia. Il dolore è di grado severo nel 40-60% dei pazienti. In uno studio su 147 adulti con lombalgia acuta, l'associazione ossicodone/paracetamolo a dose fissa (5/10 mg ogni 4-6 ore) è stata comparata all'associazione a dose fissa

idrocodone/ibuprofene (7,5/200 mg ogni 4-6 ore) per un periodo massimo di 8 giorni, con possibilità di incrementare il dosaggio del solo FANS o del paracetamolo qualora l'analgesia fosse risultata insufficiente²¹. Al basale il dolore era stato classificato come

moderato nel 54% dei pazienti e come severo nel rimanente 46%.

Oltre alla misura di riduzione del dolore, lo studio prevedeva la conta delle *dosi rescue* eventualmente utilizzate ed il punteggio delle condizioni generali misurato con il questionario SF-36. Entrambi i trattamenti sono risultati molto efficaci, con dolore residuo lieve e solo in una percentuale modesta di pazienti.

Chirurgia ostetrico-ginecologica

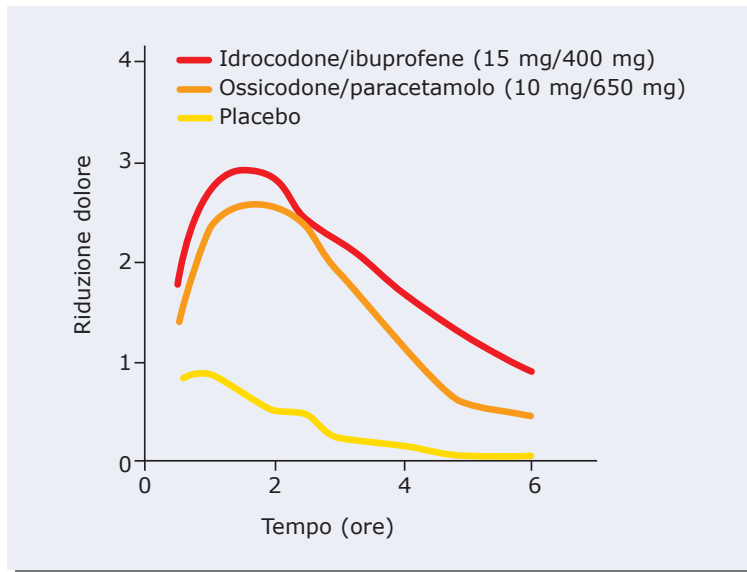
L'associazione ossicodone/paracetamolo a dose fissa (5/10 mg) è stata comparata all'associazione a dose fissa idrocodone/ibuprofene (7,5/200) o a placebo in 120 pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica con dolore moderato-severo e randomizzate in tre bracci²⁰. Il trattamento consisteva nella somministrazione di due dosi di entrambi i farmaci in studio e valutazione della riduzione media del dolore a scansioni temporali predefinite. Entrambi i trattamenti sono risultati molto efficaci, con un vantaggio per le misurazioni tardive a favore dell'associazione contenente ibuprofene, causa la maggiore emivita di questa molecola rispetto al paracetamolo (figura 4).

Con riferimento agli eventi avversi, l'associazione ossicodone/paracetamolo è risultata particolarmente sicura, con un tasso di eventi avversi (12,0%) più simile al placebo (10%) che all'associazione di confronto (18%).

Dolore cronico

Il controllo del dolore cronico rimane a tutt'oggi una sfi-

Figura 4. Riduzione media del dolore (0=nessun miglioramento, 4=completo sollievo) in pazienti sottoposte a chirurgia ostetrica/ginecologica e trattate con Oxy/PAR in unica dose da due compresse (10/650 mg) o HC/Ibu (15/400 mg) o placebo. (Dati da Palangio M et al 2000²⁰).



da per il terapeuta del dolore, dovendo questi coniugare ad un effetto antalgico mantenuto nel tempo, un basso tasso di eventi avversi e la capacità di continuare a svolgere le abituali occupazioni quotidiane. Se si considera il dolore associato ad alcune malattie reu-

matiche ad insorgenza precoce, con pazienti che hanno quindi impegni occupazionali e sociali rilevanti per molti anni a venire, si comprende come coniugare efficacia, sicurezza e qualità di vita sia compito assai più complesso che nel malato terminale.

Nell'uso cronico l'associazione ossicodone/paracetamolo non presenta i rischi di gastropatia da FANS e, in pazienti stabili, ciò consente di aggiungere gli antiinfiammatori solo nelle riacutizzazioni dolorose, consentendo una gestione ottimale della malattia.

Osteoartrosi

Da molti anni gli oppioidi sono entrati a pieno titolo nel trattamento del dolore cronico non neoplastico e l'associazione a dose fissa ossicodone/paracetamolo gode in questo contesto di elevata credibilità per le doti di efficacia e sicurezza. Il dolore osteoartrosico e quello lombare sono le condizioni nelle quali la combinazione a dose fissa è stata testata con maggior successo. Nello studio di Caldwell, 167 pazienti con osteoartrosi e dolore moderato-severo poco responsivi ai FANS, sono stati randomizzati all'aggiunta di ossicodone-CR (20 mg/bid), ossicodone/paracetamolo

Figura 5. Effetti del trattamento con ossicodone/paracetamolo a dose fissa o con ossicodone CR in pazienti con dolore osteoartrosico moderato-severo: nel pannello (A) intensità del dolore, nel pannello (B) qualità del sonno. (Dati da Caldwell JR 1999²⁵).

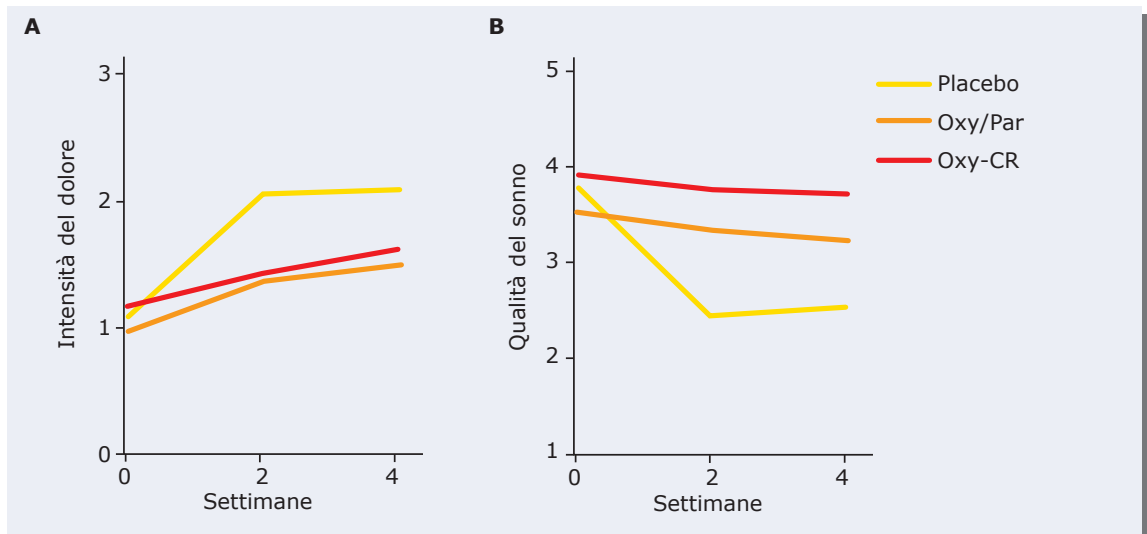
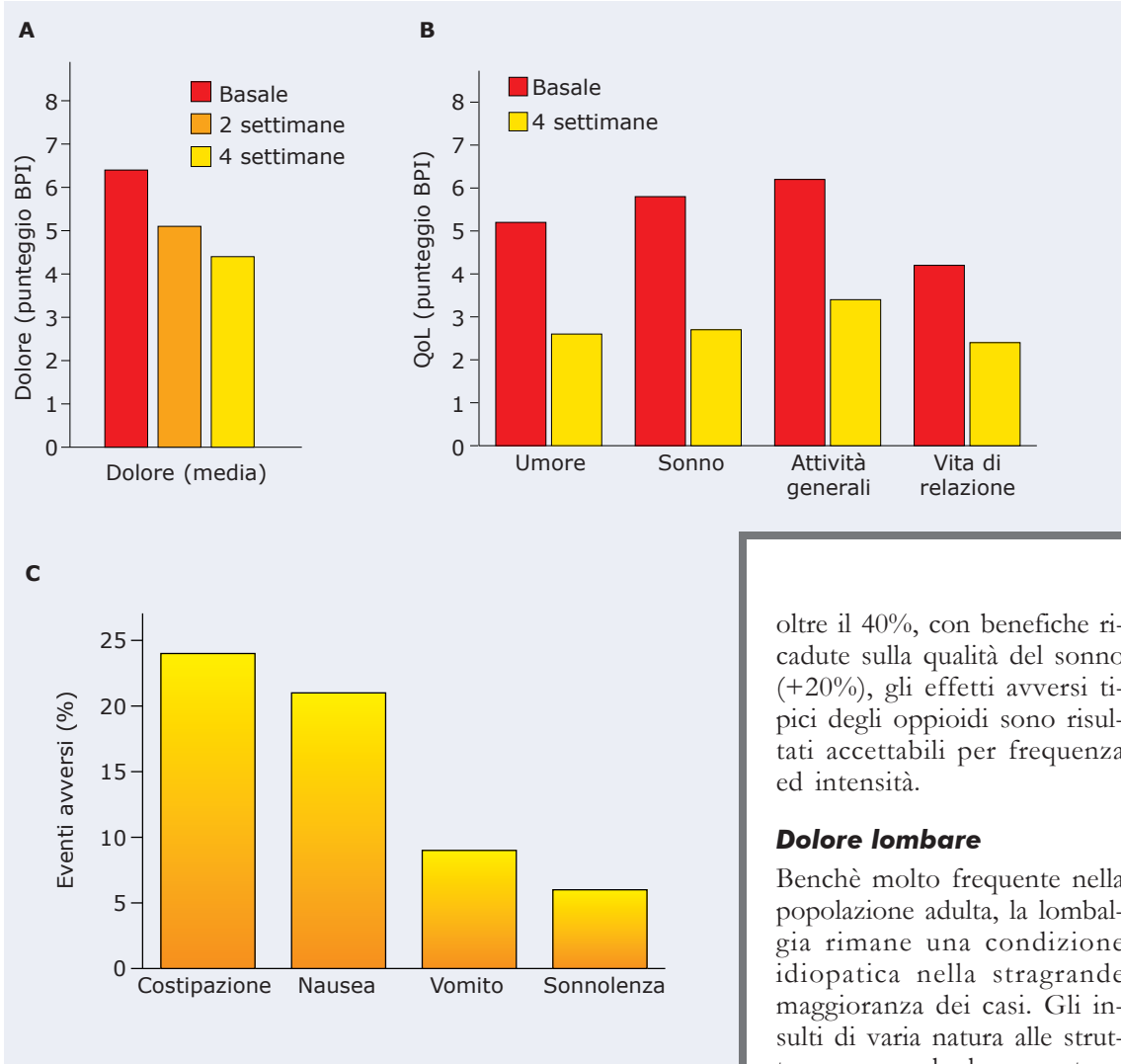


Figura 6. Effetti del trattamento con ossicodone/paracetamolo a dose fissa in pazienti con dolore lombare refrattari a precedenti terapie antalgiche: nel pannello (A) riduzione del dolore; in (B) qualità di vita; in (C) eventi avversi. (Dati da Gammaitoni AR 2003²⁶).



oltre il 40%, con benefiche ricadute sulla qualità del sonno (+20%), gli effetti avversi tipici degli oppioidi sono risultati accettabili per frequenza ed intensità.

Dolore lombare

Benchè molto frequente nella popolazione adulta, la lombalgia rimane una condizione idiopatica nella stragrande maggioranza dei casi. Gli insulti di varia natura alle strutture muscolo-legamentose dorso-sacrali sono vie probabilmente coinvolte e, se presente cedimento vertebrale, la grave sciatalgia che ne consegue può complicare il quadro clinico e le misure di intervento. Il trattamento con FANS è la misura di più frequente adozione, ma il rischio di gastropatia è elevato, con tassi di microsanguinamenti, ulcere ed emorragie anche severe, crescenti in relazione alla dose, alla durata del trattamento ed all'età del paziente¹⁵. Per queste ragioni, nonostante l'assenza dell'utile effetto antiinfiam-

(10/325 mg qid) o placebo per 30 giorni²⁵. Lo studio prevedeva due end-point: 1) la misura dell'intensità del dolore (Pain Intensity -PI-) con scala da 0 (nessun dolore) a 3 (dolore insopportabile); 2) la valutazione della qualità del sonno con scala da 1 (molto disturbato) a 5 (eccellente). Dopo la titolazione durata 4 settimane sono risultati valutabili complessivamente 107 pazienti: 36 pazienti nel braccio placebo, 34 pazienti nel

braccio ossicodone-CR e 37 nel braccio Oxy/PAR. I risultati dello studio sono riportati in figura 5.

L'intensità del dolore è stata ridotta in modo simile per i due trattamenti attivi rispetto al placebo ($p \leq 0.005$); benefici analoghi sono stati osservati sulla qualità del sonno con un vantaggio di circa 0,5 punti per Oxy-CR rispetto ad Oxy/PAR. Oltre all'elevata efficacia antalgica, dimostrata da una riduzione del dolore di

matorio, il paracetamolo è preferito ai FANS da alcune Linee Guida¹⁸.

Il primo studio sui benefici dell'associazione ossicodone/paracetamolo a dose fissa in questa condizione è stato eseguito nel 2003 su una piccola coorte di "pazienti difficili", scarsamente responsivi a precedenti trattamenti antalgici (FANS, tramadolo, COXIBs) trattati per quattro settimane con ossicodone/paracetamolo a dose fissa, titolato da 2,5/325 mg tid fino alla dose massima di 20/650 mg tid (non registrata in Italia). Il dosaggio efficace medio utilizzato nello studio è risultato essere pari a 7,5/325 mg tid, con efficacia clinica nel 96% dei trattati (27/28 pazienti valutabili), un risultato molto favorevole se si considera la tipologia di pazienti. Per quanto riguarda l'intensità del dolore, misurata con scala BPI (Brief Inventory Pain) da 0 (nessun dolore) a 10 (dolore insopportabile), i risultati sono riportati in figura 6.

Lo stesso questionario è stato utilizzato per valutare alcuni aspetti della qualità di vita (QoL) al basale ed alla fine del trattamento. Poiché in pazienti con analoghe patologie sono state utilizzate dosi di ossicodone CR pari a circa 40 mg/die per ottenere un buon controllo del dolore, contro dosi medie dell'associazione comprese fra 5/325 e 10/325 mg tid, per un ammontare massimo di ossicodone pari a 15-30 mg/die, la terapia combinata appare in questo studio diminuire il consumo di oppiaceo e confermare quanto già rilevato in una precedente meta-analisi²⁷.

Conclusioni

Alla luce dei risultati provenienti da numerosi studi clinici, la terapia combinata ossicodone/paracetamolo a dose fissa si dimostra efficace in numerose condizioni dolorose acute e croniche, con ridotti dosaggi di ossicodone grazie all'effetto "risparmio" ottenu-

to con il paracetamolo che, con un profilo farmacodinamico complementare, agisce su bersagli diversi ma con farmacocinetica parallela per esordio e durata d'azione. La dose di 5/325 mg 3-4 volte al giorno risulta efficace nella stragrande maggioranza dei pazienti con dolore moderato-severo, pur rimanendo ben al di sotto del tetto massimo consentito per ciascuno dei due principi attivi. Il profilo di sicurezza e tollerabilità è quello tipico degli oppioidi a basse dosi, con stipsi, nausea e sedazione come eventi avversi più frequenti, ma ben noti e prevedibili con opportune misure di prevenzione. Queste sono da iniziarsi già prima del trattamento per ridurre la stipsi (iperidratazione, dieta adeguata), la nausea e la sedazione (titolazione lenta nell'arco di almeno due settimane). Correttamente gestita, l'associazione ossicodone/paracetamolo si dimostra efficace, poco costosa e sufficientemente sicura. **TiM**

Bibliografia

1. **Trescot AM, Helm S, Hansen H, et al.** Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2008; 11(2 Suppl):S5-S62.
2. **Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al;** Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain. *Br J Cancer* 2001; 84:587-593.
3. **Singh V, Jordan AE, Johnson BW, et al.** Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006; 9:1-39.
4. **Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW.** Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:837-843.
5. **Beaver WT.** Combination analgesics. *Am J Med* 1984; 77:38-53.
6. **Raffa RB.** Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharmacol Ther* 2001; 26:257-264.
7. **Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, et al.** Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 747-756.
8. **Prescott LF.** Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:291S-298S.
9. **Davis MP, Varga J, Dickerson D, et al.** Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer* 2003; 1: 84-92.
10. **Kalso E, Vainio A.** Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:639-646.
11. **Nicola P, Perrotti AP, del Poeta G, et al.** Case reports: zoster pain in haematological malignancies: effective pain relief

- with oxycodone in patients unresponsive to other analgesic measures. *Herpes*. 2007; 14:45-47.
12. **Núñez Olarte JM.** Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: a review. *Oncology*. 2008;74 Suppl 1:83-90.
 13. **Kis B, Snipes JA, Busija DW.** Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315:1-7.
 14. **Aronoff DM, Oates JA, Bou-taud O.** New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:9-19.
 15. **Hogestatt ED, Jonsson BAG, Ermund A.** Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005; 280:31405-31412.
 16. **Ottani A, Leone S, Sandrini M, et al.** The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006; 531:280-281.
 17. **Albert KS, Sedman AJ, Wagner JG.** Pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1974; 2:381-393.
 18. **Nikles CJ, Yelland M, Del Mar C, Wilkinson D.** The role of paracetamol in chronic pain: an evidence-based approach. *Am J Ther* 2005; 12:80-91.
 19. **Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al.** Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12:250-275.
 20. **Palangio M, Wideman GL, Keffer M, et al.** Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination oxycodone and acetaminophen in the treatment of postoperative obstetric or gynecologic pain. *Clin Ther* 2000; 22:600-612.
 21. **Palangio M, Morris E, Doyle RT, et al.** Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination oxycodone and acetaminophen in the treatment of moderate or severe acute low back pain. *Clin Ther* 2002; 24:87-99.
 22. **Gammaitoni AR, Galer BS, Bulloch S, et al.** Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy of oxycodone 10 mg/acetaminophen 325 mg versus controlled-release oxycodone 20 mg in postsurgical pain. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:296-304.
 23. **Lovell SJ, Taira T, Rodriguez E, et al.** Comparison of valdecoxib and an oxycodone-acetaminophen combination for acute musculoskeletal pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2004; 11:1278-1282.
 24. **Korn S, Vassil TC, Kotei PN, et al.** Comparison of rofecoxib and oxycodone plus acetaminophen in the treatment of acute pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate to severe postoperative pain in the third molar extraction model. *Clin Ther* 2004; 26:769-778.
 25. **Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, 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; 26:862-869.
 26. **Gammaitoni AR, Galer SB, Lacouture P, et al.** Effectiveness and safety of new oxycodone/acetaminophen for the treatment of low back pain. *Pain Medicine* 2003; 4:21-30.
 27. **Remy C, Marret E, Bonnet F.** Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005; 94:505-513.

