

DORTE GLINTBORG - 9126

Fra: Morgen, Anette [amo@norpharma.dk]

Sendt: 2. december 2009 13:41

Til: NIELS CHRISTIAN HEEBØLL-NIELSEN - 9655; DORTE GLINTBORG - 9126

Cc: STEFFEN THIRSTRUP - 9120

Emne: Kommentarer til Rationel Farmakoterapi, nr. 12, november 2009.

Kære Niels Christian Heebøll-Nielsen og Dorte Glintborg

Tak for fremsendelsen af IRF's forslag til artikel i decembernummeret af Rationel Farmakoterapi. Vedhæftet norpharma's kommentarer hertil.

Skulle IRF have spørgsmål eller ønsker refererede artikler fremsendt, står jeg eller Rikke Sonne Hansen naturligvis til rådighed.

Med venlig hilsen / best regards

norpharma a/s

Anette Morgen

Sales & Marketing Director

Slotsmarken 15

DK-2970 Hørsholm

☎ +45 45 17 48 00

☎ +45 45 17 48 26 (dir.)

☎ +45 45 17 48 29

☎ +45 20 16 99 72

amo@norpharma.dk

www.norpharma.dk

www.hedrin.dk



modtaget 2.12.2009

Nedenfor norpharma a/s' kommentarer til IRF's e-mail af 17. november 2009 vedr. Rationel Farmakoterapi december 2009.

Kommentarer er opdelt i forhold til IRF's e-mail:

- 1) Etodolac - gastrointestinal og kardiovaskulær sikkerhed
- 2) Bivirkninger - oxycodon vs. morfin
- 3) Farmakokinetiske egenskaber - oxycodon vs. morfin
- 4) Oxycodon og misbrugspotentiale
- 5) Ækvieffektivt dosisforhold mellem morfin og oxycodon, herunder pris

Omfattende dokumentation, som tidligere er fremsendt til IRF (bl.a. i forbindelse med høring af revision af IRFs nationale rekommandationsliste i juni 2009), viser at etodolacs sikkerhedsprofil adskiller sig positivt fra øvrige NSAID-præparater, og at der er såvel effektmæssige som sikkerhedsmæssige forskelle mellem morfin og oxycodon. Så vidt norpharma er orienteret, er høringssvarene til den nationale rekommandationsliste for N02 fortsat under behandling. I den tilgængelige version af baggrundsnotatet for opioider på IRFs hjemmeside, er selv det relative ækvipotensforhold mellem morfin og oxycodon fortsat angivet i omvendt forhold. norpharma har ved flere lejligheder gjort IRF opmærksom herpå samt den heriliggende fare for patientbehandlingen (første gang 1. september 2006). Den nationale rekommandationsliste for N02 kan således ikke anvendes som dokumentation i sin nuværende form også p.g.a. ny dokumentation sendt til IRF.

Da IRF til vores store undren offentliggør vores korrespondance i kommende udgave af Rationel Farmakoterapi (december 2009), vil vi henstille, at korrespondancen offentliggøres i sin helhed. norpharma vil imidlertid foretrække, at korrespondancen forbliver et anliggende mellem IRF og norpharma, hvilket hidtil har været praksis.

Ad 1) Etodolac og gastrointestinal og kardiovaskulær sikkerhed

Norpharma er helt enig i IRFs overordnede betragtninger, at NSAID-præparater bør anvendes i kortest mulig tid og med lavest mulige dosis.

I de tilfælde, hvor et NSAID-præparat er indiceret, er det fornuftigt at anbefale det præparat med færrest mulige alvorlige gastrointestinale og kardiovaskulære bivirkninger.

Gastrointestinale (GI) bivirkninger

Etodolac er en COX-2 hæmmer og har en lav risiko for alvorlige GI bivirkninger. Denne egenskab dokumenteres i en sammenlignende undersøgelse med ibuprofen, hvor ibuprofen i maksimal dosis sammenlignes med etodolac hhv. i en lav dosis og i en 66% højere dosis end maksimal dosis¹. Dette betyder således, at ibuprofen ikke er stillet dårligere end etodolac i denne undersøgelse, da den maximale døgndosis i det godkendte produktresumé for ibuprofen er 2400mg/døgn. Ydermere er den maximale dosis for ibuprofen anvendt i en undersøgelse af Lanza et al², hvis formål var at sammenligne GI sikkerhed og analgetisk effekt for ibuprofen vs. ny GI-protektiv formulering af ibuprofen i samme dosis. Baggrunden for valg af denne høje dosis var netop at opnå optimal smertelindrende effekt. Anvendelse af 2400mg ibuprofen/døgn er klinisk relevant og derfor en hyppigt anvendt dosis også i kliniske undersøgelser.

Ibuprofen har den egenskab, at der er direkte sammenhæng mellem dosis og antallet af alvorlige GI-bivirkninger³. Denne sammenhæng ses ikke for etodolac, som kan anvendes op til og over maksimal dosis uden en samtidig øget risiko for alvorlige GI

bivirkninger¹. Ud fra et såvel teoretisk som klinisk synspunkt må det betragtes som optimalt at kunne udnytte et præparat til maksimal effekt uden at påføre patienten flere bivirkninger.

IRF stiller tvivl om kvaliteten af publikationen af Neustadt med henvisning til, at der ikke foreligger en detaljeret redegørelse for blinding og randomisering. Artiklen er publiceret i et velanset peer-reviewed videnskabeligt tidsskrift, og eventuelle metodemæssige udfordringer forventes at være diskuteret under review-processen. Anvendelse af lavdosis steroid var tilladt i undersøgelsen, og der er redegjort for fordeling imellem de forskellige grupper i resultatafsnittet: "*The use of medication at screening was similar across treatment groups*".

Som ligeledes pointeret i vores hørings svar vedr. november-udgaven af Rationel Farmakoterapi, foreligger der desuden omfattende postmarketing surveillance studier med sammenlagt ca. 60.000 patienter, hvori det opgøres, at den gastrointestinale blødningsfrekvens for etodolac er 0,04%-0,06%^{4;5}. Der foreligger således data, der viser meget få alvorlige ulcus-komplikationer.

Kardiovaskulære bivirkninger

Med henvisning til et holdningspapir udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab (DCS), ihvor det anføres, at COX-2 hæmmere må betragtes som havende højere kardiovaskulær risikoprofil end overvejende COX-1 selektive NSAID-præparater konkluderer IRF, "*at ibuprofen trods alt er et mere sikkert valg end etodolac*".

Imidlertid fremgår det af DCS holdningspapir:

"Det er væsentligt at bemærke, at i flere af de randomiserede undersøgelser, hvor de selektive COX-2 hæmmere er sammenlignet med non-selektive NSAID præparater, har risikoen for kardiovaskulære hændelser været i den samme størrelsesorden. Dette kunne tyde på, at den kardiovaskulære risikoprofil for de non-selektive NSAID og de selektive COX-2 hæmmere er ens".

På baggrund af IRFs henvendelse af 17. november 2009, har norpharma lavet en ny litteraturgennemgang af peer-reviewed publikationer. Nedenfor de vigtigste resultater:

En lang række publikationer understøtter, at COX-2 hæmmende egenskaber ikke nødvendigvis er forbundet med en negativ kardiovaskulær bivirkningsprofil. En række undersøgelser inddrager sammenligninger mellem non-selektive NSAIDs, overvejende COX-2 hæmmere og COX-2 hæmmere for at afdække den kardiovaskulære risiko ved anvendelse af disse lægemidler. Etodolac indgår i tre af disse undersøgelser (se nedenfor), og etodolac er ikke associeret med statistisk signifikant øget alvorlig kardiovaskulær bivirkningsfrekvens sammenlignet med non-selektive og selektive COX-2 hæmmere.

I publikationen af Warner et al., hvor formålet var at undersøge risikoen for myokardie infarkt (MI) blandt patienter i behandling med etodolac, naproxen, celecoxib og rofecoxib, blev etodolac ikke associeret med statistisk signifikant øget risiko for MI sammenlignet med naproxen⁶.

I en undersøgelse, der havde til formål at undersøge kort- og langtids kardiovaskulær risiko ved behandling med naproxen, ibuprofen, etodolac, celecoxib og rofecoxib, sås at hverken kort- eller langtidsbrug af naproxen og etodolac var associeret med en kardio-negativ eller kardio-protektiv effekt sammenlignet med ibuprofen. Derudover var korttidsbrug af celecoxib ikke associeret med en signifikant øget kardiovaskulær

risiko sammenlignet med ibuprofen⁷.

I yderligere en undersøgelse, hvor formålet var at sammenligne risikoen for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger ved behandling med COX-2 hæmmere og non-selektive NSAID-præparater, blev det vist, at der ikke var signifikant forskel i risikoen for en behandlingsrelateret kardiovaskulær bivirkning mellem etodolac, nabumeton, ibuprofen, naproxen eller celecoxib⁸.

Det påpeges ligeledes, at differentiering mellem traditionelle NSAID-præparaters og COX-2 hæmmers relative COX-2 selektivitet ikke er et pålideligt værktøj til at forudse det individuelle lægemiddels kardiovaskulære risikoprofil⁹.

Desuden tyder litteraturen på, at den kardiovaskulære toksicitet er relateret til dosis og behandlingsvarighed og synes at afhænge af det enkelte præparat mere end COX-specificiteten.

Der er evidens for, at NSAID-præparater generelt (selektive og non-selektive NSAID) er forbundet med en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger¹⁰, hvilket også bekræftes i DCSs holdningspapir.

Konklusivt er de kliniske data for etodolac konsistente i deres fund; der ikke er fundet øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger i forbindelse med brug af etodolac, og risiko for alvorlige GI bivirkninger er minimal. Da netop dyspeptiske komplikationer, herunder blødning, udgør en sundhedsmæssig risiko, bør det ud fra IRFs ligning for rationel farmakoterapi veje tungt, når IRF anbefaler præparatvalg til de danske læger.

Ad 2) Bivirkninger - oxycodon vs. morfin

I modsætning til andre opioider har oxycodon dokumenteret effekt på alle smertekvaliteter¹¹ (somatiske, viscerale, neuropatiske). Denne dokumentation kan ikke overføres til andre opioider p.g.a. bl.a. forskelle i receptor-profiler.

Oxycodon er veldokumenteret til behandling af cancersmerter, og alle sammenlignende studier på cancerpatienter, hvor analgetisk effekt var det primære endepunkt, viser, at den smertelindrende effekt af oxycodon og morfin er sammenlignelig¹²⁻¹⁵.

Da der i kliniske smerteforsøg altid titreres til effekt, er det i disse kun relevant at sammenligne forskelle i bivirkningsprofilen mellem oxycodon og morfin. Sammenlignet med morfin har oxycodon signifikant mindre hudkløe¹² samt ingen hallucinationer^{12;13}. Desuden er der i flere studier påvist signifikant mindre kvalme og opkastning med oxycodon sammenlignet med morfin^{13;16;17}. På denne baggrund kan det konkluderes, at oxycodon tolereres bedre sammenlignet med morfin hos cancerpatienter med stærke smerter.

Et post-operativt studie på viscerale smerter (abdominalkirurgiske patienter)¹⁸ viste, at signifikant lavere doser af oxycodon i.v. sammenlignet med morfin i.v. gav samme analgetiske effekt, men færre bivirkninger. Patienterne i oxycodon-gruppen oplevede mindre sedation og et mindre fald i det gennemsnitlige arterielle blodtryk. Samtidig viste oxycodon en hurtigere indsættende effekt sammenlignet med morfin.

Et nyligt gennemført studie på laparoskopisk hysterektomipatienter bekræfter den favorable bivirkningsprofil på oxycodon. Studiet viste, at signifikant lavere doser af oxycodon i.v. gav hurtigere indsættende effekt, signifikant bedre smertelindring og lavere frekvens af sedation sammenlignet med morfin i.v.¹⁹. Dette studie er ligeledes sendt til IRF pr e-mail den 23. september 2009.

Oxycodon har to metabolitter – oxymorfon og noroxycodon. Ingen af disse er klinisk relevante og akkumuleres ikke²⁰⁻²². Morfins to hovedmetabolitter – M3G og M6G akkumuleres begge, og mens M6G er analgetisk aktiv formodes M3G at være neurotoksik²³. M3G er forbundet med allodyni, hyperalgesi og myokloni²³. Morfins aktive metabolitter er adskillige gange mere potente end morfin selv^{23;24}. Behandling med morfin medfører risiko for bivirkninger forårsaget af de aktive metabolitter – særlig hos patienter med nedsat nyrefunktion, da metabolitten M3G akkumuleres i højere grad hos disse patienter. Den analgetisk aktive metabolit M6G, hvis halveringstid er længere end for morfin, gør det vanskeligt at identificere den rette dosis til den enkelte patient. Denne udfordring er især vanskelig at håndtere i forbindelse med opstart, dosisjustering og seponering af morfinpræparater.

Konklusivt viser dokumentationen både statistisk signifikante og klinisk relevante fordele ved oxycodon ift. morfin, hvorfor oxycodon bør differentieres positivt fra morfin.

Ad 3) Farmakokinetiske egenskaber – oxycodon vs. morfin

Det undrer os til stadighed, at IRF ser de nedennævnte forskelle mellem morfin og oxycodon og især OxyContin som irrelevante set ud fra patientens synspunkt. Den tilgængelige dokumentation tilbagevises oftest af IRF som "dette er ikke specialistgruppens egen vurdering" trods den store tyngde, der påtvinges patienten i opstarts- og titreringsfaser. Vi mener, at mange lægers foretrukne brug af OxyContin skyldes forudsigelighed ved brug af dette præparat.

Oxycodons biotilgængelighed på 60-87 % medfører en forudsigelig analgetisk effekt, med minimal variation fra patient til patient²⁵. Morfins biotilgængelighed ved oral administration på 20-60 %²⁶ medfører stor interindividuel variation²⁵. Nogle patienter vil få systemisk effekt af 4 mg (20 %) morfin og andre af 12 mg (60 %), når der er indgivet 20 mg morfin per os, altså er der risiko for såvel over- som underdosering. Den relativt snævre variation i oxycodons biotilgængelighed betyder, at lægen har sikkerhed for administration af korrekt smertestillende dosis. For oxycodon gælder det, at når der administreres 10 mg per os (ækvieffektiv dosis ift. morfin 20 mg) vil den smertestillende mængde kun variere mellem 6-8,7 mg oxycodon. Interindividuel variation i systemisk effekt er således minimal ved administration af oxycodon. Dette må være klinisk relevant.

Der opnås steady state med oxycodon inden for 24 timer²⁷. OxyContin kan derfor titreres dagligt, til rette dosis og effekt er opnået.

OxyContin har indsættende effekt inden for 45 min.^{28;29} Contalgin har indsættende effekt inden for 60-90 min.³⁰ For en patient med stærke smerter, der startes op på et depotopioid, må dette ligeledes være klinisk relevant.

Oxycodon har en række farmakokinetiske såvel som kliniske fordele i forhold til morfin. Som det ses af vore kommentarer, er de rekommanderede lægemidler ikke ligeværdige.

Ad 4) Misbrugspotentiale

Alene ud fra de af IRF anvendte to referencer kan det ikke konkluderes at oxycodon har et større misbrugspotentiale sammenlignet med morfin.

Flere studier konkluderer, at der ikke er forskel i misbrugspotentiale mellem opioiderne^{31,32}. Andre studier konkluderer, at andre opioider har en større risiko end oxycodon mht. misbrugspotentiale, eller at oxycodon har en misbrugsprofil, der svarer til morfin^{33,34}.

Ifølge de af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresuméer har oxycodon en misbrugsprofil **svarende til øvrige stærke opioider**. Som for andre opioider kan oxycodon blive efterspurgt og misbrugt af folk med skjult eller åbenlys afhængighed. Oxycodon og andre opioider bør derfor anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med tidligere alkohol- eller stofmisbrug.

Ad 5) Ækvieffektivt dosisforhold mellem morfin og oxycodon, herunder pris

IRF angiver at Contalgin 60 mg er ækvieffektivt med OxyContin 40 mg (svarende til forholdet 1,5:1).

Det er tidligere påpeget overfor IRF, at dette forhold er baseret på studier, hvor patienter inden inklusion allerede er i behandling med forsøgsmedicinen (toleranceudvikling kan altså ikke udelukkes), og hvor bestemmelse af det ækvieffektive dosisforhold ikke var primært endepunkt. Disse studier kan således ikke anvendes til at vurdere det ækvieffektive forhold. Der refereres i stedet til publikation af Curtis et al.²⁸, hvor bestemmelse af ækvieffektiv dosis ved peroral administration var det primære endepunkt, og hvor patientmaterialet var opioidnaive patienter, dvs. ingen risiko for toleranceudvikling. Forholdet var 1,8 mht. "Total Effect" og 2,1 mht. "Peak Effect". Dette bekræftes også i andre studier, hvor det ækvieffektive dosisforhold mellem morfin og oxycodon er 2:1 for somatiske smerter^{35,36}.

Det er værd at bemærke, at publicerede forsøg i de senere år, hvor visceral smerte har været undersøgt isoleret, har vist et opioid-besparende resultat i gruppen af oxycodon-behandlede sammenlignet med morfin-behandlede¹⁹ og/eller signifikant bedre analgetisk effekt i oxycodongruppen ved ækvieffektive doser^{35,36}.

I henhold til ovenstående er det ækvieffektive dosisforhold mellem Contalgin og OxyContin 2:1.

Initial startdosis for OxyContin er ifølge det af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresumé 10 mg x 2, hvilket svarer til en døgnbehandlingspris på DKK 10,96. En ækvieffektiv dosis Contalgin koster DKK 4,52 (10 mg x 4). Hvis patienten kun skal tage 2 tabletter i døgnet, som er tilfældet for OxyContin, er dette ikke muligt ved en ækvieffektiv dosis af Contalgin.

Slutteligt, skal det pointeres, forbruget af depotopioider ikke kan betegnes som "massivt", idet forbruget gennem den sidste 5-årige periode har været stagnerende til faldende (Lægemiddelstyrelsens seneste kvartalsrapport).

1. Neustadt DH: Double blind evaluation of the long-term effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. J.Rheumatol.Suppl 1997; 47: 17-22
2. Lanza FL, Marathi UK, Anand BS, Lichtenberger LM: Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients. Aliment.Pharmacol.Ther. 2008; 28: 431-42

3. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, Murphy M, Vessey MP, Colin-Jones DG: Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8
4. Benhamou CL: Large-scale open trials with etodolac (Lodine) in France: an assessment of safety. *Rheumatol.Int.* 1990; 10 Suppl: 29-34
5. Serni U: Global safety of etodolac: reports from worldwide postmarketing surveillance studies. *Rheumatol.Int.* 1990; 10 Suppl: 23-7
6. Warner JJ, Weideman RA, Kelly KC, Brilakis ES, Banerjee S, Cunningham F, Harford WV, Kazi S, Little BB, Cryer B: The risk of acute myocardial infarction with etodolac is not increased compared to naproxen: a historical cohort analysis of a generic COX-2 selective inhibitor. *J.Cardiovasc.Pharmacol.Ther.* 2008; 13: 252-60
7. Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, Wilson JP, Barner JC, Lawson KA, Worchel J: Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Saf* 2006; 29: 621-32
8. Huang WF, Hsiao FY, Wen YW, Tsai YW: Cardiovascular events associated with the use of four nonselective NSAIDs (etodolac, nabumetone, ibuprofen, or naproxen) versus a cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib): a population-based analysis in Taiwanese adults. *Clin.Ther.* 2006; 28: 1827-36
9. Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Perez-Gutthann S, Aguado J, Rodriguez LA: The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2009; 18: 1016-25
10. Dajani EZ, Islam K: Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man. *J.Physiol Pharmacol.* 2008; 59 Suppl 2: 117-33
11. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L: Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr.Med.Res.Opin.* 2008; 24: 175-92
12. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF: 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
13. Kalso E, Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1990; 47: 639-46
14. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I: 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
15. Heiskanen T, Kalso E: Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45

16. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL: Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br.J.Cancer* 2003; 89: 2027-30
17. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D: Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J.Pain Symptom.Manage.* 1996; 12: 182-9
18. Kalso E, Poyhia R, Onnela P, Linko K, Tigerstedt I, Tammisto T: Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1991; 35: 642-6
19. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J: A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth.Analg.* 2009; 109: 1279-83
20. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E: Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1998; 64: 603-11
21. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1996; 59: 52-61
22. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2006; 79: 461-79
23. Christrup LL: Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1997; 41: 116-22
24. Lotsch J, Skarke C, Schmidt H, Grosch S, Geisslinger G: The transfer half-life of morphine-6-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2001; 95: 1329-38
25. Colucci RD, Swanton RE, Thomas GB, Kaiko RF: Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am.J.Ther.* 2001; 8: 231-6
26. SPC. Morfin DAK tableter. 2007.
27. Reder RF, Oshlack B, Miotto JB, Benziger DD, Kaiko RF: Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clin.Ther.* 1996; 18: 95-105
28. Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Taylor R, Brown J, O'Callaghan R, Shi M, Lacouture PG: Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1999; 55: 425-9

29. Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Kaiko RF, Fitzmartin RD, Reder RF, Goldenheim PD: Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J.Clin.Pharmacol.* 1996; 36: 595-603
30. Jensen NH, Sjøgren P: *Praktisk klinisk smertebehandling*, 5. edition. 2008,
31. Walsh SL, Nuzzo PA, Lofwall MR, Holtman JR, Jr.: The relative abuse liability of oral oxycodone, hydrocodone and hydromorphone assessed in prescription opioid abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 98: 191-202
32. Davis MP, Varga J, Dickerson D, Walsh D, LeGrand SB, Lagman R: Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support.Care Cancer* 2003; 11: 84-92
33. Comer SD, Sullivan MA, Whittington RA, Vosburg SK, Kowalczyk WJ: Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1179-91
34. Zacny JP, Gutierrez S: Characterizing the subjective, psychomotor, and physiological effects of oral oxycodone in non-drug-abusing volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 242-54
35. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM: A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123: 28-36
36. Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM: Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand.J.Gastroenterol.* 2007; 42: 383-90