



Oxicodona (DCI) / naloxona (DCI)

No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVA ASOCIACIÓN	
DENOMINACIÓN	
Oxicodona (DCI) / naloxona (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Targin® (Mundipharma Pharmaceuticals S.L.)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
N02AA – Opioides: alcaloides naturales del opio.	
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
Principio Activo (*)	Coste diario en €
Oxicodona/naloxona	6,50 €
Oxicodona oral (LP) + senósidos	4,50 €
Oxicodona oral (LP) + lactulosa	4,05 €
Oxicodona oral (LP)	3,98 €
Morfina oral (LP) + senósidos	1,97 €
Morfina oral (LP) + lactulosa	1,52 €

(*) No hay disponible ninguna presentación de morfina-LP a dosis equivalentes con OX-LP (10 mg de OX oral equivalen a 20 mg de morfina oral). La naloxona no se encuentra disponible para administración oral en monoterapia

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

Ver informe completo

RESUMEN

- La asociación oxicodona/naloxona ha sido autorizada para el tratamiento del dolor intenso, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides.
- La oxicodona es un analgésico opioide con un perfil de eficacia similar a la morfina, a dosis equivalentes. La naloxona es un antagonista opioide que contrarresta el estreñimiento asociado a oxicodona, aunque en ninguno de los estudios publicados se consiguió prescindir del uso de laxantes de rescate en una proporción reseñable de pacientes.
- No existen estudios comparativos directos de oxicodona/naloxona frente al tratamiento considerado de elección (opioides con laxantes profilácticos). No se dispone de información a largo plazo.
- La dosis máxima de oxicodona/naloxona es de 80 mg/40 mg y, para aumentar el efecto analgésico, habría que adicionar oxicodona; lo cual podría reducir el efecto de naloxona sobre la función intestinal.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- El limitado beneficio clínico, junto con la ausencia de comparación frente a alternativas consideradas de elección (opiáceos y laxantes de forma profiláctica) sugieren que la asociación oxicodona/naloxona **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento del dolor moderado-grave.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las **fichas de novedades terapéuticas**, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. **La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.**

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.cadime.es

**¿QUÉ ES LA OXICODONA/
NALOXONA?**

La oxicodona/naloxona (OX/NA) es una asociación a dosis fijas de OX, analgésico opioide potente, y NA, antagonista opioide añadido para contrarrestar el estreñimiento inducido por opiodes, autorizada para el tratamiento del dolor intenso que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opiodes (1).

Se administra por vía oral, cada 12 horas. La dosis máxima diaria es OX 80mg/NA 40mg. Si se precisa aumentar el efecto analgésico, habría que añadir OX de liberación prolongada (OX-LP). En algunos casos, puede requerirse también tratamiento laxante adicional (1).

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

Los analgésicos opiodes potentes ocupan el tercer escalón en la escala de tratamiento analgésico de la OMS, para dolor moderado-grave o intenso, siendo de elección la morfina oral. A dosis equivalentes, OX no ha mostrado ventajas frente a morfina siendo una posible alternativa, en pacientes con dolor no controlado o intenso (2,3).

El estreñimiento constituye uno de los principales efectos adversos asociados a los opiodes, recomendándose medidas laxantes preventivas durante el tratamiento: dieta rica en fibras, líquidos y movilización; y, la administración de uno o varios laxantes, en función de la respuesta. En primer lugar, laxantes osmóticos (lactulosa o lactitol) o estimulantes (senósidos); como segunda opción, emolientes (parafina líquida); y, finalmente, los de rescate (supositorios de glicerina o bisacodilo y enemas). En cuidados paliativos, la metilnaltrexona puede ofrecer una alternativa a los laxantes de rescate para pacientes que no responden a la terapia laxante habitual (2,4,5).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

La asociación OX/NA no se ha comparado frente a la administración conjunta de opioide+laxante profiláctico, como tratamiento de elección del dolor crónico moderado-grave recomendado. La eficacia analgésica en dolor crónico moderado-grave, se ha evaluado en 2 ensayos clínicos aleatorios, doble-ciego (ECA): uno de 12 semanas de duración en 463 pacientes con dolor no oncológico (respondedores al tratamiento con OX-LP), frente a placebo y con control activo (OX-LP) indirecto (6); y otro de 4 semanas, en 185 pacientes con dolor oncológico, frente a OX-LP (7). Las variables utilizadas fueron el tiempo transcurrido hasta el primer evento de dolor recurrente (6) y la escala *Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)* (7).

La eficacia para contrarrestar el estreñimiento causado por OX se ha evaluado también en el primer ECA (6) como variable secundaria; y como variable primaria en 2 ECA (8,9) de 4 semanas de duración, frente a OX-LP, en 322 y 278 pacientes con dolor no oncológico, respectivamente; y un ECA con 185 pacientes con dolor oncológico (7). La función intestinal se midió con la escala *BFI (Bowel Function Index)*, considerándose clínicamente significativo un cambio ≥ 12 puntos. En todos los casos, los pacientes podían recibir OX de liberación rápida y/o bisacodilo –según el estudio– como medicación de rescate. Un análisis conjunto de los resultados de dos de los ensayos (8,9), evalúa comparativamente la eficacia analgésica y el estreñimiento asociado a ambos tratamientos (10). Todos los ensayos constan de una fase de extensión abierta de hasta 52 semanas. Disponiéndose de un estudio (11), que analiza conjuntamente las fases de extensión abierta de dos de ellos (6,8).

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

OX/NA ha mostrado una eficacia analgésica similar a OX-LP en pacientes con dolor crónico moderado-

grave, no detectándose diferencias estadísticamente significativas en las variables principales (6-10).

Los resultados sobre el alivio del estreñimiento de uno de los ensayos (6) son cuestionables, por la ausencia de análisis estadístico, el escaso número de pacientes valorados (59) y la falta de información sobre el uso de laxantes por los pacientes. Otros dos estudios (8,9) muestran una reducción aproximada de 15 puntos *BFI*, entre OX/NA y OX-LP, estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), aunque con importancia clínica limitada. Se observaron diferencias en requerimiento de laxantes de rescate en ambos estudios (30% vs 54%; $p < 0,0001$ y 43,1% vs 63,7%; $p < 0,0009$ respectivamente); si bien, en ninguno se logró prescindir del laxante en una proporción reseñable de pacientes tratados con OX/NA. La duración inicial era de 12 semanas, sin embargo los resultados se evaluaron a las 4 semanas.

El único ensayo realizado en pacientes con dolor oncológico (7), no mostró diferencias significativas entre OX/NA y OX-LP en la puntuación *BFI* (-11,14; $p < 0,01$), ni en la frecuencia de uso de laxante de rescate (bisacodilo).

La eficacia de NA para reducir el estreñimiento asociado a OX, se mantuvo hasta 52 semanas de tratamiento (12), en las fases de extensión abierta de todos los estudios publicados (6-9). Aunque el efecto de NA podría reducirse, si fuera necesario añadir OX-LP para controlar el dolor, tras usar la dosis máxima de OX/NA (12). Asimismo, tras 52 semanas de tratamiento, se mantuvieron los resultados obtenidos –a corto plazo– en dos de los estudios (6,8), en relación a su eficacia analgésica (11).

No se dispone de evidencias a largo plazo, al ser 12 semanas la duración máxima de la fase aleatoria de los estudios comparativos publicados (12-14).

¿Y SU SEGURIDAD?

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia (sobre 20%) a OX/NA en los ensayos clínicos, fueron: estreñimiento, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal (1). El perfil de efectos adversos fue similar con o sin NA, aunque los epi-

sodios de diarrea fueron algo más frecuentes con OX/NA (5,1%) que con OX (3,7%) (10). Los niveles plasmáticos de ambos fármacos –en mayor medida de NA–, pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática o renal, debiendo tener precaución. Su uso está contraindicado en insuficiencia hepática moderada-grave (1). En cualquier caso, la información de los ensayos clínicos resulta insuficiente para establecer de forma definitiva el perfil de seguridad de OX/NA, especialmente a largo plazo (12).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?

El coste de OX/NA es de unos 195 € por paciente/mes, muy superior a los 45-59 € por paciente/mes para morfina-LP junto a laxantes (lactulosa o senósidos).

**¿CUÁL ES SU LUGAR
EN TERAPÉUTICA?**

La eficacia analgésica de OX/NA es comparable a OX-LP, con un perfil de efectos adversos similar. La OX/NA ha sido autorizada para dolor intenso, sin embargo, los ensayos clínicos se han realizado en pacientes con dolor moderado-grave, la mayoría con dolor no oncológico. La duración máxima de los estudios resulta insuficiente para establecer la eficacia y seguridad de la asociación a largo plazo.

OX/NA reduce ligeramente el estreñimiento asociado a OX, aunque no elimina los requerimientos de laxantes en un porcentaje reseñable de pacientes (12,14). No se ha comparado frente a la administración conjunta de opioide+laxante profiláctico (12-14), tratamiento de elección recomendado.

La dosis máxima de OX/NA puede ser insuficiente para controlar el dolor y la necesidad de añadir OX puede reducir el efecto de NA sobre la función intestinal (12,13). Su coste es superior a la administración conjunta de morfina o con otros laxantes. Se puede concluir que esta asociación **no supone un avance terapéutico** y no presenta ventajas frente a las alternativas consideradas actualmente de elección en el tratamiento del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha técnica Targin® (oxicodona/naloxona) Mundipharma. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichas-Tecnicas.do?metodo=detalleForm>
- 2- Uso de opiodes en el tratamiento del dolor oncológico. Bol Ter Andal 2007; 23(3): 9-12.
- 3- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08. [consultado 13 de febrero de 2012]. Disponible en URL: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_resum.pdf
- 4- Guerra de Hoyos JA, coordinador. Uso seguro de opiodes en pacientes en situación terminal: guía de práctica clínica. Sevilla: Consejería de Salud; 2010.
- 5- Utilización de laxantes en cuidados paliativos. Bol Ter Andal 2010; 26(4): 15-6.
- 6- Vondrackova D et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. J Pain 2008; 9(12): 1144-54.
- 7- Ahmedzai SH et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. Palliat Med 2012; 26(1): 50-60.
- 8- Simpson K et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. Curr Med Res Opin 2008; 24(12): 3503-12.
- 9-

- 10- Löwenstein O et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Expert Opin Pharmacother 2009; 10(4): 531-43.
- 10- Löwenstein O et al. Efficacy and safety of combined prolonged release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. BMC Clin Pharmacol 2010; 10:12.
- 11- Sandner-Kiesling A et al. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. Int J Clin Pract doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02360x
- 12- Oxycodone-with-naloxone controlled-release tablets (Targin) for chronic severe pain. NPS RADAR. [Internet] 2011 december. Disponible en: http://www.nps.org.au/_data/assets/pdf_file/0005/135869/oxycodone_with_naloxone.pdf
- 13- Oxycodone/naloxone prolonged release tablets (Targinact®) for the treatment of severe pain. MTRAC. [Internet] 2009 october. Disponible en: <http://195.62.199.219/pcsl/mtrac/productinfo/verdicts/Oxycodone.pdf>
- 14- Prolonged release (PR) oxycodone & naloxone (Targinact®) fixed combination oral tablets for severe chronic pain. APC/DTC Briefing Document. [Internet] 2009 march. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Prolonged-release-PR-oxycodone-naloxone/?query=oxycodone+naloxone&rank=100>