



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

**OXICODONA/NALOXONA**

Nombre comercial y presentaciones

▲ TARGIN® (Mundipharma Pharmaceuticals S.L.)  
5 mg/2,5 mg, 56 comp. liberación prolongada (26,44 €)  
10 mg/5 mg, 56 comp. liberación prolongada (52,89 €)  
20 mg/10 mg, 56 comp. liberación prolongada (105,78 €)  
40 mg/20 mg, 56 comp. liberación prolongada (160,50 €)

Excipientes de declaración obligatoria

Lactosa

Condiciones de dispensación

Receta médica de estupefacientes

Fecha de evaluación

Mayo 2011

Fecha de comercialización

Enero 2011

Procedimiento de autorización

Reconocimiento mutuo

Código ATC/DDD

N02AA55 / 75 mg vía oral (de oxicodona cuando está asociada a naloxona)

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

Dolor intenso, que solo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides.

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Esta asociación contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Cualquier circunstancia en la que estén contraindicados los opioides.
- Depresión respiratoria grave, con hipoxia o hipercapnia.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Cor pulmonale.
- Asma bronquial grave.
- Íleo paralítico no inducido por opioides.
- Insuficiencia hepática moderada a grave.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

La oxicodona es un analgésico opioide. Presenta una acción agonista pura sobre los receptores opioides del cerebro y la médula espinal. La naloxona es un antagonista opioide que se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides mediante el bloqueo de la acción de la oxicodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

Las características de oxicodona en la asociación son equivalentes a las de oxicodona de liberación prolongada. La biodisponibilidad absoluta de oxicodona por vía oral es elevada, hasta un 87%. Una vez absorbida, se distribuye por todo el organismo. Se une a las proteínas del plasma en una proporción aproximada del 45%. Atraviesa placenta y se puede detectar en leche materna.

La biodisponibilidad sistémica de la naloxona por vía oral es inferior al 3% debido a que se produce un elevado efecto de metabolismo hepático de primer paso. Por este motivo, se supone que el efecto antagonista opiáceo es mínimo y no afecta a la eficacia analgésica de la oxicodona. Previo al paso por el hígado, la naloxona actúa

localmente a nivel gastrointestinal bloqueando los receptores opioides y de esta forma reduce el estreñimiento producido por la oxycodona.

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

Según la ficha técnica del producto, su eficacia analgésica es equivalente a la de las formulaciones de oxycodona clorhidrato de liberación prolongada.

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente.

La dosis inicial habitual para un paciente no tratado previamente con opioides es de oxycodona clorhidrato 10mg/naloxona clorhidrato 5mg cada 12 horas.

Los pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con opioides podrán iniciar el tratamiento recibiendo dosis mayores en función de su experiencia previa con opioides.

**La dosis máxima de la asociación es de oxycodona 80mg/naloxona 40mg.**

Para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, deben tomarse enteros, sin romperlos, masticarlos ni triturarlos. Romper, masticar o triturar los comprimidos de liberación prolongada para su ingestión conduce a una liberación más rápida de los principios activos, pudiéndose absorber una dosis de oxycodona potencialmente mortal.

Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto analgésico deseado. Algunos pacientes que reciben esta asociación siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para el dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de rescate.

Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia.

## EFICACIA CLÍNICA

### *Evaluación de la eficacia analgésica<sup>2,3</sup>*

Se ha publicado un estudio fase III, doble ciego, de 12 semanas de duración, con el objetivo principal de evaluar la eficacia analgésica en 464 pacientes con **dolor crónico no oncológico (lumbalgia) moderado-grave**, que habían respondido adecuadamente a tratamiento con oxycodona 10-40mg/día<sup>2</sup>. Se trata de un estudio controlado frente a placebo con control activo (no se compara directamente oxycodona vs. oxycodona/naloxona).

Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos de tratamiento:

- Oxycodona/naloxona (10mg/5mg o 20mg/10mg cada 12 h)
- Oxycodona de liberación prolongada (LP) (10mg o 20mg cada 12h)
- Placebo

Todos los pacientes podían recibir oxycodona de liberación inmediata como medicación de rescate.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos activos en el resultado principal (tiempo hasta el primer acontecimiento de dolor), ni en el riesgo de dolor recurrente.

En este estudio se valoró también la función intestinal mediante una escala validada (Bowel Function Index [BFI]). Esta escala valora del 0-100 (de menos a más) la facilidad de la defecación, la sensación de evacuación incompleta y una valoración personal de estreñimiento. Una diferencia de 12 puntos se considera clínicamente relevante.

Aunque los autores sugieren una mejoría en el grupo tratado con la asociación de oxycodona y naloxona, la falta de análisis estadístico, el escaso número de pacientes (se dan resultados de BFI solo de un subgrupo de 59 pacientes) y la ausencia de datos sobre los laxantes usados cuestionan la validez de estos resultados<sup>3</sup>.

### *Evaluación de la eficacia para contrarrestar el estreñimiento producido por oxycodona<sup>4-8</sup>*

Se han publicado 2 ensayos clínicos<sup>4,5</sup> aleatorizados, doble ciego, doble enmascaramiento y con grupos paralelos cuyo objetivo principal era la valoración de la eficacia de la asociación con naloxona para contrarrestar el estreñimiento producido por la oxycodona. Todos los pacientes podían recibir oxycodona de liberación inmediata y bisacodilo como medicación de rescate.

El primer estudio<sup>4</sup> incluyó 322 pacientes con **dolor no oncológico** y estreñimiento causado por opioides (equivalentes a dosis diarias entre 20-50mg de oxycodona). Los pacientes se aleatorizaron para recibir oxycodona/naloxona (dosis media diaria de 32,2mg de oxycodona) u oxycodona LP sola (dosis media diaria de

33,0mg), durante 12 semanas. A las 4 semanas el BFI disminuyó 27 puntos en el grupo de la combinación (de 62 a 35) y 9 (de 61 a 52) en el grupo de oxycodona sola, siendo la diferencia entre grupos de -15,2 (IC 95%: -18,2 a -12,2;  $p < 0,0001$ ). Menos pacientes requirieron el uso de laxantes en el grupo de la combinación con naloxona (30% vs. 54%,  $p < 0,0001$ ).

En el otro estudio publicado<sup>5</sup> se incluyeron 278 pacientes de similares características al anterior estudio excepto en la dosis media de oxycodona que era superior (de 60-80mg/día). En el grupo tratado con oxycodona/naloxona el descenso del BFI fue de 27 comparado con 11 en el grupo de oxycodona sola, siendo la diferencia entre grupos de -14,9 (IC 95%: -17,9 a -11,9;  $p < 0,0001$ ) a las 4 semanas de tratamiento. También disminuyó el requerimiento de laxantes de forma estadísticamente significativa (43% vs. 64%;  $p = 0,0009$ ).

En ninguno de los dos estudios se logró prescindir del tratamiento laxante en una proporción reseñable de pacientes y no se efectuaron comparaciones frente a la administración del opioide junto al laxante profiláctico.

Aunque el diseño de ambos estudios plantea la medida de los resultados pasadas 12 semanas, se publican los resultados obtenidos a las 4 semanas.

Se ha publicado un estudio<sup>6</sup> sobre la fase de extensión abierta de los ensayos de Vondrackova et al<sup>2</sup> y Simpson et al<sup>4</sup> con resultados a las 52 semanas que no varían de los resultados a corto plazo.

En un análisis conjunto<sup>7</sup> de los resultados de los 2 estudios comentados<sup>4,5</sup>, se evaluaron los datos para demostrar no inferioridad en la eficacia analgésica de la asociación frente a la oxycodona LP sola y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, ni en las puntuaciones de dolor, ni en la frecuencia de uso de medicación de rescate. Como objetivo secundario también se valoraron los síntomas de estreñimiento mediante BFI (que mejoró de forma significativa con el tratamiento combinado) y el porcentaje de pacientes que requirieron laxantes (inferior en el grupo oxycodona/naloxona 36,5% vs. 59,0% oxycodona sola).

Se ha publicado recientemente un estudio<sup>8</sup> fase II, aleatorizado, doble ciego, de 4 semanas de duración, con el objetivo de determinar en 185 pacientes con **dolor crónico oncológico moderado-grave**, si oxycodona/naloxona mejora el estreñimiento y mantiene la analgesia, comparada con oxycodona.

La dosis máxima de oxycodona de liberación prolongada, independientemente del grupo de tratamiento, era de 120 mg/día. Todos los pacientes podían recibir oxycodona de liberación inmediata y bisacodilo como medicación de rescate. A las 4 semanas, la diferencia en el BFI entre grupos fue de -11,14 (IC95%: -19,03 a -3,24;  $p < 0,01$ ); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en la frecuencia de uso de bisacodilo.

## SEGURIDAD

(Para más información ver informe oxycodona).

### Reacciones adversas<sup>1,7</sup>

Los efectos adversos más frecuentes descritos en los ensayos clínicos fueron de tipo gastrointestinal (estreñimiento, náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal) apareciendo con una frecuencia de alrededor del 20%<sup>1</sup>. El porcentaje de pacientes que experimentaron episodios de diarrea fue del 4,4%, con una duración media de 5,8 días, y ligeramente más frecuente con oxycodona/naloxona (5,1%) que con oxycodona (3,7%)<sup>7</sup>.

Otros efectos adversos descritos con una frecuencia del 1-10% son: pérdida de apetito, dolor de cabeza, vértigo, hipotensión, boca seca, flatulencia, dispepsia, incremento de los enzimas hepáticos, hipo, etc.

Los efectos adversos fueron similares con o sin la asociación de naloxona, aunque en uno de los ensayos los niveles plasmáticos de ambos fármacos estaban elevados en los pacientes con insuficiencia hepática o renal<sup>1</sup>.

La administración crónica de oxycodona/naloxona puede producir dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento con oxycodona/naloxona, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia.

### Precauciones de uso<sup>1</sup>

- El principal riesgo de los opioides es la depresión respiratoria.
- Hay que tener precaución cuando se administra oxycodona/naloxona a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con ileo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), psicosis tóxica, colestiasis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares preexistentes, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de

aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones y pacientes que reciben IMAO.

- Existe la posibilidad de inducir dependencia psicológica por lo que debe utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.
- Los analgésicos opioides pueden alterar la capacidad mental o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas.
- También debe tenerse precaución en pacientes con cáncer asociado a carcinomatosis peritoneal o con síndrome suboclusivo en estadios avanzados de cánceres digestivos y pélvicos. No se dispone de experiencia clínica en este grupo de pacientes, por eso no se recomienda utilizarlo en esta población.
- No se recomienda administrar en el preoperatorio ni en las 12-24 horas siguientes a la cirugía.

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

- No se han realizado estudios de interacciones en adultos.
- Las sustancias que tienen un efecto depresor del SNC (p. ej., alcohol, otros opioides, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, somníferos, fenotiazinas, neurolépticos, antihistamínicos y antieméticos) pueden potenciar el efecto depresor del SNC (p. ej., depresión respiratoria).
- En personas tratadas simultáneamente con oxycodona y anticoagulantes cumarínicos, se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (CIN, INR o valor de Quick) en ambos sentidos.
- Los estudios sobre metabolismo *in vitro* indican que no cabe esperar que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre oxycodona y naloxona.

### Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

- *Niños y adolescentes menores de 18 años*: no se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia en este grupo de pacientes, por eso no se recomienda su utilización en esta población.
- Debe tenerse precaución al administrar oxycodona/naloxona a pacientes con *insuficiencia hepática o renal* leve. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave, es particularmente necesaria una vigilancia médica estricta.
- *Embarazo*: no hay datos suficientes sobre su utilización en mujeres embarazadas y durante el parto.
- *Lactancia*: la oxycodona pasa a la leche materna por lo que se recomienda suspender la lactancia.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

### Principios activos de referencia: morfina+laxante

#### 1. Eficacia

No existen estudios comparativos directos de oxycodona/naloxona frente a morfina asociada a laxantes profilácticos. Oxycodona muestra un perfil de eficacia similar a morfina a dosis equipotentes.

**Conclusión:** Similar.

#### 2. Seguridad

La asociación a dosis fijas de oxycodona/naloxona muestra una menor incidencia de estreñimiento frente a oxycodona sola pero no existen estudios comparativos directos de oxycodona/naloxona frente a morfina asociada a laxantes profilácticos.

En ninguno de los estudios diseñados para valorar la eficacia de la asociación con naloxona para contrarrestar el estreñimiento producido por la oxycodona se logró prescindir del tratamiento laxante en una proporción reseñable de pacientes.

Existe un techo terapéutico máximo; la dosis diaria máxima de oxycodona/naloxona es de 80mg/40mg mientras que la dosis diaria máxima de la oxycodona es 400mg. Los pacientes que requieran una dosis total de oxycodona superior a 80mg tendrían que tomar oxycodona no asociada a naloxona, por lo que el efecto sobre el estreñimiento puede ser menor.

**Conclusión:** No concluyente.

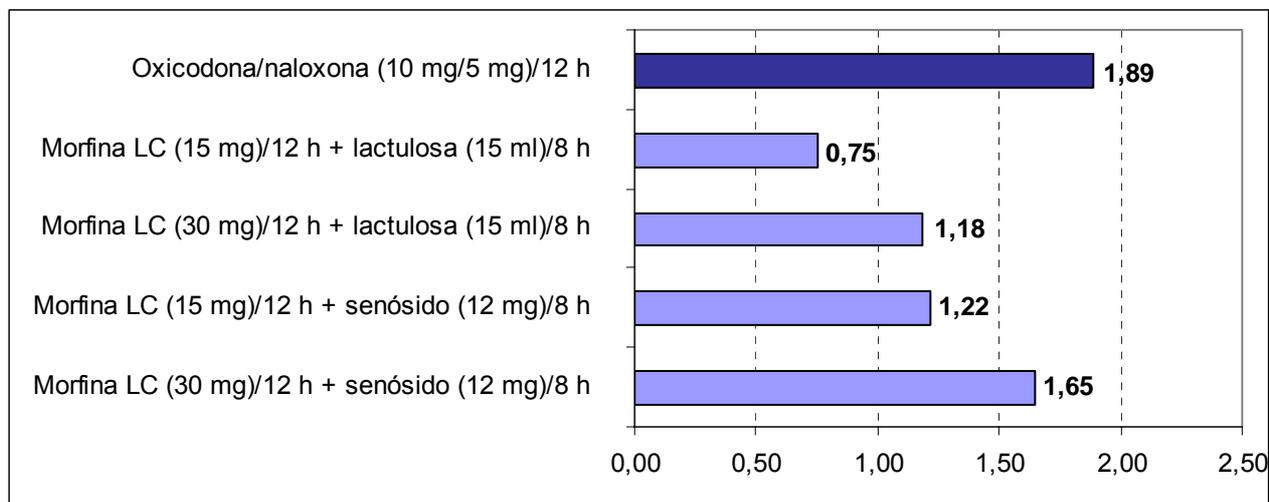
#### 3. Pauta

En ninguno de los estudios diseñados para valorar la eficacia de la asociación con naloxona para contrarrestar el estreñimiento producido por la oxycodona se logró prescindir del tratamiento laxante en una proporción reseñable de pacientes, por lo que, a pesar de que la administración de la asociación a dosis fijas es cada 12h, en muchos casos se requerirá tratamiento laxante.

Existe un techo terapéutico máximo; la dosis diaria máxima de oxycodona/naloxona es de 80mg/40mg mientras que la dosis diaria máxima de la oxycodona es 400mg. Los pacientes que requieran una dosis total de oxycodona superior a 80mg tendrían que tomar oxycodona no asociada a naloxona.

**Conclusión:** inferior.

#### 4. Coste



LC: liberación controlada

No existe ninguna presentación comercializada a dosis equipotentes entre oxycodona y morfina de liberación prolongada. 10mg de oxycodona oral equivalen a 20mg de morfina oral.

**Conclusión:** más caro.

#### LUGAR EN TERAPÉUTICA<sup>9-11</sup>

En el momento de su comercialización, los ensayos clínicos con oxycodona LP en pacientes con dolor grave no oncológico únicamente se realizaron frente a placebo, no disponiéndose de ensayos clínicos frente a otros fármacos utilizados en esta indicación: morfina, gabapentina, amitriptilina... De forma adicional, la oxycodona LP no ofrece ventajas frente a la utilización de morfina LC en cuanto a su pauta de administración; si bien, el coste de tratamiento es considerablemente superior.

La duración de los estudios a doble ciego realizados con la nueva asociación oxycodona/naloxona está limitada a 12 semanas, valorándose el efecto del tratamiento sobre la aparición del estreñimiento a las 4 semanas, lo que impide establecer su eficacia a largo plazo como tratamiento analgésico crónico.

Con relación a la evaluación del efecto del tratamiento sobre la función intestinal, se consideró como clínicamente significativo un cambio de al menos 12 puntos en la escala BFI; durante las 4 primeras semanas la diferencia entre oxycodona/naloxona y oxycodona LP fue de 15 puntos en los ensayos con pacientes con dolor no oncológico y de 11 puntos en el ensayo con pacientes oncológicos. Adicionalmente, se permitió la utilización de bisacodilo, no estando claro cómo este hecho pudo afectar a los resultados.

La dosis diaria máxima recomendada de oxycodona/naloxona es 80mg/40mg, por lo que en los pacientes en los que el control de la analgesia requiera el empleo de dosis mayores se recomienda administrar oxycodona LP de forma adicional (dosis máxima de oxycodona clorhidrato LP 400mg/día) lo que podría afectar al efecto de la naloxona sobre la función intestinal. La mayor absorción sistémica de naloxona observada en pacientes con insuficiencia hepática o renal puede constituir una desventaja en pacientes de edad avanzada.

El opioide de elección para el tratamiento del dolor moderado-grave sigue siendo la morfina y para contrarrestar el estreñimiento se recomienda utilizar siempre laxantes de forma profiláctica.

La asociación de oxycodona/naloxona no ha demostrado ser un analgésico más eficaz que oxycodona sola. La adición de naloxona reduce la incidencia de estreñimiento frente a la oxycodona sola en pacientes con dolor moderado-grave que no estaban utilizando laxantes profilácticos, pero no se ha comparado frente a la práctica habitual de un opioide más un laxante profiláctico.

## CONCLUSIONES

La asociación oxycodona/naloxona de liberación prolongada ha sido autorizada para el dolor intenso, que solo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides.

No existen estudios comparativos directos de oxycodona/naloxona frente a morfina asociada a laxantes profilácticos. Oxycodona muestra un perfil de eficacia similar a morfina a dosis equipotentes.

La asociación a dosis fijas de oxycodona/naloxona muestra una menor incidencia de estreñimiento frente a oxycodona sola, pero en ninguno de los estudios diseñados para valorar la eficacia de la asociación con naloxona para contrarrestar el estreñimiento producido por la oxycodona se logró prescindir del tratamiento laxante de rescate en una proporción reseñable de pacientes.

La dosis diaria máxima de oxycodona/naloxona es de 80mg/40mg mientras que la dosis diaria máxima de la oxycodona es 400mg. Los pacientes que requieran una dosis total de oxycodona superior a 80mg tendrían que tomar oxycodona no asociada a naloxona, por lo que el efecto sobre el estreñimiento puede ser menor.

El opioide de elección para el tratamiento del dolor moderado-grave sigue siendo la morfina y para contrarrestar el estreñimiento se recomienda utilizar siempre laxantes de forma profiláctica.

**FRASE RESUMEN: “Esta asociación ni contiene el opioide de elección ni evita el uso de laxantes”**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”**



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Targin®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71126&formato=pdf&formulario=FICHAS> (Consultado mayo 2011)
2. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, 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;9:1144-54.
3. Anónimo. Targinact- opioid pain relief without constipation? Drug Ther Bull. 2010;48(12): 138-40.
4. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, de Andrés J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. CMRO. 2008; 24 (12): 3503-12.
5. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, 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 Mar;10(4):531-43.
6. Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Tarau HL, Meissner W, Sevcik P, Hakl M, 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. 2010;64(6):763-74.

7. Löwenstein O, Leyendecker P, Lux EA, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, 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.
8. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. 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.
9. MTRAC. Oxycodone/naloxone prolonged release tablets (Targinact®) for the treatment of severe pain. October 2009.
10. UKMi. Prolonged release Oxycodone & naloxone (Targinact®) fixed combination oral tablets for severe chronic pain. March 2009.
11. Scottish Medicines Consortium. Oxycodone/naloxone prolonged release tablets (Targinact®). Marzo 2009.

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

*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.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p><b>Ref. 2</b></p> <p><b>Vondrackova D et al.</b>                      J Pain 2008; 9: 1144-54.</p> <p>Financiado por Mundipharma Pharmaceuticals SL.</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, con placebo y control activo.</p> <p><b>Objetivo:</b> demostrar la superioridad de oxycodona/naloxona frente a placebo.</p> <p><b>Duración:</b> 12 semanas</p>	<p>464 pacientes.</p> <p>Hombres y mujeres ≥18 años con <b>dolor lumbar moderado-grave</b> en tratamiento con opioides un mínimo de 2 semanas.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b>                      Pacientes con hipersensibilidad a los productos de estudio, dosis &lt;10mg/día &gt;40 mg/día de oxycodona o equivalente, cáncer, abuso de alcohol o drogas, función hepática alterada, cirugía lumbar previa, enfermedad cardiovascular, renal, hepática, gastrointestinal o psiquiátrica.</p>	<p>Oxycodona/naloxona 10mg/5mg o 20mg/10mg cada 12h (liberación prolongada) (n=154)</p> <p>Oxycodona 10mg o 20mg cada 12 h (liberación prolongada) (n=151)</p> <p>Placebo (n=158)</p> <p>Medicación de rescate: oxycodona de liberación inmediata (1/4 de la dosis) cada 4-6 horas</p>	<p>Tiempo transcurrido desde la dosis inicial al primer evento de dolor recurrente.</p> <p>Evento de dolor se consideró como el control inadecuado (EVA ≥5) de dolor durante 2 días consecutivos.</p>	<p>El tiempo transcurrido en el grupo oxycodona/naloxona fue 12-15 días más tarde que placebo (p&lt;0,001). La media fue de 19,3 días para placebo y 32,2 para el grupo oxycodona/naloxona.</p> <p>En la comparación indirecta entre los 2 grupos activos no hubo diferencias estadísticamente significativas en la reducción de los eventos de dolor.</p>	<p>Se trata de un estudio controlado frente a placebo.</p> <p>Tras el periodo de pre-aleatorización pasan a la fase de aleatorización los pacientes que respondieron a oxycodona.</p> <p>La comparación entre grupos activos se realiza de forma indirecta lo que diluye las diferencias.</p> <p>Se realizó después una fase abierta de extensión (ref 6).</p>	<p>Aleatorizado: 1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: 0</p> <p>Enmascaramiento adecuado: +1</p> <p><b>Puntuación total: 4</b></p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p><b>Ref. 4</b></p> <p><b>Simpson K et al.</b>                      CMRO. 2008; 24 (12): 3503-12</p> <p>Financiado por Mundipharma Pharmaceuticals SL</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento y grupos paralelos.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia de la combinación con naloxona vs oxycodona sola para contrarrestar el estreñimiento causado por los opioides.</p> <p><b>Duración:</b> 12 semanas</p>	<p>322 pacientes.</p> <p>Hombres y mujeres ≥18 años con <b>dolor crónico no oncológico moderado-grave</b> que requieran tratamiento pautado opioide a dosis equivalentes entre 20-50mg día de oxycodona y que presentan estreñimiento causado por opioides.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes con hipersensibilidad a los productos de estudio, cáncer, artritis reumatoide, evidencia de proceso clínico inestable, función hepática o renal alterada, o patología gastrointestinal o psiquiátrica. Embarazo y lactancia.</p>	<p>Oxycodona/naloxona (2:1) media de 33 mg día oxycodona (liberación prolongada) cada 12h (n=162)</p> <p>Oxycodona cada 12 horas media de 33 mg día de oxycodona (liberación prolongada) (n=160)</p>	<p>(Bowel Function Index=BFI).</p> <p>Esta escala valora del 0-100 (menos a más estreñimiento) la facilidad de la defecación, la sensación de evacuación incompleta y una valoración personal de estreñimiento.</p> <p>Una diferencia de 12 puntos se considera clínicamente relevante.</p>	<p>Resultados en la semana 4</p> <p>Mejora del BFI:                      Oxycodona/naloxona: -27 puntos (62 a 35)                      Oxycodona monoterapia: -9 (61 a 52)                      P&lt;0,0001</p> <p>La diferencia entre grupos fue de -15,2 (IC 95%: -18,2 a -12,2)</p> <p>Menos pacientes requirieron el uso de laxantes en el grupo de la combinación con naloxona (30% vs 54%, p&lt;0,0001)</p>	<p>En ninguno de los dos grupos de estudio se logró prescindir del tratamiento laxante en la mayoría de pacientes y no se comparó frente a la pauta de opioide+laxante profiláctico.</p> <p>El estudio dura 12 semanas pero la variable principal se determina a las 4 semanas.</p> <p>Se realizó después una fase abierta de extensión (ref 6).</p>	<p>Aleatorizado: 1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: 0</p> <p>Enmascaramiento adecuado: 0</p> <p><b>Puntuación total: 3</b></p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p><b>Ref. 5</b></p> <p><b>Löwenstein O et al.</b> Expert Opin Pharmacother 2009 Mar; 10 (4): 531-43.</p> <p>Financiado por Mundipharma Pharmaceuticals SL</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento y grupos paralelos.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia de la combinación con naloxona vs oxycodona monoterapia para contrarrestar el estreñimiento causado por los opioides.</p> <p><b>Duración:</b> 12 semanas</p>	<p>278 pacientes.</p> <p>Hombres y mujeres ≥18 años con dolor <b>crónico no oncológico moderado-grave</b> que requieran tratamiento pautado opioide a dosis equivalentes entre 60-80mg día de oxycodona y que presentan estreñimiento causado por opioides.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> pacientes con hipersensibilidad a los productos de estudio, cáncer, artritis reumatoide, evidencia de proceso clínico inestable, función hepática o renal alterada, o patología gastrointestinal o psiquiátrica. Embarazo y lactancia.</p>	<p>Oxycodona/naloxona (2:1) liberación prolongada cada 12h; entre 60-80 mg/día (n=130)</p> <p>Oxycodona liberación prolongada cada 12 h; entre 60-80 mg/día (n=135)</p>	<p>Bowel Function Index (BFI).</p> <p>Esta escala valora del 0-100 (menos a más estreñimiento) la facilidad de la defecación, la sensación de evacuación incompleta y una valoración personal de estreñimiento.</p> <p>Una diferencia de 12 puntos se considera clínicamente relevante.</p>	<p>Resultados en la semana 4</p> <p>Mejora del BFI: Oxycodona/naloxona: -27 puntos (67 a 41) Oxycodona sola: -11 (64 a 53) P&lt;0,0001</p> <p>La diferencia entre grupos fue de -14,9 (IC95%: -17,9 a -11,9)</p> <p>Menos pacientes requirieron el uso de laxantes en el grupo de la combinación con naloxona (43,1% vs 63,7%, p&lt;0,0001)</p>	<p>En ninguno de los dos grupos de estudio se logró prescindir del tratamiento laxante en la mayoría de pacientes y no se comparó frente a la pauta de opioide+laxante profiláctico.</p> <p>El estudio dura 12 semanas pero la variable principal se determina a las 4 semanas.</p>	<p>Aleatorizado: 1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: 0</p> <p>Enmascaramiento adecuado: 0</p> <p><b>Puntuación total: 3</b></p>

**EVA:** escala visual analógica. (\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p><b>Ref. 8</b></p> <p>Ahmedzai SH et al. Palliat Med.2012;26(1):50-60.</p> <p>Financiado por Mundipharma Research.</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, con control activo.</p> <p><b>Objetivo:</b> determinar si oxycodona/naloxona en pacientes con dolor oncológico crónico moderado a grave mejora el estreñimiento y mantiene la analgesia, comparada con oxycodona.</p> <p><b>Duración:</b> 4 semanas</p>	<p>185 pacientes.</p> <p>Hombres y mujeres <math>\geq 18</math> años con <b>dolor crónico oncológico moderado-grave</b> y terapia opioide.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> enfermedad cardiovascular, renal, hepática, gastrointestinal o psiquiátrica; dos ciclos de quimioterapia en las dos semanas anteriores; radioterapia que pueda influir en la función intestinal o en el dolor durante el ensayo.</p>	<p>Oxycodona/naloxona (liberación prolongada) hasta 120 mg/día de oxycodona. (n=92)</p> <p>Oxycodona (liberación prolongada) hasta 120 mg/día. (n=92)</p> <p>Medicación de rescate:                      - oxycodona de liberación inmediata hasta 6 dosis/día.                      - bisacodilo hasta 5 dosis en 7 días consecutivos.</p>	<p>- Bowel Function Index (BFI).                      Test de superioridad por ITT</p> <p>- Uso de bisacodilo como medicación de rescate para el estreñimiento.</p> <p>- Eficacia analgésica según Brief Pain Inventory–Short Form (BPI-SF) respecto a la situación basal. Margen de no inferioridad -1,0.</p> <p>- Uso de medicación analgésica de rescate.</p>	<p>- BFI: la diferencia entre grupos fue de -11,14 (IC95%: -19,03 a -3,24; p&lt;0,01)</p> <p>- No hubo diferencias significativas.</p> <p>- BPI-SF: la diferencia entre grupos fue de -0,011 (IC90%: -0,47 a 0,45; p&lt;0,01)</p> <p>- No hubo diferencias significativas.</p>	<p>Se realizó después una fase abierta de extensión.</p>	<p>Aleatorizado: 1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: 1</p> <p>Enmascaramiento adecuado: 1</p> <p><b>Puntuación total: 5</b></p>

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513656>

Primary Outcome Measures:

- Efficacy variable: Bowel Function Index (BFI) score. Amount of laxative medication use recorded at each assessment visit
- Efficacy variable: Brief Pain Inventory Short-Form (BPI-SF) (Cleeland, 1991). Amount of analgesic rescue medication used