

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	OXICODONA/NALOXONA
Nombre comercial y presentaciones	▲ TARGIN 5 mg/2,5 mg, 56 comprimidos liberación prolongada® (Mundipharma Pharmaceuticals S.L.) (26,44 €) ▲ TARGIN 10 mg/5 mg, 56 comprimidos liberación prolongada® (Mundipharma Pharmaceuticals S.L.) (52,89 €) ▲ TARGIN 20 mg/10 mg, 56 comprimidos liberación prolongada® (Mundipharma Pharmaceuticals S.L.) (105,78 €) ▲ TARGIN 40 mg/20 mg, 56 comprimidos liberación prolongada® (Mundipharma Pharmaceuticals S.L.) (160,50 €)
Excipiente de declaración obligatoria	Lactosa
Grupo terapéutico	N02AA: Opioides: Alcaloides Naturales del Opio
Condiciones de dispensación	Con receta médica de estupefacientes
Procedimiento de autorización	Procedimiento de reconocimiento mutuo
Fecha de comercialización	Enero 2011
Fecha de evaluación	Mayo 2011

INDICACIONES¹

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

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La oxycodona es un analgésico opioide. Presenta una acción agonista pura sobre los receptores opiáceos 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 oxycodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.

FARMACOCINÉTICA¹

Las características de oxycodona en la asociación son equivalentes a las de oxycodona de liberación prolongada.

La biodisponibilidad absoluta de oxycodona 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 oxycodona. Previo al paso por el hígado, la naloxona actúa localmente a nivel gastrointestinal bloqueando los receptores opiáceos y de esta forma reduce el estreñimiento producida por la oxycodona.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Según la ficha técnica del producto, la eficacia analgésica de la asociación 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 oxicodona clorhidrato 10mg/naloxona clorhidrato 5 mg 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 oxicodona 80mg/naloxona 40mg.

Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto analgésico deseado.

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.

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 oxicodona potencialmente mortal.

EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia analgésica^{2,3}

Se ha publicado un estudio fase III, doble ciego realizado durante 12 semanas, con el objetivo principal de evaluar la eficacia analgésica en 463 pacientes con dolor crónico no oncológico (lumbalgia) moderado-grave, que habían respondido adecuadamente a tratamiento con oxicodona 10-40mg/día².

Se trata de un estudio controlado frente a placebo con control activo (no se compara directamente oxicodona vs. oxicodona/naloxona).

Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos de tratamiento:

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

Todos los pacientes podían recibir oxicodona 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, aunque el riesgo de experimentar un evento de dolor fue un 6% superior en el grupo combinado frente a la oxicodona sola.

En este estudio se valoró también la función intestinal mediante una escala validada (Bowel Function Index [BFI]). 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. Una diferencia de 12 puntos se considera clínicamente relevante.

Aunque los autores sugieren una mejoría en el grupo tratado con la asociación de oxicodona y naloxona, la falta de análisis estadístico, el escaso número de pacientes y la ausencia de datos sobre los laxantes usados cuestionan la validez de estos resultados.³

*Evaluación de la eficacia para contrarrestar el estreñimiento producido por oxicodona*⁴⁻⁸

Se han publicado 2 ensayos clínicos^{4,5} 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 oxicodona.

El primer estudio⁴ incluyó 322 pacientes con dolor no oncológico y estreñimiento causado por opioides (equivalentes a dosis diarias entre 20-50mg de oxicodona). Los pacientes se aleatorizaron durante 12 semanas para recibir oxicodona/naloxona (dosis media diaria de 32,2mg de oxicodona) o oxicodona LP sola (dosis media diaria de 33,0mg). 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 oxicodona sola ($p < 0,0001$). Siendo la

diferencia entre grupos de -15,2 (IC 95%: -18,2 a -12,2). 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 publicado⁵ se incluyeron 265 pacientes de similares características al anterior estudio excepto en la dosis media de oxicodona que era superior (de 60-80mg/día). En el grupo tratado con oxicodona/naloxona el descenso del BFI fue de 27 comparado con 11 en el grupo de oxicodona sola ($p < 0,0001$), siendo la diferencia entre grupos de -14,9 (IC 95%: -17,9 a -11,9) a las 4 semanas de tratamiento. También disminuyó el requerimiento de laxantes de forma estadísticamente significativa (43% vs. 64%, $p = 0,0009$).

Todos los pacientes podían recibir oxicodona de liberación inmediata y bisacodilo como medicación de rescate.

En ninguno de los dos estudios se logró prescindir del tratamiento laxante en la mayoría 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 doce semanas, en la publicación se limita a las 4 semanas.

Se ha publicado un estudio⁶ sobre la fase de extensión abierta de los ensayos de Vondrackova et al² y Simpson et al⁴ con resultados a las 52 semanas que no varían de los resultados a corto plazo.

En un análisis conjunto⁷ de los resultados de los 2 estudios anteriores⁴⁻⁵, se evaluaron los datos para demostrar no inferioridad en la eficacia analgésica de la asociación frente a la oxicodona LP sola y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. 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 oxicodona/ naloxona 36,5% vs. 59,0% oxicodona sola).

En ninguno de los estudios hubo diferencias significativas, ni en las puntuaciones de dolor, ni en la frecuencia de uso de medicación de rescate, entre los grupos de oxicodona/naloxona y oxicodona LP.

Se ha publicado recientemente un estudio⁸ 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 oxicodona/naloxona mejora el estreñimiento y mantiene la analgesia, comparada con oxicodona.

La dosis máxima de oxicodona de liberación prolongada, independientemente del grupo de tratamiento, era de 120 mg/día. Todos los pacientes podían recibir oxicodona 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 consultar informe naloxona)

► Reacciones adversas

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%¹. 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 oxicodona/naloxona (5,1%) que con oxicodona (3,7%)⁷.

Otros efectos adversos descritos con una frecuencia del 1-10% son: pérdida de apetito, cansancio, 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 se reportó que los niveles plasmáticos de ambos productos están elevados en los pacientes con insuficiencia hepática o renal¹.

La administración crónica de oxicodona/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 oxicodona/naloxona, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia.

► **Contraindicaciones¹**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Esta asociación contiene lactosa, por lo que no deben tomar el medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp, o mala absorción de glucosa o galactosa.
- 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.

► **Precauciones¹**

- El principal riesgo de los opioides es la depresión respiratoria.
- Hay que tener precaución cuando se administra oxicodona/naloxona a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con íleo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), psicosis tóxica, coleditiasis, 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.
- No se dispone de experiencia clínica en pacientes con cáncer asociado a carcinomatosis peritoneal o con síndrome suboclusivo en estadios avanzados de cánceres digestivos y pélvicos, 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.

► **Utilización en grupos especiales¹**

Embarazo: No hay datos suficientes sobre su utilización en mujeres embarazadas y durante el parto.

Lactancia: Oxicodona pasa a la leche materna por lo que se recomienda suspender la lactancia.

Población pediátrica (<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.

Insuficiencia hepática: debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Insuficiencia renal: debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal grave debe particularmente necesaria una vigilancia médica estricta.

► **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas¹**

La asociación puede disminuir la capacidad mental y/o física para realizar tareas potencialmente peligrosas por lo que se debe advertir al paciente que no conduzca, ni utilice máquinas si siente somnolencia, mareo o alteraciones visuales o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

► **Interacciones¹**

- 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.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Morfina+laxante.

Eficacia: SIMILAR

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

Seguridad: NO CONCLUYENTE

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

Pauta: INFERIOR

En ninguno de los estudios diseñados para valorar la eficacia de la asociación con naloxona para contrarrestar el estreñimiento producido por la oxycodona^{4,5} se logró prescindir del tratamiento laxante en la mayoría de pacientes, por lo que a pesar de que la administración de la combinación a dosis fijas es cada 12h en la mayoría de los casos se requerirá tratamiento laxante.

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

Coste: SUPERIOR.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste tratamiento mes (€)
Oxycodona/ Naloxona	▲ TARGIN 5 mg/2,5 mg, 56 comp. lib. prolong.	26,44	10 mg/5 mg- 40mg/20 mg 2 veces/día	56,66 -171,96
	▲ TARGIN 10 mg/5 mg, 56 comp. lib. prolong.	52,89		
	▲ TARGIN 20 mg/10 mg, 56 comp. lib. prolong.	105,78		
	▲ TARGIN 40 mg/20 mg, 56 comp. lib. prolong.	160,50		

Morfina	MST 15 CONTINUS 15 mg. 60 comp. MST 30 CONTINUS 30 mg. 60 comp.	14,22 26,91	15-30 mg 2 veces/día	14,22 -26,91
Lactulosa	LACTULOSA 3,3 g/5 ml, solución, 800 ml	5,09	15 ml 3 veces/día	8,59
Senósido	MODANE (EFP) 12 mg/20 grageas	5	12 mg 3 veces/día	22,5

No existe ninguna presentación comercializada a dosis equipolentes entre oxicodona y morfina de liberación prolongada, 10 mg de oxicodona oral equivalen a 20 mg de morfina oral.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA⁹⁻¹¹

El opiáceo 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.

En el momento de su comercialización los ensayos clínicos con oxicodona LP en pacientes con dolor grave no oncológico únicamente se realizaron frente a placebo, no se dispone de ensayos clínicos frente a otros fármacos utilizados en esta indicación: morfina, gabapentina, amitriptilina... De forma adicional, la oxicodona 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 combinación oxicodona/naloxona está limitada a 12 semanas, valorándose el efecto del tratamiento sobre la aparición del estreñimiento a las cuatro semanas, lo que impide establecer su eficacia a largo plazo como tratamiento analgésico crónico. Asimismo, en los estudios clínicos, los efectos sobre la analgesia y la función intestinal fueron evaluados y registrados por parte de los pacientes por lo que pueden considerarse como resultados subjetivos.

Con relación a la evaluación del efecto del tratamiento sobre la función intestinal, se consideró como clínicamente significativo cambio de al menos 12 puntos en la escala BFI; durante las 4 primeras semanas del estudio la diferencia entre oxicodona/naloxona y oxicodona 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, en el estudio en el que se utilizó como criterio principal de evaluación la escala BFI, se permitió la utilización adicional de bisacodilo, no estando claro como este hecho pudo afectar a los resultados obtenidos.

La dosis diaria máxima recomendada de oxicodona clorhidrato/naloxona clorhidrato 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 oxicodona LP de forma adicional (dosis máxima de oxicodona 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.

La asociación de oxicodona/naloxona no ha demostrado ser un analgésico más eficaz que oxicodona sola. La adición de naloxona reduce la incidencia de estreñimiento frente a la oxicodona 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 opiáceo más un laxante profiláctico.

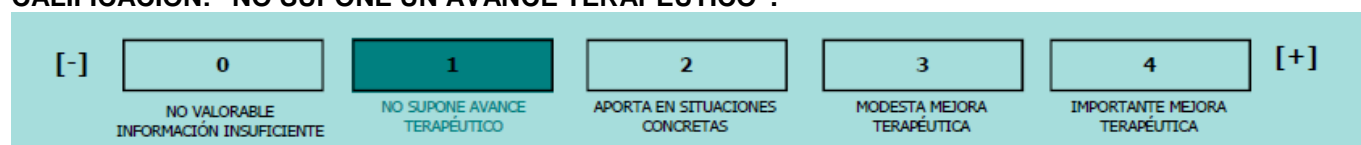
CONCLUSIONES

- La asociación oxicodona/naloxona de liberación prolongada ha sido autorizada para el dolor intenso, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides.
- No existen estudios comparativos directos de oxicodona/naloxona frente a morfina asociada a laxantes profilácticos. Oxicodona muestra un perfil de eficacia similar a morfina a dosis equipolentes.

- La asociación a dosis fijas de oxicodona/naloxona muestra una menor incidencia de estreñimiento frente a oxicodona sola, pero en ninguno de los estudios diseñados para valorar la eficacia de la asociación con naloxona para contrarrestar el estreñimiento producido por la oxicodona se logra prescindir del tratamiento laxante de rescate en una proporción reseñable de pacientes.
- La dosis diaria máxima de oxicodona/naloxona es de 80 mg/40 mg mientras que la dosis diaria máxima de oxicodona es 400 mg. Los pacientes que requieran una dosis total de oxicodona superior a 80 mg tendrían que tomar oxicodona no asociada a naloxona, por lo que el efecto sobre el estreñimiento puede ser menor..
- El opiáceo 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: “La asociación oxicodona/naloxona no contiene el opioide de elección ni evita completamente el uso de laxantes”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.



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.

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, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Targin®. Disponible en:
<http://www.agemed.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71124&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
(Consultado marzo 2013)
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 Therapeutic Bulletin* 2010;48(12): 138-140.
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. *Current Medical Research & Opinion* 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 and Hakl M. 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
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 Clinical Pharmacology* 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 Jan;26(1):50-60.
9. Anónimo.MTRAC. Oxycodone/naloxone prolonged release tablets (Targinact®) for the treatment of severe pain. October 2009.
10. Anónimo. 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.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)	Comentarios
<p>Ref. 2</p> <p>Vondrackova D et al. J Pain 2008; 9: 1144-54.</p> <p>Financiado por Mundipharma Pharmaceuticals SL.</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, con placebo y control activo.</p> <p>Duración: 12 semanas</p> <p>Objetivo: demostrar la superioridad frente a placebo de los dos tratamientos activos.</p>	<p>N = 463 pacientes.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y mujeres ≥ 18 años con dolor crónico no oncológico (osteoarticular) moderado-grave en tratamiento con opiáceos un mínimo de 2 semanas.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes con hipersensibilidad a los productos de estudio, dosis $< 10\text{mg/día}$ $> 40\text{mg/día}$ 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 horas (liberación prolongada) (n=151)</p> <p>Placebo (n=158)</p> <p>Medicación de rescate: oxycodona de liberación (1/4 de la dosis) inmediata cada 4-6 horas</p>	<p>Variable principal: Tiempo transcurrido desde la dosis inicial al primer evento de dolor recurrente.</p> <p>Variable secundarias: Evento de dolor se consideró como el control inadecuado (EVA ≥ 5) de dolor durante 2 días consecutivos.</p>	<p>Variable principal: El tiempo transcurrido en el grupo oxycodona/naloxona fue 12-15 días más tarde que placebo ($p < 0,001$). La media fue de 19,3 días para placebo y 32,2 para el grupo oxycodona/naloxona.</p> <p>En la comparación entre los 2 grupos activos no hubo diferencias estadísticamente significativas en la reducción de los eventos de dolor.</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 0 Enmascaramiento:1</p> <p>Total : 4 puntos</p>	<p>Se trata de un estudio controlado frente a placebo. La comparación entre grupos activos se realiza de forma indirecta lo que diluye las diferencias. De todas formas la reducción del riesgo de aparición de dolor es superior con oxycodona sola aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)	Comentarios
<p>Ref. 4</p> <p>Simpson K et al. <i>Current Medical Research & Opinion</i> 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>Objetivo: evaluar la eficacia de la combinación con naloxona vs oxicodona sola para contrarrestar el estreñimiento causado por los opiáceos.</p> <p>Duración: 12 semanas</p>	<p>N=322 pacientes.</p> <p>Criterios de exclusión: Hombres y mujeres ≥ 18 años con dolor crónico no oncológico moderado-grave que requieran tratamiento pautado opiáceo a dosis equivalentes entre 20-50 mg día de oxicodona y que presentan estreñimiento causado por opiáceos.</p> <p>Criterios de exclusión: 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>Oxicodona/naloxona (2:1) media de 33 mg día oxicodona (liberación prolongada) cada 12 h (n:162)</p> <p>Oxicodona cada 12 horas media de 33 mg día de oxicodona (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: - Oxicodona/naloxona: 27 puntos (62 a 35) - Oxicodona sola: 9 (61 a 52)</p> <p>P<0,0001</p> <p>La diferencia entre grupos fue de -15,2 (IC 95%:-18,2a - 12,2)</p> <p>Menos pacientes requirieron el uso de laxantes en el grupo de la combinación con naloxona (30% vs 54%, p<0,0001)</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 0 Enmascaramiento: 0</p> <p>Total : 3 puntos</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>Los resultados se evaluaron a las 4 semanas y se realizó después una fase abierta de extensión.</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)	Comentarios
<p>Ref. 5</p> <p>Löwenstein O et al. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 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>Objetivo: evaluar la eficacia de la combinación con naloxona vs oxicodona sola para contrarrestar el estreñimiento causado por los opiáceos.</p> <p>Duración: 12 semanas</p>	<p>N = 265 pacientes.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y mujeres ≥ 18 años con dolor crónico no oncológico moderado-grave que requieran tratamiento pautado opiáceo a dosis equivalentes entre 60-80 mg día de oxicodona y que presentan estreñimiento causado por opiáceos.</p> <p>Criterios de exclusión: 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>Oxicodona/naloxona (2:1) entre 60-80 mg día (liberación prolongada) cada 12 h (n:130)</p> <p>Oxicodona cada 12 horas entre 60-80 mg de oxicodona (liberación prolongada) (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:</p> <p>- Oxicodona/naloxona: 27 puntos (68 a 41)</p> <p>- Oxicodona sola: 11 (64 a 53)</p> <p>P<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<0,0001)</p>	<p>Aleatorización:1</p> <p>Doble ciego:1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización adecuada: 0</p> <p>Enmascaramiento: 0</p> <p>Total : 3 puntos</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>Se realizó después una fase abierta de extensión</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)	Comentarios
<p>Ref. 8</p> <p>Ahmedzai SH et al. <i>Palliat Med.</i> 2012 Jan; 26 (1): 50-60.</p> <p>Financiado por Mundipharma Pharmaceuticals SL</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, con control activo.</p> <p>Objetivo: determinar si oxicodona/naloxona en pacientes con dolor oncológico crónico moderado a grave mejora el estreñimiento y mantiene la analgesia, comparada con oxicodona.</p> <p>Duración: 4 semanas</p>	<p>N = 185 pacientes.</p> <p>Criterios de inclusión: Hombres y mujeres ≥18 años con dolor crónico oncológico moderado-grave y terapia con opiáceos.</p> <p>Criterios de exclusión: 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>Oxicodona/naloxona (liberación prolongada) hasta 120 mg/día de oxicodona. (n=92)</p> <p>Oxicodona (liberación prolongada) hasta 120 mg/día. (n=92)</p> <p>Medicación de rescate: - Oxicodona 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<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<0,01)</p> <p>No hubo diferencias significativas.</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento: 1</p> <p>Total : 5 puntos</p>	<p>Se realizó después una fase abierta de extensión.</p>

EVA: escala visual analógica. ITT: intención de tratar