

NALOXEGOL

Estreñimiento inducido por opioides

2017; (12)
http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-12



<http://www.cadime.es>

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO TERAPÉUTICO
Naloxegol (DCI)	A06AH – Laxantes antagonistas del receptor opioide periférico
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
▼ Moventig® (Kyowa Kirin Limited)	30 comprimidos recubiertos: 12,5 y 25 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Noviembre, 2017	Receta médica. Visado (RD 618/2007)

PUNTOS CLAVE

- Naloxegol es un nuevo laxante indicado en el estreñimiento inducido por opioides en adultos con respuesta inadecuada a los laxantes. Se financia a través de visado para esta indicación en pacientes oncológicos.
- Naloxegol (25 mg) ha mostrado un efecto consistente y estadísticamente significativo -frente a placebo- en pacientes no oncológicos con estreñimiento asociado a opioides y respuesta inadecuada a laxantes, pero no en los que respondían adecuadamente.
- Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y se relacionan con la dosis.
- No se dispone de estudios directos frente a otros laxantes, la información sobre su eficacia y seguridad a largo plazo es limitada y se desconoce su efecto sobre la calidad de vida.
- La **información sobre NA es insuficiente para valorar su lugar en esta terapéutica**. No obstante, podría considerarse una alternativa de terapia oral en pacientes oncológicos con estreñimiento asociado a opioides, cuando el estreñimiento no responde a otros laxantes. Su uso debe ir asociado siempre a medidas higiénico-dietéticas.



NO
VALORABLE:
INFORMACIÓN
INSUFICIENTE

Naloxegol:
ausencia de
estudios frente a
otros laxantes e
información
limitada a largo
plazo

QUÉ ES

Naloxegol (NA) es un derivado PEGilado del antagonista del receptor opioide μ naloxona, indicado en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en adultos con respuesta inadecuada a los laxantes (1,2). Se financia a través de visado para esta indicación en pacientes adultos oncológicos (2). NA se une a los receptores opioides μ del tracto gastrointestinal y su penetración en el SNC es mínima. Actúa sobre las causas subyacentes del estreñimiento inducido por opioides: reducción de la motilidad gastrointestinal, hipertonicidad y aumento de la absorción de líquido (1,2). La dosis recomendada es 25 mg una vez/día, ingeridos con el estómago vacío al menos 30 minutos antes o 2 horas después de la primera comida del día; y al iniciar el tratamiento, se debe evitar la administración de otros laxantes (1,2).

TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES

El estreñimiento es uno de los efectos adversos más frecuentes de los analgésicos opioides. Para prevenir su aparición en pacientes con tratamiento prolongado, se recomiendan medidas higiénico-dietéticas (dieta, ejercicio, hábito de defecación); y cuando éstas son difíciles de aplicar (sobre todo en cuidados paliativos o pacientes terminales) o resultan ineficaces, iniciar también laxantes (3-8). La selección del tratamiento laxante para el estreñimiento inducido por opioides debe ser individualizada, teniendo en cuenta las características y preferencias del paciente; pudiendo administrarse en monoterapia o asociación, en función de la respuesta obtenida (3-5). De forma general, como primera opción se recomienda un laxante estimulante (p.ej. senósidos) y/o un osmótico (p.ej. lactulosa, lactitol); y en caso de ineficacia, asociar un emoliente o lubricante (p.ej. parafina). En casos graves o resistentes a los laxantes orales, pueden utilizarse laxantes de rescate: supositorios (p.ej. glicerina) o enemas; y en caso de impactación fecal, la extracción manual (3,6-8). Podría valorarse la utilización de metilnaltrexona (administración subcutánea) en lugar de los laxantes de rescate, en pacientes terminales que no responden a los laxantes orales (8,9). Los laxantes formadores de bolo (p.ej. fibra, plantago) no se recomiendan en este tipo de estreñimiento porque el aumento del contenido fecal podría dificultar su evacuación (3,5-7). [Ver algoritmo](#)



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

NALOXEGOL (NA) FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	METILNALTREXONA (ME)
Eficacia	No concluyente (*)
Seguridad	No concluyente (*)
Pauta	Ventaja potencial de NA (oral) vs ME (s.c)
Coste	NA menor coste que ME

(*) Ausencia de estudios comparativos frente a otros laxantes

EFICACIA

La eficacia de NA se ha estudiado en dos ensayos pivotaes fase III frente a placebo (Kodiak-4 y Kodiak-5), multicéntricos, doble ciego, de 12 semanas de duración, con dos grupos paralelos (NA 12,5 mg y 25 mg) (10,11). Se incluyeron un total de 1.325 pacientes con dolor no oncológico, en tratamiento estable con opioides durante al menos 4 semanas, con diagnóstico confirmado de estreñimiento inducido por opioides. Se permitió usar laxantes de rescate (bisacodilo y enemas) pero no otros laxantes. Un 54% de los pacientes tenían respuesta inadecuada a laxantes (no especificados en el estudio), definida como la comunicación por el paciente de síntomas de estreñimiento inducido por opioides de intensidad moderada-muy grave, mientras recibía laxantes durante ≥ 4 días en las 2 semanas previas al estudio. La variable principal de eficacia fue la respuesta al tratamiento, definida como ≥ 3 evacuaciones espontáneas por semana y un incremento ≥ 1 evacuación espontánea semanal sobre la situación basal, en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento y en 3 de las 4 últimas semanas. Se consideró clínicamente relevante una diferencia del 10% en la tasa de respondedores. En los dos estudios, el efecto fue consistente y con significación estadística para la variable principal con NA 25 mg, tanto en la población total como en pacientes con respuesta inadecuada a laxantes; pero con NA 12,5 mg el efecto fue inconsistente y con diferencias significativas sólo en un estudio. En pacientes con respuesta adecuada a los laxantes no se obtuvieron diferencias significativas en ningún caso (10,11). El análisis estadístico se realizó para las poblaciones combinadas de los dos estudios y los resultados se han publicado de forma conjunta (11).

Resultados de eficacia de naloxegol (NA) vs placebo (ITT): estudios KODIAC 4 y 5

	KODIAC-4		KODIAC-5	
	Respuesta	Diferencia vs placebo	Respuesta	Diferencia vs placebo
Población total (v. principal)				
Placebo (n=446)	29,4%	-	29,3%	-
NA 12,5 mg (n=445)	40,8% (p=0,02)	11,4% (95%IC: 2,4-20,4)	34,9% (p=0,2)	5,6% (95%IC: 2,9-14,1)
NA 25 mg (n=446)	44,4% (p=0,001)	15% (95%IC: 5,9-24,0)	39,7% (p=0,02)	10,3% (95%IC: 1,7-18,9)
Pacientes con respuesta inadecuada a laxantes (v. secundaria)				
Placebo (n=239)	28,8%	-	31,4%	-
NA 12,5 mg (n=240)	42,6% (p=0,03)	13,8% (95%IC: 1,6-26,0)	42,4% (p=0,07)	11,0% (95%IC: 1,0-23,0)
NA 25 mg (n=241)	48,7% (p=0,002)	19,9% (95%IC: 7,7-32,1)	46,8% (p=0,01)	15,4% (95%IC: 3,3-27,4)

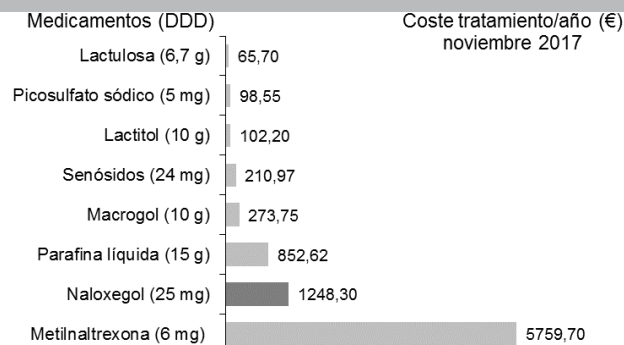
SEGURIDAD

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a NA en los ensayos clínicos (>5%) fueron gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas y vómitos), dolor de cabeza y de espalda; siendo mayor la incidencia con la dosis de 25 mg. Hubo más abandonos por efectos adversos en el grupo de NA 25 mg que en el de placebo (10,3% vs 4,8% respectivamente) y los efectos graves (mayoritariamente neumonía) fueron similares en todos los grupos. NA no

interfirió con el efecto analgésico de los opioides y no se observaron síntomas de abstinencia (1,2,10). Un estudio de seguridad a largo plazo (52 semanas) de diseño abierto (Kodiak-8) mostró resultados similares a los anteriores (12).

Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional ▼ y existe un plan de riesgos para valorar los efectos adversos gastrointestinales, el riesgo cardiovascular potencial y su seguridad en pacientes oncológicos (1,2).

COSTE



Fuente de datos: CGCOF. BOT Plus 2.0. Noviembre 2017

LUGAR EN TERAPÉUTICA

En ensayos clínicos frente a placebo, NA 25 mg ha mostrado un efecto consistente y estadísticamente significativo para la variable principal en pacientes no oncológicos con estreñimiento inducido por opioides y con respuesta inadecuada a laxantes, pero no en los que respondían adecuadamente a los laxantes. El efecto de NA 12,5 mg fue inconsistente en todos los casos. No se dispone de estudios de NA en pacientes oncológicos. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y relacionados con la dosis (10,11). No se dispone de comparaciones directas de NA frente a otros laxantes en monoterapia ni asociados. La información sobre su eficacia y seguridad a largo plazo es limitada y se desconoce su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes. Algunas evaluaciones de NA consideran que no hay evidencias suficientes para establecer diferencias clínicas frente a otros laxantes utilizados habitualmente en estas situaciones y habría que tener en cuenta el riesgo de efectos adversos gastrointestinales de NA frente al problema del estreñimiento (13,14).

Teniendo en cuenta todo lo anterior el lugar en terapéutica de **NA no es valorable por información insuficiente** en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. No obstante, podría considerarse una opción de tratamiento oral, en los pacientes con esta condición y con respuesta inadecuada a laxantes, como terapia adicional a las medidas higiénico-dietéticas. Podría recomendarse su utilización frente a metilnaltrexona debido fundamentalmente a su menor coste y su vía de administración (2). Por su mecanismo de acción, cabría esperar que su efecto no fuese diferente en pacientes oncológicos, pero dada la ausencia de estudios en estos pacientes, debería de utilizarse con mucha precaución en los mismos (2,14).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Moventig®](#). 2014.
- 2- [AEMPS](#). Informe de Posicionamiento terapéutico de naloxegol (Moventig®). PT-Naloxegol/V1/27102016. 2016.
- 3- Utilización de laxantes en cuidados paliativos. [Bol Ter Andal. 2010; 26\(4\):15-6](#)
- 4- [NICE](#). Opioids in Palliative Care. CG140. 2012.
- 5- [National Clinical Effectiveness Committee](#). Management of Constipation in Adult Patients Receiving Palliative Care. NCG 10. 2015.
- 6- [NHS Scotland](#). Scottish Palliative Care Guidelines. Constipation. 2014 (2017 Updates).
- 7- Boceta Osuna J et al. Cuidados paliativos Domiciliarios. Atención integral al paciente y su familia. [Junta de Andalucía. 2003](#).
- 8- Guerra de Hoyos JA et al. Uso Seguro de Opioides en Pacientes en Situación Terminal: GPC. [Junta de Andalucía. 2010](#).
- 9- Metilnaltrexona. [Ficha Noved Ter. 2009; \(5\)](#).
- 10- [EMA](#). EPAR Moventig: naloxegol. EMEA/H/C/002810/0000. 2014.
- 11- Chey WD et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. [N Engl J Med. 2014;370\(25\):2387-96](#).
- 12- Webster L et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. [Aliment Pharmacol Ther. 2014;40\(7\):771-9](#).
- 13- [NICE](#). Naloxegol for Treating opioid-induced constipation. TA345. 2015.
- 14- Naloxegol. [New Drug Eval. 2015. \(140\)](#).

Este documento puede citarse como:

Medicamento. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2017 [Consultado fecha]; (12); [2p.] DOI: 10.1119/FEM2017-12. Disponible en: http://www.cadime.es/es/listado_fnt.cfm