

# NALDEMEDINA

## Estreñimiento inducido por opioides

2023; (1)  
<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2023-01>



<b>NUEVO PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>
Naldemedina (DCI).	A06AH – Laxantes antagonistas del receptor opioide periférico.
<b>MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)</b>	<b>PRESENTACIONES</b>
▼ Rizmoic® (Shionogi B.V.).	28 comprimidos recubiertos (200 mcg/comprimido).
<b>FECHA DE EVALUACIÓN</b>	<b>CONDICIONES DE DISPENSACIÓN</b>
Abril, 2021.	Con receta médica. Visado de inspección.

### PUNTOS CLAVE

- Naldemedina es un antagonista de los receptores opioides periféricos, autorizado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en adultos con respuesta inadecuada previa a los laxantes.
- Naldemedina (200 mcg) ha mostrado su eficacia en ensayos clínicos frente a placebo, tanto en pacientes no oncológicos como en pacientes con cáncer. Su financiación está restringida, mediante visado, a pacientes oncológicos.
- Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes no oncológicos fueron dolor abdominal (7,8 %), diarrea (5,9 %), náuseas (3,6 %) y vómitos (1,1 %), mientras que en los pacientes con cáncer fueron diarrea (24,5 %) y dolor abdominal (3,9 %). La mayoría de gravedad leve a moderada y remitieron al suspender el tratamiento.
- No se ha evaluado frente a sus comparadores: naloxegol y metilnaltrexona.
- Aporta ventajas con respecto a la metilnaltrexona en cuanto a vía de administración (vía subcutánea) y coste, y frente a naloxegol en cuanto a que éste no se ha evaluado en pacientes con cáncer; por lo puede suponer una **modesta mejora terapéutica** el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en adultos con respuesta inadecuada previa a los laxantes.



MODESTA MEJORA  
TERAPÉUTICA

### QUÉ ES

Naldemedina (NA) es un antagonista de los receptores opioides periféricos, autorizado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en adultos con respuesta inadecuada previa a los laxantes. Antagoniza los receptores opioides  $\mu$  de acción periférica en tejidos como el tubo digestivo, reduciendo sus efectos astringentes sin revertir los efectos a nivel del SNC. La dosis recomendada es de 200 mcg una vez al día, con o sin alimentos, recomendándose que se administre todos los días a la misma hora. Se puede utilizar con o sin otros laxantes. No requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años, pero debe utilizarse con precaución en mayores de 75 años. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal o hepática leve o moderada; aunque requiere supervisión al inicio del tratamiento en insuficiencia renal grave y no se recomienda su uso en insuficiencia hepática grave (1-3). Su financiación está restringida, mediante visado, a los pacientes oncológicos (1).

Alternativa oral  
a menor coste

### 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 en 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, pueden utilizarse laxantes. La selección del tratamiento laxante debe ser individualizada, teniendo en cuenta las características y preferencias del paciente; pudiendo administrarse en monoterapia o asociación, en función de la respuesta obtenida. 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, se puede considerar revisar la terapia analgésica, modificando la dosis de opioides, la rotación de opioides o la utilización de analgésicos no opioides y/o por otro lado considerar la utilización de laxantes antagonistas de receptores de opioides periféricos o el uso de laxantes de rescate: supositorios (p.ej. glicerina) o enemas. En la actualidad se recomiendan bromuro de metilnaltrexona y naloxegol, ambos antagonistas periféricos de los receptores opioides  $\mu$  y autorizados para tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes (4-6) ([Ver algoritmo](#)).



Importante  
mejora  
terapéutica



Modesta  
mejora  
terapéutica



Aporta en  
situaciones  
concretas



No supone  
un avance  
terapéutico



No valorable:  
información  
insuficiente

## NALDEMEDINA (NA) FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	METILNALTREXONA (ME)	NALOXEGOL (NG)
<b>Eficacia</b>	Ausencia de estudios comparativos directos	Ausencia de estudios comparativos directos
<b>Seguridad</b>	Ausencia de estudios comparativos directos	Ausencia de estudios comparativos directos
<b>Pauta</b>	Ventaja potencial de NA (oral) vs ME (s.c)	Similar
<b>Coste</b>	NA menor coste que ME	NA menor coste que NG

## EFICACIA

No se han realizado ensayos comparativos con metilnaltrexona ni naloxegol, medicamentos con el mismo mecanismo de acción, ni tampoco con otros laxantes orales ni rectales.

La eficacia de NA se estudió en 4 ensayos clínicos doble ciego, frente a placebo: 3 de ellos en pacientes con dolor crónico no oncológico y 1 en pacientes con cáncer, todos en tratamiento con opioides y con estreñimiento inducido por éstos (1,3).

En el estudio realizado en **pacientes con cáncer**, de 2 semanas, los pacientes debían tener tratamiento con dosis estable de opioides durante  $\geq 14$  días antes de la inclusión (dosis diaria media basal de opioides equivalentes a morfina de 57 a 69 mg) y padecer estreñimiento inducido por opioides confirmado al menos durante 2 semanas. La **variable principal** fue la proporción de respondedores con deposiciones espontáneas (definidos como frecuencia de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana y un aumento desde la visita basal de  $\geq 1$  deposición espontánea a la semana durante el periodo de tratamiento de 2 semanas). Se observó una diferencia estadísticamente significativa para NA frente a placebo de 36,8% (IC95%: 23,7- 49,9 %) (1,3)

Los 3 estudios en **pacientes no oncológicos** incluyeron un total de 2.344 pacientes, (53 años de media), que llevaban una media de 5 años utilizando un opioide, con dosis basales entre 120,9 y 132,4 mg equivalentes de morfina, y una media de deposiciones espontáneas basales entre 1,17 y 1,60 a la semana, a pesar del tratamiento con laxantes (1,3).

Dos de estos estudios, de 12 semanas, tenían como **variable principal** la proporción de respondedores con deposiciones espontáneas (definidos como  $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana y un cambio desde la visita basal de  $\geq 1$  deposición espontánea a la semana durante al menos 9 de las 12 semanas del estudio y en 3 semanas de las últimas 4). Se utilizó la NA sin laxantes, salvo laxantes de rescate. En ambos estudios hubo diferencias estadísticamente significativas en el grupo de NA frente a placebo: 13,0% (IC95%: 4,8-21,3) y 18,9% (IC95%: 10,8-27,0) (1,3).

El tercer estudio en pacientes no oncológicos, de 52 semanas, era de seguridad, pero midió la eficacia como variable secundaria (cambio en la frecuencia de deposiciones semanales desde la visita inicial hasta las semanas 12, 24, 36 y 52). Se utilizó la NA con o sin laxantes con pauta estable. A las 12 semanas, se observó un incremento de deposiciones espontáneas semanales de 1,28 (IC95%: 0,83-1,72;  $p < 0,0001$ ) con NA frente a placebo, y a las 52 semanas el incremento fue de 1,00 (IC95%: 0,49-1,51;  $p = 0,0001$ ) (1,3).

## SEGURIDAD

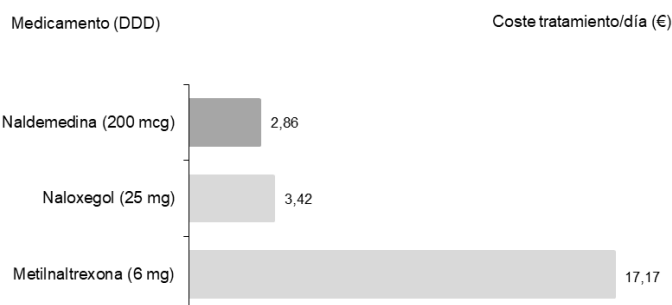
El perfil de seguridad de NA es similar al de otros de su grupo; las reacciones adversas más frecuentes están relacionadas con su mecanismo de acción y con la dosis. En los pacientes no oncológicos las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor abdominal (7,8 %), diarrea (5,9 %), náuseas (3,6 %) y vómitos (1,1 %), mientras que en los pacientes con cáncer fueron diarrea (24,5 %) y dolor abdominal (3,9 %). La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y remitieron al suspender el tratamiento (2,3).

No se produjeron perforaciones gastrointestinales durante los estudios, pero se han notificado casos durante la postcomercialización, incluso mortales, tras el uso de NA en pacientes con riesgo elevado de perforación gastrointestinal (p.ej. enfermedad diverticular y neoplasias malignas subyacentes del tubo digestivo o metástasis peritoneales); por lo que está contraindicado en pacientes con obstrucción o perforación intestinal o con riesgo elevado (1-3).

Se produjeron casos de síntomas compatibles con síndrome de abstinencia a opioides (0,8% con NA vs. 0,2% con placebo) en los ensayos en pacientes no oncológicos y en el ensayo de pacientes con cáncer (0,6 vs. 0%). El riesgo de sufrir síntomas de abstinencia a opioides puede ser mayor en pacientes con alteraciones de la barrera hematoencefálica (1-3).

Debe evitarse el uso concomitante de NA con inhibidores o inductores potentes del isoenzima CYP3A del citocromo P450 (2).

## COSTE (DDD)



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

NA ha mostrado su eficacia en ensayos clínicos frente a placebo, tanto en pacientes no oncológicos como en pacientes con cáncer (1-3).

Su perfil de seguridad parece similar al de los posibles comparadores (metilnaltrexona o naloxegol) y su coste es menor; además, presenta la ventaja de la vía oral respecto a metilnaltrexona, de administración subcutánea (1,3,6).

En el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) se recomienda la utilización de naloxegol o naldemedina frente a metilnaltrexona debido fundamentalmente al coste del medicamento y a su vía de administración (1).

Por todo lo anterior se puede considerar que NA supone **una modesta mejora terapéutica** en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides pacientes adultos que no hayan respondido a la terapia laxante habitual y sin olvidar las medidas higiénico-dietéticas; tanto en pacientes no oncológicos (no financiado) como en pacientes con cáncer (financiado) (1,6).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Informe de Posicionamiento Terapéutico de naldemedina (Rizmoic®) en estreñimiento inducido por opioides. IPT, 16/2021. [AEMPS. 2021.](#)
- 2- Ficha Técnica de Rizmoic®. [CIMA 2021.](#)
- 3- EPAR Rizmoic®. Naldemedina. [EMA/466/2019.](#)
- 4- Candy B. et al: Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 6. Art. No.: CD006332.](#)
- 5- Algoritmo de tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. [CADIME 2017.](#)
- 6- Naldemedine for treating opioid-induced constipation. [NICE TAG 651. 2020.](#)