



# Tapentadol

**Tapentadol**



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# Tapentadol

INFORME (8)

**2012**

## TAPENTADOL (DCI)



**NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE**

|  |  |
|--|--|
| <b>FECHA DE EVALUACIÓN</b>                 | Junio, 2012  |
| <b>NUEVO PRINCIPIO ACTIVO</b>              |  |
| <b>MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIOS)</b> | Palexia retard® (Grünenthal Pharma S.A.)                       |
| <b>PRESENTACIÓN/ ES</b>                    | Comprimidos liberación prolongada (50, 100, 150, 200 y 250 mg) |
| <b>FECHA AUTORIZACIÓN (PROCEDIMIENTO)</b>  | Diciembre, 2010 (reconocimiento mutuo)                         |
| <b>FECHA COMERCIALIZACIÓN</b>              | Junio, 2011  |
| <b>CONDICIONES DE DISPENSACIÓN</b>         | Receta médica de estupefacientes                               |
| <b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>                   | N02AX. Otros opioides  |

### RESUMEN

- Tapentadol es un analgésico opioide potente autorizado –en comprimidos de liberación prolongada- para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.
- No se dispone de ensayos clínicos aleatorios que comparen directamente tapentadol con otros opioides potentes de referencia como morfina, oxycodona y fentanilo, ni con tramadol.
- Su eficacia analgésica se ha evaluado en ensayos clínicos frente a placebo, en el tratamiento del dolor moderado-grave, en pacientes con osteoartritis, lumbalgia crónica y neuropatía diabética periférica. Algunos de los ensayos, incluyen un grupo de control activo con oxycodona, aunque no realizan comparaciones directas frente a ésta.
- Tapentadol se ha mostrado más eficaz que placebo en la reducción de la intensidad del dolor a los largo del periodo de 12 semanas (-0,7 puntos en una escala de 11; IC 95%: -1,00 a -0,33 y -1,06 a -0,35, p<0,001).
- Su perfil de seguridad es similar al de otros opioides potentes.
- La validez y relevancia clínica de los resultados obtenidos en estos estudios se encuentra limitada por los restrictivos criterios de inclusión y exclusión de los pacientes y por las elevadas tasas de abandonos.
- La información disponible resulta escasa y poco concluyente, no siendo posible valorar el grado de aportación terapéutica –en términos de eficacia y seguridad- de tapentadol en el tratamiento del dolor crónico intenso.

## CALIFICACIONES

---



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



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



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



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



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

## Indicaciones

Tapentadol (TA) en formulación de liberación prolongada (TA-LP), está indicado para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide (1).

## Posología / Administración

La posología debe personalizarse en función de la intensidad del dolor, el tratamiento recibido previamente por el paciente y la capacidad para realizar el seguimiento del mismo. Debe tomarse un comprimido dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas, hasta una dosis diaria máxima de 500 mg. Los comprimidos deben tomarse enteros, sin partarlos ni masticarlos, con una cantidad de líquido suficiente; y pueden tomarse con o sin alimentos (1).

Inicio del tratamiento: En pacientes que no están tomando analgésicos opioides, el tratamiento debe iniciarse con dosis únicas de 50 mg dos veces al día. En pacientes tratados previamente con opioides, debe tenerse en cuenta la naturaleza de dicho tratamiento, el modo de administración y la dosis media diaria; pudiendo requerir dosis iniciales de TA-LP más elevadas (1). La equivalencia de dosis TA:morfina es de 2,5:1 y TA:oxicodona es 5:1 (2).

Ajuste del tratamiento: Tras el inicio, la dosis de TA-LP debe ajustarse en incrementos de 50 mg dos veces al día cada tres días, hasta lograr un control apropiado del dolor (1).

Suspensión del tratamiento: Se aconseja disminuir la dosis gradualmente para evitar la aparición de síntomas de abstinencia (1).

## Mecanismo de acción

TA es un analgésico opioide potente con propiedades agonistas del receptor  $\mu$  y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de noradrenalina (1).

## Farmacocinética

Tras la administración de una dosis única de los comprimidos de TA-LP, la biodisponibilidad de TA es del 32%, debido a que su metabolismo de primer paso es considerable. La concentración máxima se alcanza entre las 3 y las 6 horas y se distribuye ampliamente por el organismo, siendo bajo el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (20%). Aproximadamente el 97% del fármaco original se metaboliza, principalmente por conjugación (70%) y una pequeña fracción (15%) por el citocromo P450 a través de las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Ninguno de los metabolitos tiene actividad analgésica. TA y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente por vía renal (99%), con una semivida de eliminación de 4 horas (1).

## Alternativas terapéuticas

Los opioides potentes o mayores ocupan el tercer escalón de la escala analgésica de la OMS, recomendándose para el dolor moderado-grave o intenso (3,4). La morfina oral constituye el analgésico opioide de primera elección en el dolor oncológico (3-6). Como opciones alternativas cuando no sea posible utilizar la vía oral (vómitos, malabsorción, dificultad de deglución, etc) se recomiendan: los opioides en formulaciones de liberación transdérmica (parches de fentanilo o buprenorfina) cuando los requerimientos de opioides son estables; y, los dispositivos o preparados para administración subcutánea, en caso de que dichos requerimientos no sean estables (4,5).

Los opioides constituyen una opción de segunda o tercera línea en el tratamiento del dolor crónico no oncológico; no existiendo un opioide considerado de primera elección o de referencia frente al resto (7-11). Antes de iniciar un tratamiento crónico con opioides en dolor no oncológico, se aconseja una valoración minuciosa de cada paciente y del posible riesgo de abuso o dependencia (7).

En el inicio del tratamiento con opioides se recomienda la utilización de preparados de liberación rápida, ajustando –aumentando– la dosis progresivamente, en función del efecto analgésico obtenido y los efectos secundarios. Una vez controlado el dolor, el paso a las formulaciones de liberación prolongada puede suponer una pauta más cómoda para el paciente, como tratamiento de mantenimiento en el dolor crónico (7). La dosis diaria (habitualmente dos veces/día) de los preparados de liberación prolongada debe ser equivalente a la dosis utilizada para controlar el dolor con las formulaciones de liberación rápida (7).

En caso de dolor irruptivo o exacerbación puntual del dolor, en pacientes controlados con tratamiento analgésico de mantenimiento, se utilizan también los opioides de liberación rápida (7).

En la neuropatía diabética periférica, se recomienda utilizar tramadol como paso previo a la administración de opioides potentes o mayores (10). El TA pertenece al mismo grupo terapéutico que tramadol; pero mientras que éste último está indicado en el tratamiento del dolor leve-moderado, el TA se considera un opioide potente y está indicado en el dolor crónico intenso, que sólo se puede tratar con adecuadamente con un analgésico opioide, y precisa receta de estupefacientes para su dispensación (12).

## Eficacia

El informe de autorización de TA-LP en el tratamiento del dolor crónico intenso (13), incluye 4 ensayos clínicos doble ciego en fase III, que evalúan su eficacia en pacientes con osteoartritis de rodilla (uno de ellos no publicado) (14), con lumbalgia (15) y con neuropatía diabética (16). Posteriormente se ha publicado un análisis de datos agrupados (17), que utiliza los resultados individuales de los pacientes incluidos en dos de los estudios publicados (14,15) y el no publicado.

La osteoartritis y la lumbalgia se consideran modelos de dolor leve o moderado que deberían ser tratados con AINE o medidas no farmacológicas. Para aceptar estas patologías como modelos de dolor intenso, se requiere asegurar que un número representativo de pacientes sufre dolor intenso ( $\geq 6$  puntos) y no responde a los

analgésicos de primera línea después de un periodo de suficiente duración. Estos requisitos se cumplieron en los estudios analizados en el informe de autorización (13).

No se dispone de ensayos clínicos aleatorios que comparen directamente TA-LP con otros opioides potentes (morfina, fentanilo, oxicodona), ni tampoco con tramadol en neuropatía diabética periférica.

Los estudios en osteoartritis de rodilla (14) y en lumbalgia (15) fueron multicéntricos, aleatorios, controlados frente a placebo y con un grupo de control activo: oxicodona de liberación prolongada (OX-LP). Tras una fase de lavado y ajuste de la dosis (3 semanas) se continuó con un periodo de tratamiento de 12 semanas. Durante dicho periodo, la dosis de TA-LP osciló entre 100-250 mg dos veces al día y la de OX-LP entre 20-50 mg dos veces al día.

Los pacientes incluidos tenían una puntuación media de la intensidad del dolor al inicio del estudio  $\geq 5$  puntos en una escala de calificación de 11 puntos (0 "no dolor" y 10 "peor dolor imaginable") y una historia de 3 o más meses de uso de analgésicos (opioides o no opioides a dosis equivalentes a  $\leq 160$  mg/día de morfina oral). La mayoría de los pacientes ( $\geq 80\%$ ) tenían dolor intenso al inicio del estudio ( $\geq 6$  puntos). Como medicación de rescate solo se permitió paracetamol (dosis  $\leq 1.000$  mg/día, máximo 3 días consecutivos).

El objetivo primario de estos estudios fue la comparación de TA frente a placebo, y a pesar de utilizar OX-LP como comparador activo, ninguno de ellos estaba diseñado para realizar comparaciones directas entre TA-LP y OX-LP.

Como variable principal para la evaluación de la eficacia -en la Unión Europea- se consideró la reducción, respecto al nivel basal, en la intensidad media del dolor usando la escala de 11 puntos, en el total del periodo de mantenimiento.

Como variables secundarias se estudiaron: la proporción de pacientes que lograban una mejoría  $\geq 30\%$  o  $\geq 50\%$  en la intensidad media del dolor -respecto al nivel basal- al finalizar el tratamiento de mantenimiento (semana 12), la mejora de la calidad de vida (cuestionarios SF-36 y EQL-5) y la funcionalidad de los pacientes.

TA-LP resultó superior a placebo en la reducción de la intensidad del dolor a lo largo del periodo de mantenimiento:  $-0,7$  (IC 95%:  $-1,00$  a  $-0,33$   $p < 0,001$ ) (14) y  $-0,7$  (IC 95%:  $-1,06$  a  $-0,35$ ;  $p < 0,001$ ) (15). De igual modo, OX-LP mostró su superioridad frente a placebo:  $-0,3$  (IC 95%:  $-0,67$  a  $-0,0$   $p = 0,049$ ) (14) y  $-0,8$  (IC 95%:  $-1,16$  a  $-0,46$ ;  $p < 0,001$ ) (15). Sin embargo, en el estudio no publicado, ni TA-LP ni OX-LP presentaron diferencias significativas frente a placebo (13).

Estos datos deben interpretarse con precaución debido a que las tasas de abandono en estos estudios fueron muy elevadas y desequilibradas entre los diferentes grupos de tratamiento. Estos hechos limitan la validez interna de los resultados de los estudios (ver tabla).

Los resultados sobre la proporción de pacientes que lograban una mejoría  $\geq 30\%$  o  $\geq 50\%$  en la intensidad media del dolor no son coincidentes. En un estudio se muestran porcentajes de respuesta significativamente mayores con TA-LP que con placebo en ambas variables ( $\geq 30\%$  y  $\geq 50\%$ ) (15), y en otro, sólo en una de ellas ( $\geq 50\%$ ) (14). Los

porcentajes de mejoría con OX-LP, fueron significativamente inferiores a placebo en los dos estudios en los que ésta se incluye como grupo control, debido al mayor porcentaje de abandonos del tratamiento observado en este grupo (14,15).

Los resultados sobre la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes, son variables y poco consistentes entre los diferentes grupos de tratamiento.

El otro estudio, realizado en pacientes con neuropatía diabética periférica (16) comparó la eficacia analgésica de TA-LP en un ensayo clínico a doble ciego frente a placebo. Tras un periodo de lavado de 3 a 14 días, los pacientes se incluyeron en una fase inicial abierta de ajuste de dosis con TA-LP (3 semanas). Los pacientes que obtuvieron una reducción  $\geq 1$  en la escala de 11 puntos de la intensidad del dolor fueron aleatorizados para continuar 12 semanas con TA-LP o placebo. En la fase doble ciego, los pacientes asignados al grupo placebo recibieron TA-LP (de forma ciega) durante 3 días para aliviar los síntomas de abstinencia.

TA-LP mostró ser superior a placebo en la reducción media de la intensidad del dolor: -1,3 (IC 95%, -1,70 a -0,91;  $p < 0,001$ ). En los pacientes tratados con TA-LP después de la fase doble ciego, no se observó cambio en la intensidad media del dolor respecto a la situación basal; sin embargo, los pacientes tratados con placebo experimentaron un incremento de la intensidad del dolor de +1,4 puntos.

Las tasas de abandono en este estudio, también son importantes y pueden limitar la validez de sus resultados (ver tabla).

Se ha publicado un análisis de datos agrupados (17) de los estudios en osteoartritis (uno de ellos no publicado) y en lumbalgia, con dos objetivos: en primer lugar, probar si la tolerabilidad gastrointestinal de TA-LP era superior a OX-LP (con una menor incidencia de estreñimiento); y en segundo, establecer la no inferioridad de la eficacia analgésica de TA-LP frente a OX-LP. Como hipótesis de no inferioridad de OX-LP definen un mantenimiento del 50% del efecto sobre la intensidad media del dolor - respecto al nivel basal-, durante todo el periodo de mantenimiento y a las 12 semanas, asumiendo que OX-LP es superior a placebo.

Los resultados de este análisis muestran una eficacia analgésica de TA-LP (diferencia con placebo: -0,5 IC 95%: -0,73 a -0,34;  $p < 0,001$ ) no inferior a OX-LP (diferencia con placebo: -0,3 IC 95%: -0,52 a -0,14;  $p < 0,001$ ).

Al igual que en los estudios individuales, las tasas de abandonos resultantes son elevadas, lo que origina un desequilibrio entre los grupos e invalida las posibles conclusiones del estudio (ver tabla).

Tabla.- Abandonos del tratamiento por cualquier causa (%) descritos en los estudios

| Referencia estudios | Grupos de tratamiento |         |         |
|---------------------|-----------------------|---------|---------|
|                     | Placebo               | TA-LP   | OX-LP   |
| (14,15)             | 39%-52%               | 43%-48% | 60%-65% |
| (16)                | 32%                   | 32%     | -       |
| (17)                | 40,6%                 | 43,5%   | 61,7%   |

Adicionalmente, los criterios de inclusión y exclusión de los estudios son tan restrictivos, que sólo el 65,3% (14), 61,6% (15) y 52,3% (16) de los pacientes susceptibles de utilizar el tratamiento, quedarían representados en los ensayos. Todo lo cual, puede limitar la validez interna y externa de los resultados obtenidos y la relevancia clínica de sus conclusiones (18).

### Seguridad

Los efectos adversos de TA-LP están relacionados principalmente con su actividad opioide, incluyendo el potencial de dependencia y abuso. Los efectos adversos más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) son: trastornos del sistema gastrointestinal (náuseas, y estreñimiento) y trastornos del sistema nervioso (mareos, somnolencia y cefalea) (1).

Debido a su actividad agonista de los receptores opioides  $\mu$ , TA-LP presenta potencial de abuso y adicción, aspecto que se deberá considerar y valorar cuando exista mayor riesgo de uso incorrecto, abuso, adicción o uso ilícito. La suspensión brusca del tratamiento puede desencadenar en los pacientes un síndrome de abstinencia, por lo que se requiere disminuir la dosis gradualmente, para evitar la aparición de dichos síntomas (1).

La seguridad de TA-LP se ha estudiado en cuatro ensayos clínicos doble ciego de 12 semanas (13-16) y un estudio abierto de seguridad a largo plazo, de 1 año de duración (19).

En todos estos ensayos destaca el alto porcentaje de incidencia de efectos adversos en todos los grupos de tratamiento: TA-LP (70,9%-85,7%), OX-LP (84,8%-90,6%) y placebo (51,8%-61,1%). Lo que se traduce, en un elevado porcentaje de abandonos por efectos adversos; que fue mayor, en los estudios con control activo, con OX-LP (31,7%-42,7%) (14,15), que con TA-LP (16,7-19,2%) (14,15).

En el estudio de datos agrupados (17), se observó una mejor tolerabilidad gastrointestinal de TA-LP frente a OX-LP (43% versus 66%;  $p < 0,001$ ), menor incidencia de estreñimiento con TA-LP que con OX-LP (17% versus 33%;  $p < 0,001$ ), náuseas (21% versus 36%;  $p < 0,001$ ) y vómitos (8,2% versus 21%;  $p < 0,001$ ). Asimismo, los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso, fueron en general menos frecuentes en los pacientes tratados con TA-LP que con OX-LP: mareos (17% versus 21%), dolor de cabeza (15% versus 13%) y somnolencia (12%

versus 17%). La incidencia de prurito, fue también más baja con TA-LP que con OX-LP (5,2% versus 13%).

El estudio de seguridad a largo plazo comprobó que, tanto la incidencia de efectos adversos, como las diferencias entre TA-LP y OX-LP, se mantenían a lo largo de los 12 meses del estudio (19).

En cualquier caso, todos estos resultados deben interpretarse también con cautela, debido a las limitaciones comentadas en el apartado de eficacia.

### **Precauciones / Contraindicaciones / Uso en situaciones especiales**

Debido a su actividad agonista de los receptores opioides  $\mu$ , el TA-LP está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria importante, con asma bronquial aguda o grave o con hipercapnia (1).

También está contraindicado en pacientes que tienen o en los que se sospecha un íleo paralítico y en aquéllos con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o psicotrópicos (1).

TA-LP no debe utilizarse en pacientes con presión intracraneal elevada, traumatismo craneal, alteración de la consciencia o coma; ya que los agonistas de los receptores opioides  $\mu$  pueden ocultar la evolución clínica de pacientes con daños cerebrales (1).

No se recomienda su uso en insuficiencia renal o hepática grave; y en insuficiencia hepática moderada, debe utilizarse con precaución y puede ser necesario ajustar la dosis. También debe utilizarse con precaución en enfermedades pancreáticas o del tracto biliar, en depresión respiratoria y en pacientes con antecedentes o riesgo de convulsiones. No se precisan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve, ni en insuficiencia renal leve-moderada (1).

Debe hacerse un estrecho seguimiento de los pacientes tratados con TA-LP, que presenten potencial de abuso o adicción o síndrome de dependencia (1).

TA-LP puede disminuir la capacidad mental y/o física para realizar tareas potencialmente peligrosas, por lo que se debe advertir a los pacientes que no conduzcan, ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales; o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no se encuentra afectada (1).

No se recomienda el uso de TA-LP durante o inmediatamente antes del parto, durante la lactancia, ni en menores de 18 años (1). Durante el embarazo, sólo debe utilizarse si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto (categoría C) (1,2). No se requiere ajuste de dosis en mayores de 65 años, si bien en estos pacientes debe valorarse una posible disfunción renal y/o hepática (1).

### **Interacciones**

Debe evitarse el uso de TA-LP en pacientes tratados con IMAO o que hayan tomado IMAO en los 14 días anteriores. Benzodicepinas, barbitúricos, antipsicóticos y opioides, pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria en pacientes tratados con TA-LP; y los depresores del SNC, pueden aumentar su efecto sedante y disminuir

la atención, por lo que se debe considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes. La administración concomitante de TA-LP con ISRS puede desencadenar un síndrome serotoninérgico (1).

Aunque no existen datos clínicos, el efecto analgésico de TA-LP puede verse reducido por agonistas/antagonistas mixtos de los receptores opioides o agonistas parciales de los receptores opioides  $\mu$  (1).

En pacientes tratados con TA-LP, debe tenerse precaución si se inicia o se suspende la administración de inductores enzimáticos potentes, ya que podría producirse – respectivamente- una disminución de la eficacia o un mayor riesgo de efectos adversos (1).

### Coste tratamiento/día comparativo

| Principio Activo | Coste diario en euros |
|------------------|-----------------------|
| Tapentadol       | 5,73                  |
| Oxicodona        | 4,00                  |
| Morfina          | 1,44                  |

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

### Análisis comparativo

Fármaco/s de referencia: Opioides potentes o mayores (morfina, oxicodona, fentanilo)

**1. Eficacia y seguridad:** No se dispone de ensayos clínicos aleatorios que comparen directamente TA-LP con otros opioides potentes (morfina, fentanilo, oxicodona), ni tampoco con tramadol en neuropatía diabética periférica.

Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios son muy restrictivos, siendo muy bajo el porcentaje de pacientes incluidos. Las tasas de abandonos por cualquier causa -incluidos los efectos adversos-, son también muy elevadas. Todo ello, limita la validez interna y externa de los estudios y no permite extraer información suficiente ni concluyente, sobre el grado de aportación terapéutica de TA-LP, en términos de eficacia y seguridad.

### 2. Pauta: INFERIOR

TA-LP se administra dos veces al día, al igual que otros opioides potentes de liberación prolongada. Sin embargo, la ausencia de comercialización, en España, de TA en formulaciones de liberación rápida, puede dificultar el ajuste posológico inicial y el tratamiento del dolor irruptivo.

### 3. Coste: SUPERIOR

El coste tratamiento día de TA-LP es superior al resto de opioides disponibles en formulaciones de liberación prolongada: morfina, oxicodona.

## Lugar en terapéutica

La eficacia analgésica y la seguridad de TA-LP se han evaluado en varios ensayos clínicos frente a placebo, en el tratamiento del dolor moderado-grave en pacientes con osteoartritis, lumbalgia crónica y neuropatía diabética periférica. Aunque algunos de estos ensayos incluyen OX-LP como control activo, no realizan comparaciones directas frente a ésta. TA-LP se ha mostrado más eficaz que placebo en la reducción de la intensidad del dolor.

Según los resultados de los ensayos, el TA-LP presenta un perfil de seguridad similar al de otros opioides potentes. En el análisis de datos agrupados, se concluye que TA-LP presenta menos efectos gastrointestinales que OX-LP. Y en el estudio a largo plazo, se observó que los resultados de seguridad se mantenían a lo largo del estudio.

La duración de los ensayos clínicos (12 semanas) es muy corta si se tiene en cuenta que el TA-LP ha sido autorizado para el tratamiento del dolor crónico. Los restrictivos criterios de inclusión y exclusión, y las elevadas tasas de abandonos en todos los grupos de tratamiento, limitan la validez interna y externa de sus resultados y la relevancia clínica de los mismos.

No se dispone de ensayos clínicos aleatorios que comparen directamente TA-LP con otros opioides potentes de referencia (morfina, oxicodona, fentanilo), ni con tramadol en neuropatía periférica. Por tanto, no es posible extraer información suficiente y concluyente sobre el grado de aportación terapéutica de TA-LP -en términos de eficacia y seguridad-, en el tratamiento del dolor crónico intenso.

Adicionalmente, cabe señalar que la ausencia de TA en formulaciones de liberación rápida puede dificultar el ajuste de dosis al inicio del tratamiento; y que, su coste es superior al de otros opioides potentes de liberación prolongada como morfina y oxicodona.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Ficha técnica de Palexia retard<sup>®</sup>. Laboratorio Grünenthal Pharma, SA. [acceso 21 de noviembre de 2011]. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=73244&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- 2.- Torres LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. Rev Soc Esp Dolor 2011; 18(5): 283-90.
- 3.- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08. [acceso 13 de febrero de 2012]. Disponible en URL: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_428\\_Paliativos\\_Osteba\\_resum.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_resum.pdf)
- 4.- NICE clinical guideline 140. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Issue date: May 2012. [acceso 13 de febrero de 2012]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13745/59285/59285.pdf>
- 5.- Guerra de Hoyos JA, coordinador. Uso seguro de opioides en pacientes en situación terminal: guía de práctica clínica. Sevilla: Consejería de Salud; 2010. Disponible en URL: [http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/guia\\_opioides/00\\_presentacion.pdf](http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/guia_opioides/00_presentacion.pdf)
- 6.- SIGN. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline (106). Edinburgh. 2008. [acceso 13 de febrero de 2012]. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf>
- 7.- Bajwa ZH et al. Overview of the treatment of chronic pain. UptoDate 2011; 19.2 (junio). [acceso 21 de noviembre de 2011]. Disponible en URL: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-pain?source=search\\_result&search=Overview+of+the+treatment+of+chronic+pain&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-pain?source=search_result&search=Overview+of+the+treatment+of+chronic+pain&selectedTitle=1%7E150)
- 8.- NICE clinical guideline 88. Low back pain. Early management of persistent non-specific low back pain. Issue date: May 2009. [acceso 21 de noviembre de 2011]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11887/44343/44343.pdf>
- 9.- NICE clinical guideline 59. Osteoarthritis. The care and management of osteoarthritis in adults. Issue date: February 2008. [acceso 21 de noviembre de 2011]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11926/39557/39557.pdf>
- 10.- NICE clinical guideline 96. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Issue date: March 2010. [acceso 21 de noviembre de 2011]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11926/39557/39557.pdf>

- 11.- Whittle SL et al. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD003113. DOI: 10.1002/14651858.CD003113.pub3.
- 12.- Ficha técnica de Adolonta retard®. Laboratorio Grünenthal Pharma, SA. [acceso 21 de noviembre de 2011]. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61784&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- 13.- Decentralised Procedure. Public Assessment Report: Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged- release tablets. BfArM DE/H/2020-2021/004-008DC. [acceso 21 de noviembre de 2011]. Disponible en URL: [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5\\_de20200408palexia.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5_de20200408palexia.pdf)
- 14.- Afilalo M et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig 2010; 30(8): 489-505.
- 15.- Buynak R et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(11): 1787-804. Erratum in: Expert Opin Pharmacother 2010; 11(16): 2773.
- 16.- Schwartz S et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011; 27(1): 151-62.
- 17.- Lange B et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther 2010; 27(6): 381-99. Epub 2010 Jun 11. Erratum in: Adv Ther 2010; 27(12): 981.
- 18.- Tapentadol Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (September). [acceso 21 de noviembre de 2011]. Disponible en URL: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Nucynta\\_September-30-2011.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nucynta_September-30-2011.pdf)
- 19.- Wild JE et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. Pain Pract 2010; 10(5): 416-27.

Nota.

- Este informe ha sido realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco; y revisado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del Servicio Andaluz de Salud.
- 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.

## Anexo 1.

INFORME DE TAPENTADOL: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)                            | Tipo de estudio y<br>objetivo   | Población estudiada<br>(criterios de inclusión y<br>exclusión)   | Pauta de<br>tratamiento   | Variables de<br>medida<br>(endpoint)   | Resultados<br>(tamaño / valores p /<br>intervalos de<br>confianza)   | Comentarios  | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad)<br>(*)  |
|--|---|--|---|--|--|--|--|
| Afilalo M et al.<br>Clin Drug Invest<br>2010; 30(8):<br>489-505. | <p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, TA-LP frente a placebo y control activo: OX-LP</p> <p><u>Objetivo</u><br/>Evaluar la eficacia y seguridad de TA-LP frente a placebo para el control de dolor crónico moderado a intenso, relacionado con osteoartritis de rodilla.</p> <p><u>Duración</u><br/>Tres semanas de ajuste dosis y 12 semanas de mantenimiento.</p> | <p>N = 1.030 pacientes<br/>- TA-LP: n= 346<br/>- OX-LP: n= 345<br/>- Placebo: n= 339</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u><br/>Pacientes <math>\geq</math> 40 años con diagnóstico de osteoartritis de rodilla con una puntuación <math>\geq</math>5 sobre una escala de 11 puntos, y que están en tratamiento con analgésicos (no opioides y opioides a dosis equivalentes a <math>\leq</math> 160 mg de morfina oral/día) durante más de tres meses sin resultado satisfactorios.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u><br/>Pacientes que presentan algún cuadro clínico o psiquiátrico no controlado o que van a ser objeto de un procedimiento doloroso. Historia de abuso de sustancias, epilepsia, ataques isquémicos, VIH, cáncer en los dos años</p> | <p><u>Periodo de mantenimiento</u><br/>(12 sem):<br/>TA-LP: 100-250 mg/ 2 veces al día (media: 350 mg/día)<br/>OX-LP: 20-50 mg/ 2 veces al día (media: 70 mg/día)</p> <p>Se permitió utilizar paracetamol como medicación de rescate (<math>\leq</math>1.000 mg/día; máximo 3 días consecutivos).</p> | <p><u>Variable principal:</u><br/>. En la Unión Europea: Cambio respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor durante el periodo de mantenimiento frente a placebo<br/>. En EEUU: Cambio respecto al nivel basal en la intensidad del dolor a las 12 semanas de tratamiento frente a placebo.</p> <p><u>Variables secundarias:</u><br/>Porcentaje de pacientes que logran una mejoría, del 30% y del 50% en la intensidad del dolor media</p> | <p><u>Variable principal:</u><br/>Diferencia media frente a placebo:<br/>TA-LP: -0,7 (IC 95%: -1,00, -0,33)<br/>OX-LP: -0,3 (IC 95%: -0,67, -0,00)</p> <p><u>Variables secundarias:</u><br/>. Mejoría del 30%<br/>TA-LP: 43% (p=0,058 vs placebo)<br/>OX-LP: 24,9% (p=0,002 vs placebo)<br/>Placebo: 35,9%<br/>. Mejoría del 50%</p> | <p><i>¿Es adecuado el comparador?</i><br/>Relativamente, porque aunque se incluye un grupo de control activo (OX-LP), el objetivo es la comparación con placebo.</p> <p><i>¿Es adecuada la variable de medida? Si.</i><br/>Hubiese sido deseable tener los valores absolutos de la intensidad de dolor o el cambio respecto a nivel basal de cada fármaco, no solo la diferencia respecto a placebo.</p> <p><i>¿Son adecuados los criterios de</i></p> | <p><b>Total: 4 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1<br/>Doble Ciego: 1<br/>Pérdidas: 1<br/>Aleatorización apropiada: 1<br/>Ciego apropiado: 0</p> |

|  |  |  |   |  |  |
|--|--|--|---|--|--|
|  | <p>previos, hepatitis crónica B o C, hipertensión no controlada, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes. Presencia de condiciones que pueden favorecer el dolor osteoartrítico (deformidades anatómicas, fibromialgia, infecciones o enfermedades autoinmunes que afecten a la rodilla). Uso concomitante de analgésicos (excepto paracetamol). Prohibido el uso de neurolepticos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, IRSN e IMAO durante el estudio y 14 días antes del reclutamiento y corticoides durante el estudio y entre las 4 semanas y los 6 meses previos, dependiendo de la vía de administración</p> | <p>respecto al nivel basal a la semana 12. Cambio respecto al nivel basal en la escala global WOMAC (Cuestionario sobre osteoartritis). Cambio respecto al nivel basal en la escala PGIC (escala que valora el cambio percibido en el estado general del paciente) Cambio respecto al nivel basal en la escala EuroQol-5 Dimension y en el SF-36 (escalas que valoran resultados en salud y el bienestar social, físico y mental del paciente).</p> <p><u>Variable de seguridad:</u><br/>Efectos adversos que se identifican</p> | <p>TA-LP: 32% (p=0,027 vs placebo)<br/>OX-LP: 17,3% (p=0,023 vs placebo)<br/>Placebo: 24,3%</p> <p>. WOMAC<br/>TA-LP vs placebo: -0,21 (-0,357, -0,065)<br/>OX-LP vs placebo: -0,18 (-0,343, -0,010)</p> <p>. PGIC<br/><i>Mucho mejor</i><br/>TA-LP: 20,2%<br/>OX-LP: 13,5 %<br/>Placebo: 8,4 %<br/><i>Ningún cambio</i><br/>TA-LP: 12,8 %<br/>OX-LP: 9,5 %<br/>Placebo: 24,2 %</p> <p><u>Variable principal de seguridad:</u><br/>. Abandonos de</p> | <p><i>inclusión y/o exclusión de los pacientes? Si.</i></p> <p><i>¿Los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? No, porque la elevada tasa de abandonos (48,7%) limita su aplicabilidad.</i></p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones encontrados:</i><br/>- Aunque la calidad del diseño es alta (4 puntos JADAD), el tiempo de duración es muy corto, tratándose de dolor crónico.<br/>- La relevancia clínica de una diferencia de TA-LP frente placebo entre 1 y 0,33 en una escala de 11 puntos, es limitada.</p> |  |
|--|--|--|---|--|--|

|  |  |  |  |   |   |  |  |
|--|--|--|--|---|---|--|--|
|  |  |  |  | desde el inicio del estudio hasta tres días después de finalización de la medicación. | <p>tratamiento por EA</p> <p>TA-LP: 19,2%<br/>(66/344)</p> <p>OX-LP: 42,7%<br/>(146/342)</p> <p>Placebo: 6,5%<br/>(22/337)</p> <p>. EA más comunes</p> <p><i>Estreñimiento:</i></p> <p>TA-LP: 18,9%<br/>(65/344)</p> <p>OX-LP: 36,8%<br/>(126/342)</p> <p>p&lt;0,001</p> <p><i>Náuseas y/o vómitos</i></p> <p>TA-LP: 22,7%<br/>(78/344)</p> <p>OX-LP: 40,6%<br/>(139/342)</p> <p>p&lt;0,001</p> |  |  |
|--|--|--|--|---|---|--|--|

| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)  | Tipo de estudio y<br>objetivo   | Población estudiada<br>(criterios de inclusión y<br>exclusión)  | Pauta de<br>tratamiento   | Variables de<br>medida<br>(endpoint)  | Resultados<br>(tamaño / valores p /<br>intervalos de<br>confianza)   | Comentarios  | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad<br>(*))  |
|--|---|---|---|---|--|--|--|
| <p>Buynak M et al. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(11): 1787-804.</p> <p>[Erratum: Expert Opin Pharmacother 2010; 11(16): 2773].</p> | <p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorio, doble ciego de TA-LP frente a placebo y control activo: OX-LP.</p> <p><u>Objetivo</u><br/>Evaluar la eficacia y seguridad de TA-LP en el control de la lumbalgia crónica moderada o grave</p> <p><u>Duración</u><br/>Tres semanas de ajuste dosis y 12 semanas de mantenimiento.</p> | <p>N = 981 pacientes<br/>- TA-LP: n=321<br/>- OX-LP: n=334<br/>- Placebo: n=326</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u><br/>Pacientes <math>\geq</math> 18 años con diagnóstico de lumbalgia con una intensidad de dolor <math>\geq</math>5 (sobre una escala de de 11 puntos) y en tratamiento con analgésicos (no opioides u opioides a dosis equivalentes a <math>\leq</math> 160 mg de morfina oral/día) durante más de tres meses sin resultado satisfactorios.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u><br/>Pacientes que presentan algún cuadro clínico o psiquiátrico no controlado o que van a ser objeto de un procedimiento doloroso. Historia de abuso de sustancias, epilepsia, ataques isquémicos, VIH, cáncer en los dos años previos, hepatitis crónica B o C, hipertensión no</p> | <p><u>Periodo de mantenimiento</u><br/>(12 sem):<br/>TA-LP: 100-250 mg/ 2 veces al día (media: 350 mg/día)<br/>OX-LP: 20-50 mg/ 2 veces al día (media: 70 mg/día)</p> <p>Se permitió utilizar paracetamol como medicación de rescate (<math>\leq</math>1.000 mg; mg/día; máximo 3 días consecutivos).</p> | <p><u>Variable principal:</u><br/>En la Unión Europea: Cambio respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor durante el periodo de mantenimiento (12 sem) vs placebo<br/>En EEUU: Cambio respecto al nivel basal en la intensidad del dolor a las 12 semanas de tratamiento frente a placebo.</p> <p><u>Variables secundarias:</u><br/>Porcentaje de pacientes que logran una mejoría, del 30% y del 50% en la intensidad del dolor media respecto al nivel</p> | <p><u>Variable principal:</u><br/>Diferencia media respecto a placebo:<br/>TA-LP: -0,7(IC 95%: -1,06, -0,35; p&lt;0,001)<br/>OX-LP: -0,8 (IC 95%: -1,16, -0,46, p&lt;0,001)</p> <p>Cambio en el periodo de mantenimiento respecto al valor basal:<br/>TA-LP: -2,8<br/>OX-LP: -2,9<br/>Placebo: -2,1</p> <p><u>Variables secundarias:</u><br/>. Mejoría del 30%<br/>TA-LP: 39,7% (p&lt;0,001 vs placebo)<br/>OX-LP: 30,4% (p=0,365 vs placebo)<br/>Placebo: 27,1%<br/>. Mejoría del 50%<br/>TA-LP: 27% (p=0,016 vs placebo)</p> | <p><i>¿Esdecuado el comparador?</i><br/>Relativamente, porque aunque se incluye un grupo de control activo (OX-LP), el objetivo es la comparación con placebo.</p> <p><i>¿Es adecuada la variable de medida? Si</i></p> <p><i>¿Son adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Si.</i></p> <p><i>¿Los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</i><br/>No, porque la elevada tasa de abandonos (53%) limita su</p> | <p><b>Total: 4 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1<br/>Doble Ciego: 1<br/>Pérdidas: 1<br/>Aleatorización apropiada: 1<br/>Ciego apropiado: 0</p> |

|  |  |  |   |   |   |  |
|--|--|--|---|---|---|--|
|  |  | <p>controlada, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes, Presencia de condiciones que pueden favorecer el dolor de espalda (deformidades anatómicas, fibromialgia, infecciones o enfermedades autoinmunes que afecten a la rodilla).<br/>         Uso concomitante de analgésicos (excepto paracetamol). Prohibido el uso de neurolepticos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, IRSN e IMAO durante el estudio y 14 días antes del reclutamiento y corticoides durante el estudio y entre las 4 semanas y los 6 meses previos, dependiendo de la vía de administración.</p> | <p>basal a la semana 12.<br/>         Cambio respecto al nivel basal en la escala BPI (Cuestionario sobre intensidad del dolor e influencia en la funcionalidad del paciente).<br/>         Cambio respecto al nivel basal en la escala PGIC (escala que valora el cambio percibido en el estado general del paciente)<br/>         Cambio respecto al nivel basal en la escala EuroQol-5 Dimension y en el SF-36 (escalas que valoran resultados en salud y el bienestar social, físico y mental del paciente).</p> <p><u>Variable de seguridad:</u><br/>         Efectos adversos</p> | <p>OX-LP: 23,3%<br/>         (p=0,174 vs placebo)<br/>         Placebo: 18,9%<br/>         . PGIC<br/> <i>Mucho mejor</i><br/>         TA-LP: 55,5%<br/>         OX-LP: 60%<br/>         Placebo: 32,7%</p> <p><u>Seguridad:</u><br/>         . Abandonos de tratamiento por EA</p> | <p>aplicabilidad.</p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones encontrados:</i><br/>         - Aunque la calidad del diseño es alta (4 puntos JADAD), el tiempo de duración es muy corto, tratándose de dolor crónico.<br/>         - La relevancia clínica de una diferencia de TA-LP frente a placebo entre 1,06 y 0,35 en una escala de 11 puntos, es limitada.</p> |  |
|--|--|--|---|---|---|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | que se identifican, así como grado de estreñimiento y síntomas de abstinencia. | <p>TA-LP: 16,7% (53/318)<br/> OX-LP: 31,7% (104/328)<br/> Placebo: 4,4% (14/319)</p> <p>. EA más comunes<br/> <i>Náuseas:</i><br/> TA-LP: 20,1% (64/318)<br/> OX-LP: 34,5% (113/328)<br/> Placebo: 9,1%(29/319)<br/> <i>Estreñimiento:</i><br/> TA-LP: 13,8% (44/318)<br/> OX-LP: 26,8% (88/328)<br/> Placebo: 5% (16/319)<br/> <i>Dolor de cabeza:</i><br/> TA-LP: 19,8% (63/318)<br/> OX-LP: 16,8% (55/328)<br/> Placebo: 13,8% (44/319)</p> |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

| Referencia<br>(Autor,<br>publicación)                            | Tipo de estudio y<br>objetivo   | Población estudiada<br>(criterios de inclusión y<br>exclusión)  | Pauta de<br>tratamiento   | Variables de<br>medida<br>(endpoint)  | Resultados<br>(tamaño / valores p /<br>intervalos de<br>confianza)   | Comentarios  | Calidad del<br>estudio<br>(escala Jadad)<br>(*)  |
|--|---|---|---|---|--|--|--|
| Schwartz S et al.<br>Curr Med Res<br>Opin 2011;<br>27(1):151-62. | <p>Ensayo clínico,<br/>multicéntrico,<br/>aleatorio, doble ciego<br/>de TA-LP frente a<br/>placebo.</p> <p><u>Objetivo</u><br/>Evaluar la eficacia y<br/>seguridad de TA-LP<br/>frente a placebo en<br/>pacientes con dolor<br/>crónico moderado a<br/>grave relacionado con<br/>neuropatía diabética<br/>periférica (NDP).</p> <p><u>Duración</u><br/>Tres semanas de<br/>ajuste dosis y 12<br/>semanas de<br/>mantenimiento</p> | <p>N= 395 pacientes<br/>- TA-LP: n=199<br/>- Placebo: n=196</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u><br/>Pacientes <math>\geq 18</math> años con<br/>diabetes tipo 1 o 2 y dolor por<br/>NDP durante al menos 6<br/>meses que cumplieran los<br/>siguientes criterios:<br/>HbA1c <math>\leq 11\%</math> en los últimos 3<br/>meses; tratamiento con<br/>analgésicos durante más de<br/>tres meses sin resultado<br/>satisfactorios (no opioides y<br/>opioides a dosis equivalentes<br/>a <math>\leq 160</math> mg/día de morfina<br/>oral); intensidad de dolor<br/>media <math>\geq 5</math> sobre una escala<br/>de puntuación de 11 puntos<br/>al inicio de la fase abierta,<br/>mejoría de al menos 1 punto<br/>en la intensidad media del<br/>dolor durante la fase de<br/>ajuste de dosis.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u><br/>Pacientes que habían<br/>participado en otros ensayos<br/>o tenían historia de: abuso de</p> | <p>Periodo de<br/><u>mantenimiento</u><br/>(12 sem):<br/>- TA-LP: 100-<br/>250 mg/ 2<br/>veces al día<br/>- Placebo</p> <p>Se permitió<br/>utilizar<br/>paracetamol<br/>(<math>\leq 2.000</math> mg)<br/>como<br/>medicación de<br/>rescate durante<br/>la fase de<br/>ajuste de dosis.<br/>También se<br/>permitió los<br/>primeros 4 días<br/>TA-LP 25 mg/2<br/>veces día, y<br/>después una<br/>dosis única de<br/>25 mg</p> | <p><u>Variable principal:</u><br/>Cambio respecto<br/>al nivel basal en<br/>la intensidad<br/>media del dolor<br/>durante la última<br/>semana del<br/>periodo de<br/>mantenimiento.</p> <p><u>Variables<br/>secundarias:</u><br/>Porcentaje de<br/>pacientes que<br/>logran una<br/>mejoría, del 30%<br/>y del 50% en la<br/>intensidad del<br/>dolor media<br/>respecto al nivel<br/>basal en la<br/>semana 12.<br/>Cambio respecto<br/>al nivel basal en<br/>la escala PGIC<br/>(escala que valora</p> | <p><u>Variable principal:</u><br/>Diferencia media<br/>frente a placebo:<br/>-1,3 (IC 95%: -1,7, -<br/>0,92), <math>p &lt; 0.001</math> frente a<br/>placebo.</p> <p>Cambio en el periodo<br/>de mantenimiento<br/>respecto al valor<br/>basal:<br/>TA-LP: 0,0<br/>Placebo: +1,4</p> <p><u>Variables secundarias:</u><br/>. Mejoría del 30%<br/>TA-LP: 53,6%<br/>Placebo: 42,2%<br/><math>p = 0,017</math><br/>. Mejoría del 50%<br/>TA-LP: 37,8%<br/>Placebo: 27,6%<br/><math>p = 0,028</math><br/>. PGIC<br/><i>Mucho mejor</i><br/>TA-LP: 64,4%<br/>Placebo: 38,4 %<br/><math>p &lt; 0.001</math></p> | <p><i>¿Es adecuado el<br/>comparador? No.<br/>Debería<br/>compararse frente<br/>al tratamiento de<br/>referencia.</i></p> <p><i>¿Es adecuada la<br/>variable de<br/>medida? Si</i></p> <p><i>¿Son adecuados<br/>los criterios de<br/>inclusión y/o<br/>exclusión de los<br/>pacientes?<br/>En principio sí,<br/>pero son tan<br/>estrictos que<br/>hacen que el 48%<br/>de los pacientes<br/>seleccionados<br/>inicialmente no<br/>pudieran incluirse<br/>en el ensayo.</i></p> <p><i>¿Los resultados<br/>pueden ser<br/>aplicados<br/>directamente a la</i></p> | <p><b>Total: 5 puntos</b></p> <p>Aleatorización: 1<br/>Doble Ciego: 1<br/>Pérdidas: 1<br/>Aleatorización<br/>apropiada: 1<br/>Ciego<br/>apropiado: 1</p> |

|  |  |   |  |   |   |  |  |
|--|--|---|--|---|---|--|--|
|  |  | <p>alcohol y/o fármacos, condiciones distintas de NDP que pudieran condicionar la autoevaluación del dolor (ej, fibromialgia, artritis reumatoide), trastornos pulmonares, endocrinos o psiquiátricos, insuficiencia hepática moderada-grave o insuficiencia renal grave, convulsiones, epilepsia, daño cerebral traumático, infarto, ataques isquémicos, neoplasia cerebral, cáncer en los dos años previos (excepto carcinoma de células basales tratados con éxito), úlceras diabéticas extensas, amputación o articulaciones de Charcot. Prohibido el uso de neurolépticos, IMAO, IRSN, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, durante el estudio y 14 días antes del reclutamiento. Prohibida toda medicación analgésica (excepto paracetamol).</p> |  | <p>el cambio percibido en el estado general del paciente</p> <p><u>Variable de seguridad:</u><br/>Efectos adversos que se identifican desde el inicio del estudio hasta tres días después de finalización de la medicación.</p> | <p><u>Incidencia EA:</u><br/>. Abandonos de tratamiento por EA<br/>TA-LP: 11,2% (22/196)<br/>Placebo: 5,7% (11/193)<br/>. EA más comunes con TA-LP fueron: náuseas (13,8% vs 6,2%), ansiedad (9,2% vs 4,1%), diarrea (8,2% vs 4,1%) y mareos (7,7% vs 1,6%)</p> | <p><i>práctica clínica?</i><br/>No, porque la elevada tasa de abandonos (32%) limita su aplicabilidad.</p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones encontrados:</i><br/>- Aunque la calidad del diseño es alta (5 puntos JADAD), el tiempo de duración es muy corto, tratándose de dolor crónico.<br/>- La relevancia clínica de una diferencia de TA-LP frente a placebo entre 1,70 y 0,92 en una escala de 11 puntos, es limitada.</p> |  |
|--|--|---|--|---|---|--|--|

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

TA-LP: Tapentadol de liberación prolongada; OX-LC: Oxidona de liberación prolongada; IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa; IRSN: Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina; WOMAC: Cuestionario sobre la preocupación del dolor, la discapacidad y el compromiso articular. PGIC (Patient's global impression of change): Impresión global de cambio del paciente; EA: Efectos adversos.

