

NALOXEGOL

Rubio Pulido O, Muñoz Carreras MI

Servicio de Farmacia de AP. Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan

Como la Agencia Española de Medicamentos recoge en el Informe de Posicionamiento Terapéutico, naloxegol es un antagonista de los receptores opioides periféricos del tracto gastrointestinal que reduce el estreñimiento causado por los fármacos opioides sin influir en su efecto analgésico a nivel central. Se trata de un derivado PEGilado de naloxona que disminuye la permeabilidad pasiva y aumentar el flujo de salida de naloxegol a través de la barrera hematoencefálica permitiéndole actuar a nivel periférico. Actualmente tiene financiación restringida para una indicación: el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos oncológicos con una respuesta inadecuada a los laxantes.

INDICACIONES

Naloxegol está indicado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes¹

Si bien, ha sido financiado con condiciones de visado de inspección únicamente en pacientes oncológicos.

POSOLOGÍA

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película en dosis de 12,5 mg y 25 mg.

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día. Se aconseja tomarlo por la mañana (para evitar deposiciones durante la noche) y con el estómago vacío al menos 30 minutos antes o 2 horas después de la primera comida del día.

Cuando se inicia el tratamiento con naloxegol se recomienda que el paciente suspenda todos los tratamientos laxantes de mantenimiento que esté utilizando en ese momento hasta que se determine su efecto clínico.

Tanto en el caso de insuficiencia renal de moderada a grave como en pacientes en tratamiento con inhibidores moderados del CYP3A4 (como diltiazem o verapamilo) y pacientes con enfermedad cardiovascular la dosis inicial recomendada es de 12,5 mg que puede aumentarse a 25 mg si el paciente tolera bien la dosis de 12,5 mg.

Cabe destacar que no requiere ajuste de dosis en pacientes con dolor oncológico pero debe prescribirse con precaución en este tipo de pacientes por la experiencia clínica limitada¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Se trata de un derivado PEGilado de naloxona que actúa como antagonista del receptor opioide μ periférico, sobre todo en el sistema gastrointestinal, interviniendo sobre las causas subyacentes del EIO (reducción de la motilidad gastrointestinal, hipertonicidad y aumento de la absorción de líquido), debidas al tratamiento prolongado con opioides. La pegilación reduce el acceso de naloxegol al SNC al disminuir la permeabilidad pasiva y aumentar el flujo de salida a través de la barrera hematoencefálica.

Como consecuencia, la penetración de naloxegol en el sistema nervioso central es mínima y por tanto no interfiere en los efectos analgésicos de los fármacos opioides^{1,2,3}.

EFICACIA

Se estudió en dos ensayos pivotaes fase III, multicéntricos, doble ciego, de 12 semanas de duración (Kodiac 4 y Kodiac 5; ambos publicados en un único artículo) con dos dosis de naloxegol (12,5 mg y 25 mg), frente a placebo. Se incluyeron 1337 pacientes con dolor no oncológico y con EIO. Los principales criterios de exclusión fueron: pacientes con dolor oncológico, con alteraciones en la barrera hematoencefálica y/o con enfermedad cardiovascular.

La duración del periodo de tratamiento de los estudios fue de 12 semanas, con una visita de seguimiento a las 2 semanas después de la última dosis del medicamento^{3,4}.

La variable principal de eficacia fue la respuesta al tratamiento definida como tres o más evacuaciones espontáneas por semana y el incremento de una evacuación espontánea semanal sobre la situación basal en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento y 3 de las 4 últimas semanas. Se consideró como una diferencia clínicamente relevante el 10% en la tasa de respondedores.

El análisis por intención de tratar de los resultados obtenidos muestra que:

- En el Estudio Kodiak 4 se obtuvo una tasa de respondedores del 40,8% (p=0,015) y 44,4% (p=0,001) mostrando diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.
- En el Estudio Kodiak 5 se obtuvo una respuesta estadísticamente significativa únicamente para la dosis de 25 mg (p=0,021), con una tasa de respuesta del 39,7%.

TABLA 1. Incidencia (%) de efectos adversos⁴

	KODIAC-4			KODIAC-5		
	Placebo	Naloxegol 12,5 mg	Naloxegol 25 mg	Placebo	Naloxegol 12,5 mg	Naloxegol 25 mg
<i>Algún efecto adverso</i>	46,9	49,3	61,2	58,9	59,6	69
<i>Evento adverso serio</i>	5,2	5,2	3,6	5,2	6,1	3,4
<i>Dolor abdominal</i>	3,3	8,5	12,6	7,8	10,9	19
<i>Diarrea</i>	4,2	3,3	9,3	4,3	7,8	9,1
<i>Nauseas</i>	4,7	7,1	7,5	4,3	6,1	8,6

Algunas de las variables secundarias estudiadas fueron:

- el tiempo hasta la primera evacuación después de la primera dosis sin el uso de laxantes de rescate en las 24 horas previas que resultó ser más corto en ambos estudios para la dosis de 25 mg (5,9 h y 12 h en ambos estudios respectivamente) frente a placebo (35,8 h y 37,2 h).
- la respuesta al medicamento en el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a los laxantes (RIL), el 54% de los pacientes la presentaba. Esta variable resultó ser estadísticamente significativa para ambas dosis, en el estudio Kodiak 4, con una

tasa de respondedores de 42,6% y 48,7% frente a placebo. Y solo estadísticamente significativa, en el estudio Kodiak 5 para la dosis de 25 mg (46,8% respondedores)^{3,4,5}.

La eficacia de naloxegol en pacientes con EIO y dolor oncológico se comenzó a estudiar en el ensayo Kodiak-06 pero no se han podido extraer resultados debido a que concluyó antes de tiempo debido al pequeño número de pacientes reclutados^{3,6}.

SEGURIDAD

La seguridad y tolerabilidad de naloxegol se evaluó principalmente en cuatro estudios fase III uno de ellos abierto de 52 semanas de duración frente al tratamiento habitual (Kodiak-08) y los otros de 12 semanas (Kodiak-04, Kodiak-05 y Kodiak-07) controlados con placebo⁷.

La administración de 25 mg de naloxegol durante 52 semanas demostró ser segura y bien tolerada y preservó actividad analgésica de los opioides en pacientes con EIO y dolor no oncológico⁷.

Su penetración en el SNC es mínima, pero no se puede descartar la aparición de síndrome de abstinencia a opioides³.

No se recomienda utilizarlo en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en embarazo o lactancia. Está contraindicado su uso con inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, ketoconazol, itraconazol, inhibidores de proteasa, etc), en pacientes con obstrucción gastrointestinal (GI), así como en pacientes con cáncer que tengan un riesgo exacerbado de perforación GI¹.

Además, el titular de la autorización deberá realizar dos estudios observacionales durante la comercialización para caracterizar el riesgo cardiovascular potencial, así como la seguridad en pacientes oncológicos^{2,3}.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento actual del EIO se basa en medidas no farmacológicas así como en la utilización de varios tipos de laxantes (supositorios de glicerina, bisacodilo, enemas) o la extracción manual.

Se echan en falta estudios comparativos frente a otros laxantes para saber la efectividad real de naloxegol.

Hoy en día, existe un medicamento comercializado desde 2008, metilnaltrexona, que comparte el mecanismo de acción de naloxegol, ya que es un antagonista periférico del receptor opioide y está autorizado en ficha técnica, para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada en tratamiento

paliativo, cuando la respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente.

Metilnaltrexona tiene financiación restringida para pacientes oncológicos y se administra mediante inyección subcutánea. En la actualidad su eficacia y seguridad tan sólo se ha estudiado en pacientes que presentaban una enfermedad terminal avanzada y una esperanza de vida limitada.

Los estudios de eficacia tuvieron una duración de 4 semanas (2 semanas la fase ciega) y el diseño de los estudios, así como las variables elegidas, varían con respecto a las estudiadas en naloxegol, con lo que no es factible la comparación entre ambos medicamentos. Si bien, el Informe de Posicionamiento Terapéutico del Ministerio de Sanidad, en sus consideraciones finales, recomienda la utilización de naloxegol frente a metilnaltrexona teniendo en cuenta tanto el coste como la vía de administración^{3,8}.

Debido a las condiciones de financiación actuales mediante visado de inspección su utilización queda

restringida a pacientes oncológicos con EIO con una respuesta inadecuada a los laxantes, si bien los ensayos pivotaes excluyeron a pacientes con dolor oncológico.

CONCLUSIONES

1. Naloxegol ha demostrado ser eficaz en monoterapia en pacientes con estreñimiento inducido por opioides que no hayan respondido a la terapia laxante habitual.
2. Los datos obtenidos en las condiciones estudiadas muestran que naloxegol es seguro y bien tolerado.
3. Cabe destacar que en los ensayos pivotaes se excluyeron pacientes con dolor oncológico si bien las condiciones de financiación autorizadas posteriormente están restringidas exactamente a este tipo de pacientes.
4. Su utilización en las condiciones autorizadas deberá realizarse con precaución y especial atención ante la falta de experiencia clínica.

Presentaciones: Moventig® 12 mg 30 comp y Moventig® 25 mg 30 comp.

Grupo terapéutico: A06AH Antagonistas del receptor opioide periférico .

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida. Visado de inspección.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Naloxegol 25 mg/24 horas	3,42€
Lactitol 10g/24 horas	0,21 €
Bisacodilo 5 mg/24 horas	0,22 €
Ispaghula 3,5 g/12 horas	0,22 €
Metilnaltrexona 12 mg/24 horas	31,56€

Fuente: datos oficiales Web del Ministerio de Sanidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Moventig. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/002810/WC500179075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002810/WC500179075.pdf). [Consultada enero 2017].
2. Informe Europeo de evaluación (EPAR) de Naloxegol. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002810/human_med_001816.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Consultada enero 2017].
3. IPT- Informe de Posicionamiento Terapéutico de naloxegol (Moventig®) Agencia Española del Medicamento. 27 de octubre de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-naloxegol-Moventig-estrenimiento.pdf>. [Consultada enero 2017].
4. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN & Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med: 370:2387-96. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24896818> [Consultada enero 2017].
5. Palliative care-constipation. NICE. 2015. Abstract. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA345/chapter/4-Consideration-of-the-evidence> . [Consultada enero 2017].
 6. Bruner HC, Atayee RS, Edmonds KP, Buckholz GT. Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4472065/pdf/jpr-8-289.pdf> . [Consultada enero 2017].
 7. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, & Sostek M. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:771-779.
 8. Ficha técnica de Relistor.. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000870/human_med_001022.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Consultada enero 2017].

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8939