

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – oxycodona + naloxona

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5260203		28 comprimidos de libertação prolongada doseados a 4,5 mg + 2,25 mg	
5260153	Targin	28 comprimidos de libertação prolongada doseados a 9 mg + 4,5 mg	Mundipharma GmbH
5260161		28 comprimidos de libertação prolongada doseados a 18 mg + 9 mg	
5260179		28 comprimidos de libertação prolongada doseados a 36 mg + 18 mg	

Data de indeferimento: 12/02/2013

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica Especial

Medicamento Genérico: Sim Não

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Dor intensa que apenas pode ser adequadamente tratada com analgésicos opiáceos. A naloxona, um antagonista dos opiáceos, é adicionada para contrariar a obstipação induzida pelos opiáceos através do bloqueio do efeito da oxycodona localmente a nível do intestino.

Classificação Farmacoterapêutica: 2.12 Analgésicos estupefacientes

Código ATC: N02AA55 oxycodone, combinations

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de uma associação fixa de oxycodona + naloxona, em que a naloxona parece não trazer uma vantagem clínica muito significativa. No entanto, a oxycodona é necessária no arsenal terapêutico. Não foi demonstrada vantagem económica desta associação fixa, em comparação com a morfina.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

A oxycodona e a naloxona possuem afinidade para os receptores dos opiáceos, kappa, mu, e delta, no cérebro, na medula espinal e nos órgãos periféricos (ex: intestino). A oxycodona actua como um agonista dos opiáceos nestes receptores e afeta o alívio da dor através da ligação aos receptores endógenos dos opiáceos no SNC. Por contraste, a naloxona é um antagonista puro e actua em todos os tipos de receptores dos opiáceos.

Devido ao acentuado metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade da

	<p>naloxona administrada por via oral é < 3%, pelo que se revela improvável a ocorrência de um efeito sistémico clinicamente relevante. Devido ao antagonismo competitivo do efeito da oxicodona mediado pelos receptores dos opiáceos, exercido pela naloxona a nível do intestino, a naloxona reduz as perturbações da função intestinal, típicas do tratamento com opiáceos.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Adequação das apresentações à posologia	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Enquadramento legal	Alínea f) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio
Comparador selecionado	<p>Morfina oral de libertação modificada</p> <p>Não existe oxicodona isolada, e a naloxona isolada tem indicação no tratamento das dependências de opiáceos.</p> <p>A morfina é o fármaco opiáceo clássico, existente em formas de absorção rápida e prolongada.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>No ensaio clínico OXN2001, nos indicadores índice de funcionamento intestinal e a auto-avaliação da obstipação, a diferença entre o grupo da oxicodona e o grupo da oxicodona + naloxona parece ser pequena. Quando se usou a dose de 20 mg de naloxona, a diferença foi de 49,4 para 31,3 (função intestinal, índice BFI). Não houve diferença estatisticamente significativa para a dose de 10 mg de naloxona em relação ao placebo.</p> <p>Na consulta 8 do ensaio clínico de fase III (OXN9001), uma meta-análise dos outros 2 ensaios clínicos, a diferença foi de 47,1 para 32,4 para a função intestinal (índice BFI). De referir que doses elevadas de naloxona já são absorvidas e diminuem o efeito analgésico, como é reconhecido pela empresa. Esta diferença moderada foi confirmada pelo uso de laxantes (bisacodilo). O grupo da oxicodona/naltrexona usou 24,87± 25,92 mg de laxante e o grupo da oxicodona isolada usou 30,00+-26,31 mg de laxante.</p> <p>Nos ensaios clínicos não houve obrigação de uma dieta de prevenção da obstipação (fibras, água, entre outros).</p> <p>Quanto à possibilidade do uso de naloxona aumentar a incidência de diarreia, é racional que o seu bloqueio do sistema opióide endógeno no intestino aumente a motilidade e secreção intestinais. Aliás, o RCM apresenta a diarreia com uma</p>

frequência de 1 até 10% (frequente). Para uma diminuição da incidência de 14,7% (consulta 8, OXN9001) na obstipação, estes valores de diarreia são significativos. Em conclusão, apesar da adição de naloxona não trazer uma vantagem clínica muito significativa (a necessidade de laxantes com naloxona foi quase a mesma da necessária na ausência da naloxona), a oxycodona é necessária no arsenal terapêutico, já que existem poucos analgésicos centrais em Portugal, em comparação com outros países europeus.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Morfina de libertação prolongada vs. oxycodona + naloxona de libertação prolongada, na proporção de 2 de oxycodona para 1 de morfina.
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O preço por DDD da associação fixa naloxona + oxycodona foi superior ao preço por DDD da morfina de libertação prolongada.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM de Targin
2. RCM de Grumorph/Mst
3. RCM de Buprex
4. RCM de Actiq
5. RCM de Journista
6. Gutstein and Akil, Opioid analgesics. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition, McGraw-Hill.
7. Schumacher, Basbaum and Way, Opioid Analgesics & Antagonists, Basic and Clinical Pharmacology, Katzung, Masters & Trevor editors, 11th edition, Lange McGraw Hill.
8. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. Pharmacological Reports 62: 578-591, 2010
9. O Löwenstein *et al.* Combined prolonged-release oxycodone and naloxona improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Expert Opin. Pharmacother. (2009) 10 (4):531-543
10. Mundipharma Research GmbH & Co. KG, CLINICAL STUDY REPORT OXN9001, 13 March, 2008 [não publicado]
11. Mundipharma Research GmbH & Co. KG, CLINICAL STUDY REPORT OXN3006S – Synopsis, november 2009 [não publicado]
12. Mundipharma Research GmbH & Co. KG, CLINICAL STUDY REPORT OXN2001, August 2010 [não publicado]