
Tramadol/dexketoprofèn per al tractament del dolor agut de moderat a intens

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió del 14 de març de 2019*

Substitueix la versió de l'1 d'agost de 2017

*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat a l'agost de 2017 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica, conclusió i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Tramadol/dexketoprofèn (Enanplus®)

Indicació avaluada

Tractament simptomàtic a curt termini del dolor agut de moderat a intens en adults el dolor dels quals requereix una combinació d'ambdós fàrmacs.

Document que s'esmena

informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/tramadol-dexketoprofen>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Data de l'esmena

10 d'octubre de 2018

Esmena núm. 1

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Conclusió i dictamen (pàgina 14):

La combinació tramadol/dexketoprofèn a dosis fixes està autoritzada per al tractament a curt termini del dolor agut de moderat a intens i s'ha d'utilitzar només durant el període simptomàtic sense sobrepassar els 5 dies de tractament.

Aquesta combinació no es considera un tractament d'elecció per a aquest tipus de dolor atès que es desconeix la rellevància clínica en la reducció del dolor respecte al tractament amb tramadol o dexketoprofèn en monoteràpia, que el dexketoprofèn no és un dels AINE d'elecció i que no es disposa de dades comparatives amb altres combinacions d'analgèsics.

Conclusió i dictamen (pàgina 14):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

Justificació dels canvis

Tramadol/dexketoprofèn és una combinació a dosis fixes d'un analgèsic opiàcic sintètic d'acció central (tramadol) i un antiinflamatori no esteroïdal (dexketoprofèn). La fitxa tècnica del producte especifica que no s'han de sobrepassar els 5 dies de tractament.

Els assaigs clínics pivots inclosos en l'avaluació inicial proporcionen informació comparativa davant de placebo i dels dos monocomponents en monoteràpia en pacients amb dolor agut postquirúrgic. La durada d'aquests estudis és de 3-5 dies. En aquests, tramadol/dexketoprofèn ha mostrat una millora estadísticament significativa en el control del dolor agut respecte als monocomponents, però la magnitud de la diferència és petita.^{1,2}

En l'avaluació inicial es va concloure que aquesta combinació no es considerava un tractament d'elecció per al tractament del dolor agut atès que es desconeixia la rellevància clínica en la disminució del dolor respecte al tractament amb tramadol o dexketoprofèn en monoteràpia, que el dexketoprofèn no és un dels AINE d'elecció en el nostre entorn, que no es disposa d'estudis en altres tipus de dolor agut més prevalents que el dolor quirúrgic i que no hi havia dades comparatives amb altres combinacions d'analgèsics.

D'altra banda, l'administració en un únic comprimit no s'espera que tingui impacte pronòstic mitjançant la millora de l'adherència perquè es tracta d'un tractament simptomàtic en el qual la presa de la medicació depèn sobretot de la necessitat del pacient per alleujar el dolor. A més, la combinació a dosis fixes dificulta el maneig i la titulació de la dosi de cadascun dels components i presenta un risc de sobretractament si no es desescala correctament el tractament i es continua administrant dos analgèsics en pacients que podrien estar correctament tractats amb un únic fàrmac una vegada transcorregudes les primeres hores de major intensitat del dolor.

Durant el procés de recategorització s'ha identificat un nou estudi aleatoritzat que compara l'administració d'una dosi única de tramadol/dexketoprofèn respecte a una dosi única de tramadol/paracetamol en pacients sotmesos a una extracció dentària del tercer molar (DEXTRA 06).³ En aquest estudi s'ha observat la superioritat de tramadol/dexketoprofèn en una variable que mesura l'alleujament del dolor en les primeres sis hores després de l'administració de la dosi.

Malgrat la publicació d'aquest estudi, no es pot concloure valor afegit de la combinació tramadol/dexketoprofèn respecte a altres alternatives disponibles, ateses les limitacions ja comentades en l'avaluació inicial i les associades a l'ús d'una combinació a dosis fixes per al maneig del dolor agut.

Text nou

Acord:

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús de tramadol/dexketoprofèn per al tractament del dolor agut de moderat a intens en l'àmbit del CatSalut, considera que **no es poden identificar situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari.**

Per tant, en pacients amb dolor agut que requereixin tractament farmacològic, es recomana seguir utilitzant altres analgèsics en monoteràpia o, si és necessari, associant-los per separat.

➤ **Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit**

Referències bibliogràfiques

1. Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Lietuviene N, et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiology*. 2016;16:9.
2. McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(2):269-76.
3. Gay-Escoda C, Hanna M, Montero A, Dietrich T, Milleri S, Giergiel E, et al. Tramadol/dexketoprofen (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study). *BMJ Open*. 2019;9(2):e023715.

Tramadol/dexketoprofèn

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHFAPC*

N. 10/2017

Indicacions avaluades: tractament simptomàtic a curt termini del dolor agut de moderat a intens en adults el dolor dels quals requereix una combinació d'ambdós fàrmacs.

Comparadors: tramadol en combinació amb els AINE d'elecció (ibuprofèn i naproxèn) o amb paracetamol a les dosis màximes tolerades.

Punts clau

- Tramadol 75 mg/dexketoprofèn 25 mg (TRAM/DEXK) és una combinació a dosis fixes comercialitzada recentment per al tractament del dolor agut de moderat a intens. S'ha d'utilitzar únicament per al control del dolor a curt termini, sense sobrepassar els 5 dies de tractament.
- TRAM/DEXK no s'ha d'utilitzar per al tractament del dolor crònic.
- No hi ha comparacions directes amb altres combinacions d'analgèsics. Les dades d'eficàcia i seguretat provenen d'assaigs clínics en dolor agut postquirúrgic davant de placebo, tramadol i dexketoprofèn en monoteràpia.
- Tot i que la combinació ha mostrat una millora estadísticament significativa en la reducció de la intensitat del dolor davant dels fàrmacs en monoteràpia, la magnitud de la diferència és petita i es desconeix la rellevància clínica.
- El perfil de seguretat és concordant amb el perfil conegut per a cada un dels dos fàrmacs i no s'ha observat un augment de les reaccions adverses. Les més freqüents són els vòmits, les nàusees i el mareig.
- S'han de tenir en compte les mateixes advertències i precaucions descrites per al tramadol i per als AINE.

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Enanplus®, comprimits envernissats de 25 mg de dexketoprofèn + 75 mg de tramadol; envàs de 20 comprimits. Laboratori Menarini, SA

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Midó pregelatinitzat, croscarmelosa sòdica, fumarat esteàric i sòdic

CODI ATC

N02AJ14

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Descentralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Maig 2016

DATA DE COMERCIALIZACIÓ

Gener 2017

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Abril 2017

Paraules clau: tramadol/dexketoprofèn, combinació, dolor agut, dolor postquirúrgic, dolor moderat-intens.

* Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

El dolor es defineix com una experiència subjectiva, sensorial i emocional desagradable associada a un dany tissular real o potencial, en el qual influeixen factors fisiològics, psicològics, socioculturals i ambientals.^{1,2} És un símptoma freqüent amb repercussions importants en la qualitat de vida dels que el pateixen.

En una enquesta realitzada a l'Estat espanyol l'any 2010, un 17,5% dels enquestats va manifestar haver patit dolor durant el mes previ, generalment d'intensitat moderada (64%). El més habitual va ser el mal d'esquena seguit del dolor a les articulacions, mentre que el dolor postquirúrgic va representar el 6,6% dels casos.³ Segons l'Enquesta de salut de Catalunya del 2015, el 28% de la població major de 15 anys pateix algun tipus de dolor.⁴

El dolor es pot classificar principalment segons la causa, la localització, la intensitat o la durada. Pel que fa a la durada, s'ha de diferenciar el dolor agut del dolor crònic. En general, tot i que pot oscil·lar des de dies a setmanes, es considera dolor agut quan la durada és inferior a tres mesos.⁵

El tractament farmacològic del dolor agut, que es sol combinar amb mesures no farmacològiques, es basa en l'ús d'analgèsics, principalment paracetamol, antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) i opioides.² L'elecció del tractament s'ha d'individualitzar tenint en compte el mecanisme d'acció del fàrmac, el tipus i la intensitat del dolor i les característiques del pacient. En determinats casos es pot requerir l'administració combinada d'analgèsics amb efectes complementaris (tractament multimodal).²

Les principals guies de pràctica clínica de maneig del dolor agut postquirúrgic, tot i que indiquen que els opioides no tenen per què ser necessaris en tots els pacients, recomanen el tractament combinat d'opioïdes orals amb paracetamol o AINE per augmentar l'efecte analgèsic i reduir les dosis necessàries d'opioïdes.^{6,7} En canvi, per a altres tipus de dolor agut, com per exemple el mal d'esquena, es recomana utilitzar opioïdes dèbils com el tramadol, associat o no a altres analgèsics, només si els AINE estan contraindicats, no es toleren o no han estat efectius.⁸

La combinació a dosis fixes tramadol 75 mg/dexketoprofèn 25 mg (TRAM/DEXK) està indicada per al tractament a curt termini del dolor agut moderat-intens durant un període de com a màxim 5 dies de tractament.⁹ Tramadol és l'opioïde dèbil més utilitzat, però dexketoprofèn no és un dels AINE d'elecció, ja que disposa de menys evidència sobre la seva seguretat cardiovascular i gastrointestinal respecte a altres AINE.¹⁰ No hi ha dades comparatives respecte a d'altres combinacions d'analgèsics i tots els estudis s'han realitzat en pacients amb dolor agut postquirúrgic (extracció dental, histerectomia abdominal i artroplàstia de maluc).

TRAM/DEXK ha mostrat una millora estadísticament significativa en el control del dolor respecte a l'administració dels dos fàrmacs en monoteràpia. El tractament combinat s'ha associat amb una reducció addicional a l'escala visual analògica (EVA) d'intensitat del dolor d'aproximadament 8-12 mm respecte als monoccomponents.^{11,12} Es desconeix la rellevància clínica d'aquesta diferència. En altres variables d'interès, com el percentatge de respedadors, en un dels estudis no es van observar diferències significatives.

Pel que fa a la seguretat, ha mostrat un perfil de reaccions adverses concordant amb el dels fàrmacs que conté. Les principals reaccions adverses són els vòmits, les nàusees i el mareig.⁹ En iniciar el tractament s'ha de tenir en compte que la dosi de tramadol és de 75 mg per comprimit i, per tant, superior a la dosi present en altres combinacions a dosis fixes de tramadol amb paracetamol. El fet que s'hagi comercialitzat una única presentació, dificulta l'ajustament de la dosi en cas de manca de resposta o d'intolerància a algun dels components.

La combinació tramadol/dexketoprofèn a dosis fixes està autoritzada per al tractament a curt termini del dolor agut de moderat a intens i s'ha d'utilitzar només durant el període simptomàtic sense sobrepassar els 5 dies de tractament.

Aquesta combinació no es considera un tractament d'elecció per a aquest tipus de dolor atès que es desconeix la rellevància clínica en la reducció del dolor respecte al tractament amb tramadol o dexketoprofèn en monoteràpia, que el dexketoprofèn no és un dels AINE d'elecció i que no es disposa de dades comparatives amb altres combinacions d'analgèsics.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁹

Tramadol/dexketoprofèn (TRAM/DEXK) està indicat per al tractament simptomàtic a curt termini del dolor agut de moderat a intens en pacients adults el dolor dels quals requereix una combinació de tramadol i dexketoprofèn.

Mecanisme d'acció⁹

La combinació TRAM/DEXK combina dos mecanismes d'acció.

Tramadol és un analgèsic opiàtic sintètic d'acció central. És un agonista parcial, no selectiu, dels receptors opioides μ (més afinitat), δ i κ . També ha mostrat *in vitro* que inhibeix la recaptació de noradrenalina i serotonina. Dexketoprofèn és un antiinflamatori no esteroïdal, que disminueix la síntesi de prostaglandines mitjançant la inhibició de la via de la ciclooxigenasa, amb activitat analgèsica, antiinflamatòria i antipirètica.

Dades farmacocinètiques⁹

L'administració conjunta de tramadol i dexketoprofèn en voluntaris sans no va modificar els paràmetres farmacocinètics d'ambdós components.

El tramadol té una biodisponibilitat del 70%, una afinitat tissular alta i una unió a les proteïnes plasmàtiques baixa (20%). Es metabolitza per N-desmetilació i O-desmetilació, juntament amb la conjugació amb àcid glucurònic dels derivats O-desmetilats. El tramadol i els seus metabòlits s'eliminen principalment per via renal, amb una semivida d'eliminació d'aproximadament 6 hores.

Pel que fa al dexketoprofèn, la concentració plasmàtica màxima s'obté 30 minuts després de l'administració oral. Tanmateix, la velocitat d'absorció s'alenteix quan s'administra amb aliments. Té una unió a les proteïnes plasmàtiques molt elevada (99%) i la principal via d'eliminació és la glucuronidoconjugació seguida de l'excreció renal. La semivida d'eliminació és de 1,65 hores.

Posologia i forma d'administració⁹

TRAM/DEXK s'administra per via oral. La dosi recomanada és d'un comprimit (75 mg de tramadol i 25 mg de dexketoprofèn), i s'ha d'ajustar segons les necessitats i tenint en compte que l'interval mínim entre dosis és de 8 hores. La dosi diària total recomanada és de com a màxim tres comprimits al dia (225 mg de tramadol i 75 mg de dexketoprofèn). Per tal d'obtenir un efecte més ràpid, els comprimits s'han de prendre 30 minuts abans dels àpats. Els comprimits estan ranurats i es poden partir per facilitar la deglució, però no per ajustar-ne la dosi.

Està indicat només per al tractament del dolor a curt termini, i s'ha de limitar estrictament al període simptomàtic i sense superar els 5 dies de tractament. Posteriorment, s'ha de considerar el canvi a un únic analgèsic segons la intensitat del dolor i la resposta del pacient.

L'aparició de reaccions adverses (RA) es pot minimitzar si s'utilitza la dosi més baixa possible durant el menor temps necessari per poder controlar els símptomes.

Evidència disponible

TRAM/DEXK és una combinació a dosis fixes autoritzada per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), mitjançant un procediment d'autorització descentralitzat. No es disposa d'informe públic d'avaluació. Les dades d'eficàcia i seguretat provenen de tres estudis, un estudi fase II¹³ i dos estudis fase III,^{11,12} realitzats en models de dolor agut moderat-intens.

L'estudi fase II (DEXTRA 02)¹³ és un estudi de cerca de dosi que es va realitzar en 606 adults sans (61 van rebre la combinació a les dosis aprovades) sotmesos a extracció dentària del tercer molar. Es van comparar dosis diferents de la combinació amb els monocomponents i amb placebo. Es va incloure, també, un braç de control actiu amb ibuprofèn 400 mg. Els resultats d'aquest estudi no es detallaran en aquest informe d'avaluació.

Les característiques dels dos estudis pivot fase III,^{11,12} realitzats en pacients amb dolor agut postquirúrgic, es presenten a la taula 1. Ambdós estudis tenen un disseny similar i utilitzen com a comparador placebo i els monocomponents (TRAM i DEXK).

Taula 1. Característiques dels assaigs clínics que avaluen TRAM/DEXK en dolor agut

Estudi	Disseny	Durada	Població	Intervenció	Control*	Variable principal
Moore et al¹¹ DEXTRA 04	ACA, fase III, CD, multicèntric i internacional. Dues fases:** fase de dosi única i fase de dosis múltiples.	6 setmanes. Període de tractament: 3 dies.	606 dones de 18-75 anys amb dolor agut moderat-intens (EVA ¹ ≥ 40 mm) el dia després de ser sotmeses a una histerectomia abdominal.	TRAM/DEXK 75/25 mg	PBO (f. dosi única) [‡] TRAM 100 mg (f. dosi única i f. múltiples) DEXK 25 mg (f. dosi única i f. múltiples)	SPID8: SPID ² mitjà en repòs durant les 8 hores posteriors a la primera dosi.
McQuay et al¹² DEXTRA 05	ACA, fase III, CD, multicèntric i internacional. Dues fases:** fase de dosi única i fase de dosis múltiples.	6 setmanes. Període de tractament: 5 dies.	641 pacients de 18-80 anys amb dolor agut moderat-intens (EVA ≥ 40 mm) el dia després de ser sotmesos a una artroplàstia unilateral total de maluc per una osteoartritis.	TRAM/DEXK 75/25 mg	PBO (f. dosi única) [‡] TRAM 100 mg (f. dosi única i f. múltiples) DEXK 25 mg (f. dosi única i f. múltiples)	SPID 8: SPID mitjà en repòs durant les 8 hores posteriors a la primera dosi.

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **DEXK:** dexketoprofèn; **EVA:** escala visual analògica; **f.:** fase; **PBO:** placebo; **SPID:** Sum of Pain Intensity Differences; **TRAM:** tramadol.

* Els tractaments s'administraven amb una freqüència de cada 8 hores.

** La fase de dosi única tenia quatre braços (TRAM/DEXK, tramadol, dexketoprofèn i placebo) i la de dosis múltiples tres braços (TRAM/DEXK, tramadol i dexketoprofèn).

[‡] Es van realitzar comparacions entre els monocomponents i placebo per confirmar la sensibilitat del model.

No hi ha dades comparatives directes respecte a altres combinacions d'analgèsics ni respecte a altres analgèsics en monoteràpia no presents a la combinació.

Dades d'eficàcia

Els estudis DEXTRA 04¹¹ i 05¹² estan dissenyats amb l'objectiu de demostrar la superioritat de TRAM/DEXK 75/25 mg en el control del dolor agut davant dels monocomponents. En els dos estudis, el tramadol en monoteràpia es va utilitzar a una dosi superior a la de la combinació (100 mg). Com ja s'ha comentat, els estudis constaven de dues fases:

- **Fase de dosi única:** administració d'una única dosi de TRAM/DEXK 75/25 mg, placebo, tramadol 100 mg o dexketoprofèn 25 mg. Es monitorava la resposta analgèsica durant les 8 hores posteriors a l'administració de la dosi.
- **Fase de dosis múltiples:** administració de dosis repetides cada 8 hores de TRAM/DEXK 75/25 mg, tramadol 100 mg o dexketoprofèn 25 mg. Els pacients aleatoritzats al braç de placebo durant la primera fase, rebien en aquesta segona fase algun dels tres tractaments actius. La durada d'aquesta fase és de 3 dies en l'estudi DEXTRA 04 i 5 dies en el DEXTRA 05.

La variable principal dels estudis va ser l'SPID mitjà durant les 8 hores posteriors a l'administració de la primera dosi (fase de dosi única), una variable que avalua els canvis en la intensitat del dolor al llarg del temps. L'anàlisi principal es va realitzar per intenció de tractar (ITT), tot i que es van realitzar anàlisis de sensibilitat en la població per protocol (PP).

¹ EVA: Escala visual analògica. És una línia de 10 cm (100 mm) de longitud en la qual el pacient ha de marcar quina intensitat de dolor té. L'extrem esquerre (0) implica "sense dolor" i l'extrem dret (100) el "pitjor dolor possible".

² SPID: Sum of Pain Intensity Differences. És una anàlisi de l'àrea sota la corba de les reduccions en la intensitat del dolor respecte al temps postdosi. Es calcula realitzant la suma de les diferències en la intensitat del dolor (dolor final – dolor inicial, mesurada amb l'escala EVA) per cada període de temps després de l'administració d'una dosi de fàrmac. Valors més alts són indicatius de descensos majors de la intensitat del dolor.

Com a variables secundàries es van incloure diferents mesures de la intensitat (EVA, SPID) i l'alleujament del dolor (EVN³, TOTPAR⁴) en les dues fases, així com el percentatge de responedors (EVA < 40, 50% del màxim TOTPAR) i l'ús de medicació de rescat (metamizole 500 mg) en els diferents grups.

Característiques basals de la població

Es van incloure pacients ≥ 18 anys amb dolor agut postquirúrgic moderat-intens (EVA ≥ 40 mm) el dia després de ser sotmesos a la intervenció. En l'estudi DEXTRA 04 eren dones intervingudes d'histerectomia abdominal total o subtotal per una causa benigna i en el DEXTRA 05 eren homes i dones intervinguts d'artroplàstia total de maluc per una osteoartritis. Es van excloure pacients amb insuficiència renal moderada-greu, insuficiència hepàtica greu, insuficiència cardíaca greu, antecedents d'alteracions gastrointestinals, hemorràgia, epilèpsia, asma o d'abús a alcohol i altres fàrmacs, entre d'altres.

A la taula 2, es presenten les característiques dels pacients dels dos assaigs. Les característiques basals i demogràfiques dels pacients estaven ben balancejades entre els diferents grups de cada estudi.

Taula 2. Característiques basals dels pacients dels assaigs clínics amb TRAM/DEXK^{11,12}

Característiques		DEXTRA 04 (Histerectomia abdominal) N = 606 pacients	DEXTRA 05 (Artroplàstia total de maluc) N = 641 pacients
Edat mitjana		48 ± 6,8 anys	62 ± 10 anys
Raça blanca		100%	98,9%
Homes/dones		0% / 100%	46% / 54%
Dolor basal (EVA) el dia després de la cirurgia	Moderat EVA 40-60 mm	38%	50,7%
	Intens EVA > 60 mm	62%	49,3%

Resultats d'eficàcia

Variable principal (SPID8, fase dosi única)

La combinació TRAM/DEXK 75/25 mg va mostrar diferències estadísticament significatives comparada amb els monocomponents en l'anàlisi ITT en els dos assaigs clínics (taula 3). No obstant això, en l'anàlisi de sensibilitat PP els resultats només van ser consistents en l'estudi DEXTRA 04.

Taula 3. Resultats de la variable principal (SPID8), anàlisi ITT^{11,12}

Estudi	Variable	TRAM/DEXK 75/25 mg	Comparador	Diferència	p	
DEXTRA 04 N = 606 pacients	SPID8	242 ± 139	TRAM 100 mg	157 ± 151	85	< 0,001
			DEXK 25 mg	185 ± 139	57	< 0,001
DEXTRA 05 N = 641 pacients		247 ± 157	TRAM 100 mg	205 ± 146	42	0,012
			DEXK 25 mg	209 ± 155	38	0,019

³ EVN: escala verbal numèrica. És una escala de 5 punts que avalua el grau d'alleujament del dolor. El pacient ha de dir un número segons la seva percepció de canvi en el dolor. El 0 significa "no millora", l'1 "millora lleugera", el 2 "millora moderada", el 3 "millora important" i el 4 "millora completa".

⁴ TOTPAR: Total Pain Relief. És una mesura de l'alleujament total del dolor que s'obté sumant els valors obtinguts a l'EVN en cada període de temps analitzat. Valors més alts són indicatius d'alleujament més important del dolor.

La inclusió del grup placebo va permetre confirmar la sensibilitat del model, ja que les diferències entre els grups de tramadol i dexketoprofèn en monoteràpia davant de placebo van ser també estadísticament superiors ($p < 0,05$). L'SPID per placebo va ser de 117 ± 122 (DEXTRA 04) i 151 ± 159 (DEXTRA 05).

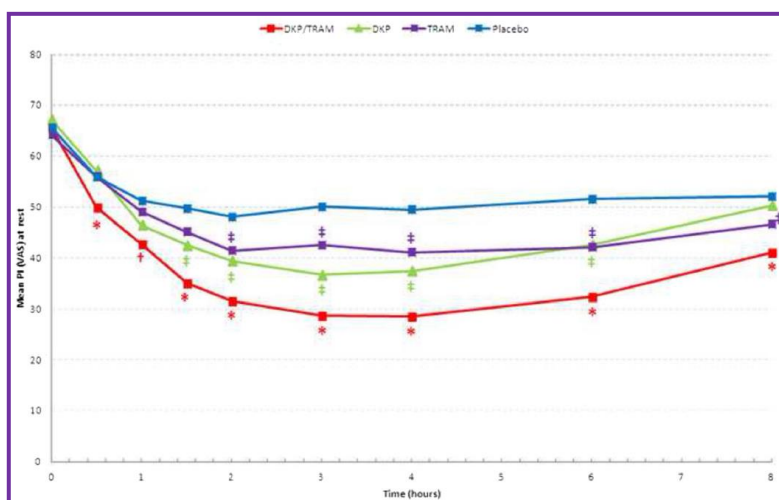
Els valors d'SPID durant les 8 hores posteriors a la primera dosi són similars en els dos tipus de model de dolor postquirúrgic. Tanmateix, les diferències respecte als monocomponents són superiors en les pacients amb histerectomia abdominal (DEXTRA 04). Això és degut al fet que en aquest estudi, el dolor va respondre pitjor al tractament amb un analgèsic en monoteràpia. La resposta a placebo també va ser més baixa.

Tot i que l'SPID és una variable àmpliament utilitzada en els estudis de dolor agut i és una de les variables d'eficàcia recomanades per les agències reguladores,⁵ es desconeix quina és la mínima diferència considerada clínicament rellevant. Per al càlcul de la mostra, es va suposar una diferència entre tractaments d'almenys 35 mm-h en base a dades prèvies no especificades a les publicacions.

Variàbles secundàries (fase dosi única)

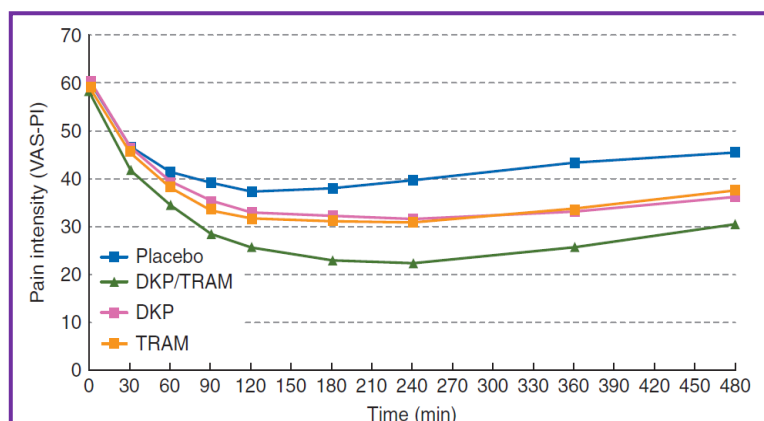
Un dels problemes de l'SPID és que no aporta informació sobre quin és l'efecte analgèsic al llarg del temps i, per tant, no permet saber el temps fins a l'inici d'acció ni l'efecte màxim. En aquest context, es recomana incloure com a variàbles secundàries les representacions gràfiques dels canvis en les escales d'intensitat i alleujament del dolor al llarg del temps.⁵ A continuació es mostren els gràfics dels canvis en l'EVA (intensitat del dolor) durant les 8 hores posteriors a la primera dosi per als dos estudis (figura 1 i 2).

Figura 1. Representació gràfica de l'EVA a l'estudi DEXTRA 04¹¹



TRAM/DEXK es va associar amb una reducció de la intensitat del dolor superior a la dels monocomponents en tots els temps estudiats ($p < 0,05$), excepte respecte a dexketoprofèn una hora postdosi ($p = 0,13$).

Figura 2. Representació gràfica de l'EVA a l'estudi de DEXTRA 05¹²



Les diferències en la intensitat del dolor entre TRAM/DEXK i els monocomponents no sempre són estadísticament significatives. Durant la primera hora només s'observen diferències significatives respecte a dexketoprofèn. A partir de l'hora i mitja postdosi, TRAM/DEXK mostra superioritat respecte als dos components.

Tot i que en ambdós casos la magnitud de les diferències varia en funció del temps, la diferència més gran s'observa al voltant de les 2-4 hores després de la dosi. En aquests punts, el tractament amb la combinació produeix una reducció addicional del dolor d'aproximadament 15-20 mm comparada amb placebo i 8-12 mm comparada amb els monocomponents. En dolor agut no està definida la mínima diferència clínicament rellevant. Una revisió recent¹⁴ conclou que, tot i la gran variabilitat observada entre estudis, i que poden influir molts factors com la intensitat del dolor basal, aquesta diferència es troba entre 8-40 mm.

Pel que fa al percentatge de responedors, tant utilitzant l'escala d'intensitat del dolor (EVA) com la d'alleujament del dolor (EVN), els resultats són discordants entre estudis, ja que al DEXTRA 05 no sempre s'observen diferències estadísticament significatives.

Variabls secundàries (fase dosis múltiples)

Durant aquesta fase es van avaluar també els canvis en l'EVA durant 48 hores, i es va confirmar la superioritat de la combinació respecte a dexketoprofèn i amb resultats no concloents respecte a tramadol. Els resultats d'aquesta variable i de l'ús de medicació de rescat es presenten a la taula 4.

Taula 4. Resultats de les principals variables secundàries durant la fase de dosis múltiples^{11,12}

Variable	DEXTRA 04				DEXTRA 05			
	TRAM/DEXK	TRAM	DEXK	PBO	TRAM/DEXK	TRAM	DEXK	PBO
Intensitat del dolor (EVA) durant 48 hores	20,3 ± 1,1	22,2 ± 1,1 p > 0,05	24,8 ± 1,1 p = 0,003	NA	20 ± 1,2	25 ± 1,2 p = 0,005	26 ± 1,2 p = 0,002	NA
Ús de medicació de rescat	Primeres 24 hores							
	4,4%	10% p = 0,021	11% p = 0,010	NA	7%	19% p < 0,001	17% p < 0,001	NA
	Tot l'estudi							
	7,9%	12% p > 0,05	13% p > 0,05	NA	11%	23% p < 0,001	29% p < 0,001	NA

EVA: escala visual analògica; **NA:** no aplica; **PBO:** placebo.

En resum, es tracta d'estudis de curta durada en els quals la majoria de variables, inclosa la principal, fan referència a l'efecte analgèsic després de la primera dosi. En els dos estudis s'observa la superioritat estadística de la combinació respecte als monocomponents en la reducció de la intensitat del dolor després de l'administració de la primera dosi. Les diferències entre tractaments són més grans en l'estudi DEXTRA 04 (pacients postoperades d'histerectomia abdominal), principalment degut a la pitjor resposta observada amb el tractament amb analgèsics en monoteràpia. Relacionat amb això, cal tenir en compte que en aquest estudi el dolor basal era més intens que en l'estudi DEXTRA 05 (pacients postoperats d'artroplàstia de maluc).

Pel que fa a les variables secundàries, els resultats en el percentatge de responedors i l'ús de medicació de rescat no són consistents entre estudis. L'ús de medicació de rescat va ser més alt a l'estudi DEXTRA 05. D'altra banda, una de les limitacions que dificulta la interpretació dels resultats és que la taxa de resposta a placebo va ser alta i bastant diferent segons l'estudi.

Finalment, TRAM/DEXK està indicat per a qualsevol tipus de dolor agut de moderat a intens perquè l'eficàcia ha estat avaluada en models de dolor somàtic i visceral. Tot i això, hagués estat d'interès disposar d'informació més específica en els dolors més prevalents, com per exemple, el mal d'esquena, que és un dels més habituals i que es sol tractar des de l'atenció primària.

S'ha realitzat recentment una revisió Cochrane¹⁵ sobre l'ús de la combinació TRAM/DEXK en dolor agut postquirúrgic. L'objectiu de la revisió és avaluar l'eficàcia i la seguretat comparades amb placebo, per poder fer comparacions indirectes amb altres analgèsics disponibles, i comparades amb els monocomponents. Inclou els tres estudis abans mencionats (1.853 pacients), però es centra únicament en les dades provinents de

l'administració d'una única dosi (en els estudis de dosis múltiples, té en compte només la primera dosi). A partir de la proporció de pacients que assoleixen almenys un 50% del TOTPAR durant les 6 hores postdosi, calcula el nombre necessari de pacients a tractar (NNT) comparat amb placebo i amb cada component per separat (taula 5).

Taula 5. Resultats d'eficàcia de la revisió Cochrane¹⁵

Variable	TRAM/DEXK	Comparador			NNT (IC95%) respecte al comparador
		Placebo	Tramadol	Dexketoprofèn	
% pacients amb almenys un 50% del TOTPAR durant les 6 hores postdosi	66% (rang: 61%-72%)	32% (rang: 10%-41%)	-	-	3 (2,5 a 3,7)
		-	45% (rang: 25%-54%)	-	4,7 (3,5 a 6,9)
		-	-	53% (rang: 48%-57%)	7,6 (5 a 16)

IC: interval de confiança; NNT: nombre necessari de pacients a tractar; TOTPAR: Total Pain Relief.

Els autors conclouen que l'eficàcia de TRAM/DEXK en el control del dolor és superior a placebo i als monocomponents i amb una magnitud de l'efecte similar a l'observada per altres analgèsics. No obstant això, destaquen que hi ha algunes incerteses atès que el nombre d'estudis és limitat i que les dades provenen de tres estudis realitzats en models de dolor agut diferents amb taxes de resposta a placebo molt variables.

Dades de seguretat

Les dades de seguretat provenen dels tres assaigs inclosos en el programa de desenvolupament clínic de la combinació (DEXTRA 02, 04 i 05).^{11,12,13} En el DEXTRA 02, el nombre de pacients exposats a la combinació amb les dosis aprovades és baix, per la qual cosa els resultats s'han d'interpretar amb precaució. En els altres dos estudis, el tramadol en monoteràpia es va utilitzar a dosis superiors a les de la combinació (100 mg vs. 75 mg), la qual cosa pot haver influït en els resultats afavorint a TRAM/DEXK. No hi ha dades de seguretat de tractaments de durada superior als 5 dies.

Adicionalment, es disposa d'informació de seguretat provinent de l'àmplia experiència d'ús amb l'administració dels dos components per separat. Les reaccions adverses (RA) conegudes per als monocomponents, també s'apliquen per a la combinació.

Reaccions adverses⁹

Les RA descrites com a freqüents o molt freqüents a la fitxa tècnica són: vòmits (2,9% dels pacients), nàusees (2,7%) i mareig (1,1%).

En els estudis, la combinació TRAM/DEXK no es va associar amb un increment de les RA respecte als tractaments amb monoteràpia (taules 6 i 7). A més, el perfil d'RA observat va ser consistent amb el perfil conegut pels monocomponents. La majoria d'RA van ser d'intensitat lleu-moderada i es van produir molt poques RA greus i molt pocs abandonaments per RA.

Taula 6. Resultats de seguretat de l'estudi DEXTRA 02¹³

Variable	DEXTRA 02 (dosi única)			
	TRAM/DEXK 75/25 mg N = 61	TRAM 75 mg N = 60	DEXK 25 mg N = 61	Placebo N = 62
% de pacients amb RA	11,5%*	16,7%	4,9%	0%
Nombre de pacients amb RA greus	0	1 (mareig amb hospitalització)	0	0
Nombre d'abandonaments per RA	0	0	0	0

*La menor taxa d'RA amb TRAM/DEXK comparada amb tramadol en monoteràpia és deguda principalment a una incidència menor de trastorns gastrointestinals, especialment les nàusees i els vòmits.

Taula 7. Resultats de seguretat dels estudis DEXTRA 04 i 05^{11,12}

Variable	DEXTRA 04 (3 dies de tractament)			DEXTRA 05 (5 dies de tractament)		
	TRAM/DEXK 75/25 mg N = 203	TRAM 100 mg N = 201	DEXK 25 mg N = 202	TRAM/DEXK 75/25 mg N = 213	TRAM 100 mg N = 214	DEXK 25 mg N = 214
% de pacients amb RA	9,4%*	13%	15%	2,8%**	5,1%	4,7%
Nombre de pacients amb RA greus	1 (trastorn psicòtic)	0	0	1 (edema periorbitari, laringe i cara i hematúria)	0	1 (úlceres duodenal)
Nombre d'abandonaments per RA	2	0	2	0	0	0

* La menor taxa d'RA respecte als monocomponents és deguda principalment a una incidència menor de trastorns gastrointestinals (6,4% TRAM/DEXK, 10% tramadol, 8,4% dexketoprofèn) i d'alteracions analítiques, com l'augment del nombre de plaquetes, de la lactat deshidrogenasa o dels enzims hepàtics (1% TRAM/DEXK, 2% tramadol, 5,4% dexketoprofèn).

** No es disposa d'informació detallada del perfil d'RA de cada grup.

Contraindicacions⁹

S'han de tenir en compte les contraindicacions descrites per a tramadol i dexketoprofèn.

- Hipersensibilitat a algun dels principis actius, a qualsevol altre AINE o a algun dels excipients.
- Antecedents d'atacs d'asma, broncoespasme, rinitis aguda, urticària o edema angioneuròtic amb altres AINE o amb àcid acetilsalicílic.
- Antecedents de fototoxicitat durant el tractament amb ketoprofèn o fibrats.
- Pacients amb úlceres pèptiques o hemorràgia gastrointestinal activa o amb qualsevol antecedent de sagnat, ulceració o perforació gastrointestinal.
- Pacients amb dispèpsia crònica.
- Pacients amb malaltia de Crohn o colitis ulcerosa, asma bronquial, insuficiència cardíaca greu, insuficiència renal moderada i greu, insuficiència hepàtica greu, epilèpsia no controlada, diàtesi hemorràgica o altres trastorns de la coagulació.
- Pacients amb deshidratació greu provocada per vòmits, diarrea o ingesta insuficient de líquids.
- Intoxicació aguda per alcohol, hipnòtics, analgèsics, opioïdes o altres fàrmacs psicòtrops.
- Tractament concomitant o durant els últims 14 dies amb inhibidors de la monoamina-oxidasa (IMAO).
- Depressió respiratòria greu.
- Embaràs i lactància.

Advertències i precaucions d'ús⁹

S'han de tenir en compte les advertències i precaucions descrites per a tramadol i dexketoprofèn.

Seguretat gastrointestinal. S'han descrit hemorràgies gastrointestinals, úlceres o perforacions amb tots els AINE, en qualsevol moment del tractament i en pacients amb i sense antecedents. El risc d'hemorràgia gastrointestinal és més alt amb dosis altes d'AINE, en pacients amb història prèvia d'úlceres i en pacients d'edat avançada. En els pacients de més risc i en els que estiguin en tractament concomitant amb fàrmacs que potencien la toxicitat gastrointestinal, s'ha de considerar utilitzar protectors gàstrics.

Seguretat renal. S'ha de tenir precaució en pacients amb alteracions de la funció renal i en els tractats amb diürètics. Els AINE poden provocar un deteriorament de la funció renal, retenció de líquids i edema. Durant el tractament s'ha d'assegurar una ingesta adequada de líquids per prevenir la deshidratació.

Seguretat cardiovascular i cerebrovascular. Atès que s'han notificat casos de retenció de líquids i edema, es recomana precaució en pacients amb història de cardiopatia, especialment en els que han tingut episodis previs d'insuficiència cardíaca. Hi ha estudis que indiquen que l'ús d'AINE, sobretot a dosis altes i en tractaments de llarga durada, es pot associar amb un increment del risc d'esdeveniments aterotrombòtics. D'altra banda, els AINE poden inhibir l'agregació plaquetària i perllongar els temps de sagnat.

Reaccions cutànies. S'han notificat casos rars, a l'inici del tractament, de reaccions cutànies greus (dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica). El tractament amb TRAM/DEXK s'ha d'interrompre si apareixen lesions cutànies.

Alteracions del sistema nerviós. TRAM/DEXK s'ha d'administrar amb precaució en pacients amb dependència, traumatisme cranial, nivell reduït de consciència d'origen desconegut, trastorns del centre o de la funció respiratòria o pressió intracranial elevada. S'han notificat casos de convulsions durant el tractament amb tramadol a les dosis recomanades, per la qual cosa en pacients epilèptics o amb risc de convulsions només s'ha d'utilitzar TRAM/DEXK en circumstàncies excepcionals.

Tolerància i addicció. El tractament a llarg termini amb tramadol pot induir tolerància i addicció psíquica i física. En pacients amb tendència a l'abús o a la dependència de medicaments, el tractament amb TRAM/DEXK només s'ha d'utilitzar durant períodes curts i sota un estricte control mèdic.

Interaccions amb aliments i medicaments⁹

No s'han realitzat estudis d'interaccions amb la combinació TRAM/DEXK. A continuació s'exposen les associacions no recomanades tenint en compte la informació disponible amb tramadol i dexketoprofèn com a principis actius independents.

- **Altres AINE**, ja que es pot potenciar el risc d'úlceres i hemorràgia gastrointestinal.
- **Combinació amb anticoagulants i heparines** per augment del risc d'hemorràgia. Si no es pot evitar la combinació, cal realitzar un estricte control clínic i un monitoratge dels paràmetres analítics.
- **Corticoesteroides**, pel risc augmentat d'úlceres gastrointestinals i d'hemorràgia.
- **Liti**, ja que els AINE augmenten els nivells de liti a la sang i pot haver-hi risc de toxicitat. S'ha de realitzar un monitoratge de les concentracions plasmàtiques de liti.
- **Metotrexat a dosis elevades** perquè els AINE augmenten la toxicitat hematològica del metotrexat.
- **Fenitoïna i sulfonamides** atès que es pot potenciar el risc de toxicitat d'aquests fàrmacs.
- **IMAO**. Tramadol no s'ha de combinar amb els IMAO perquè hi ha risc d'interaccions que poden posar en risc la vida del pacient i que afecten el sistema nerviós central, cardiovascular i la funció respiratòria.
- **Combinació d'agonistes i antagonistes mixts dels receptors opioides** perquè teòricament podrien reduir l'efecte analgèsic dels agonistes purs.

Utilització en grups especials⁹

- **Pacients d'edat avançada.** Es requereix ajustar la dosi. La dosi inicial recomanada és d'un comprimit. Si és necessari, es poden prendre dosis addicionals, però tenint en compte que l'interval mínim entre dosis és de 8 hores i que no s'ha d'excedir la dosi màxima diària de dos comprimits al dia. Es pot augmentar la dosi fins a tres comprimits al dia només si s'ha comprovat prèviament que la tolerabilitat és bona. Es recomana precaució en pacients majors de 75 anys perquè l'experiència és limitada.
- **Pacients pediàtrics.** No s'ha d'utilitzar en nens i adolescents, atès que no es disposa de dades d'eficàcia i seguretat.
- **Insuficiència renal (IR).** En pacients amb IR lleu (CICr 60-89 ml/min), s'ha de reduir la dosi total diària a dos comprimits al dia. No s'ha d'utilitzar en pacients amb IR de moderada a greu (CICr ≤ 59 ml/min).
- **Insuficiència hepàtica (IH).** Els pacients amb IH de lleu a moderada han d'iniciar el tractament amb una dosi reduïda de dos comprimits al dia i han de ser monitorats estretament. No s'ha d'utilitzar en IH greu (Child-Pugh C).
- **Embaràs.** Contraindicat. La contraindicació es basa en les dades disponibles per a tramadol i dexketoprofèn com a principis actius per separat, ja que no hi ha informació per a la combinació a dosis fixes.
- **Lactància.** Contraindicat. La contraindicació també es basa en les dades disponibles per a tramadol i dexketoprofèn com a principis actius per separat ja que no hi ha informació per a la combinació a dosis fixes.

Pla de gestió de riscos

Tots els nous medicaments, en el moment de la seva comercialització, disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, a tots els nous fàrmacs autoritzats, se'ls sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas de TRAM/DEXK, el pla de gestió de riscos inclou 9 riscos importants identificats (sagnat gastrointestinal i úlcera, depressió respiratòria, fracàs renal agut, convulsions, alteracions hepàtiques, reaccions cutànies greus, reaccions al·lèrgiques i d'hipersensibilitat, toxicitat fetal, toxicitat cardiovascular i cerebrovascular) i 3 riscos importants potencials (alteracions hematològiques, ús fora d'indicació, síndrome serotoninèrgica per interaccions amb altres fàrmacs). Considera que falta informació o les dades són limitades en població pediàtrica.

Costos

Cost incremental

A les taules 8 i 9, es presenten els costos del tractament amb TRAM/DEXK davant dels seus comparadors de referència (combinacions d'analgèsics). Atès que es tracta d'un tractament de curta durada i que a la fitxa tècnica s'indica que no s'han de superar els 5 dies, es calcula el cost total i incremental per 5 dies de tractament.

Taula 8. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres combinacions de tramadol i AINE. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2017

	TRAM/DEXK	TRAM + DEXK	TRAM + IBU	TRAM + NAPRO
Presentació*	Enanplus® 75/25 mg	Tramadol EFG 50 mg + Dexketoprofèn EFG 25 mg	Tramadol EFG 50 mg + Ibuprofèn EFG 400 mg i 600 mg	Tramadol EFG 50 mg + Naproxèn EFG 500 mg
Preu envàs (PVP)[†]	7,10	TRAM 50: 2,50 DEXK 25: 4,00	TRAM 50: 2,50 IBU 400: 2,06 IBU 600: 1,97	TRAM 50: 2,50 NAPRO 500: 4,34
Preu unitari	0,36	TRAM 50: 0,13 DEXK 25: 0,20	TRAM: 0,13 IBU 400: 0,07 IBU 600: 0,05	TRAM: 0,13 NAPRO 500: 0,11
Posologia	75/25 mg/8 h	TRAM: 50-100 mg/8 h DEXK: 25 mg/8 h	TRAM: 50-100 mg/8 h IBU: 400-600 mg/8 h	TRAM: 50-100 mg/8 h NAPRO: 250-500 mg/12 h
Cost dia	1,08	0,99 a 1,38	0,54 a 0,99	0,50 a 1,00
Cost tractament 5 dies	5,40 €	4,95 a 6,90 €	2,70 a 4,95 €	2,50 a 5,00 €
Cost incremental anual (cost referència-cost comparador)[§]	REF	-0,98 € (-1,50 a +0,45)	+1,58 € (+0,45 a +2,70)	+1,65 € (+0,40 a +2,90)

DEXK: dexketoprofèn; **EFG:** especialitat farmacèutica genèrica; **IBU:** ibuprofèn; **NAPRO:** naproxèn; **TRAM:** tramadol.

*Enanplus® 75/25 mg (20 comprimits); tramadol EFG 50 mg (20 càpsules); dexketoprofèn EFG 25 mg (20 comprimits); ibuprofèn 400 mg (30 comprimits); ibuprofèn 600 mg (40 comprimits); naproxèn EFG 500 mg (40 comprimits). En el cas del tramadol, s'han calculat els costos per ambdues posologies (50 mg/8 h i 100 mg/8 h), per fer les dosis més similars possibles a la dosi diària de tramadol de la combinació TRAM/DEXK (225 mg de tramadol).

[†] PVP IVA en €, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), març de 2017.

[§] Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Taula 9. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres combinacions de tramadol i paracetamol. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2017

	TRAM/DEXK	TRAM + PARACETA	TRAM 37,5 / PARACETA 325	TRAM 75 / PARACETA 650
Presentació*	Enanplus® 75/25 mg	Tramadol EFG 50 mg + Paracetamol EFG 650 i 1.000 mg	Tramadol 37,5 mg / paracetamol 325 mg EFG	Tramadol 75 mg / paracetamol 650 mg EFG
Preu envàs (PVP)†	7,10	TRAM 50: 2,50 PARACETA 650: 0,86 PARACETA 1000: 1,90	3,34	6,67
Preu unitari	0,36	TRAM: 0,13 PARACETA 650: 0,04 PARACETA 1000: 0,10	0,17	0,33
Posologia**	75/25 mg/8 h	TRAM: 50-100 mg/8 h PARACETA: 650- 1.000 mg/8 h	6 comprimits/dia (225 mg de tramadol + 1.950 mg de paracetamol)	3 comprimits/dia (225 mg de tramadol + 1.950 mg de paracetamol)
Cost dia	1,08	0,51 a 1,08	1,02	0,99
Cost tractament 5 dies	5,40 €	2,55 a 5,40 €	5,10 €	4,95 €
Cost incremental anual (cost referència-cost comparador)§	REF	+1,43 € (0 a +2,85)	+0,3 €	+0,45 €

DEXK: dexketoprofèn; EFG: especialitat farmacèutica genèrica; PARACETA: paracetamol; TRAM: tramadol.

*Enanplus® 75/25 mg (20 comprimits); tramadol EFG 50 mg (20 càpsules); paracetamol EFG 650 mg i 1.000 mg (20 comprimits); tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg EFG (20 comprimits); tramadol 75 mg/paracetamol 650 mg EFG (20 comprimits). En el cas del tramadol, s'han calculat els costos per a ambdues posologies (50 mg/8 h i 100 mg/8 h), per fer les dosis més similars possibles a la dosi diària de tramadol de la combinació TRAM/DEXK (225 mg de tramadol).

**Per poder calcular el cost comparatiu respecte a les combinacions a dosis fixes de tramadol/paracetamol, s'ha tingut en compte la posologia d'aquestes que aporta una dosi diària de tramadol similar a la de la combinació TRAM/DEXK.

† PVP IVA en €, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), març de 2017.

§ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 10, es mostra l'únic informe d'avaluació identificat de TRAM/DEXK realitzat per altres agències avaluadores.

Taula 10. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals

Institució	Àmbit	Recomanació
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	Considera que la combinació TRAM/DEXK en el maneig del dolor agut moderat-intens no ha demostrat aportar un benefici clínic afegit respecte a les combinacions d'analgèsics ja disponibles (AINE o paracetamol amb opioides dèbils) atesa la manca de dades comparatives. ¹⁶ [22.06.2016]

TRAM/DEXK: tramadol/dexketoprofèn.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa es realitza entre la combinació a dosis fixes TRAM/DEXK i els seus comparadors de referència (combinacions de tramadol amb els AINE d'elecció o amb paracetamol).

1. Eficàcia comparada

No es disposa de dades provinents de comparacions directes amb altres combinacions d'analgèsics. Els assaigs clínics, realitzats en pacients amb dolor agut postquirúrgic moderat-intens, només proporcionen informació comparativa davant de placebo i dels dos monocomponents (tramadol i dexketoprofèn) en monoteràpia.

En aquests estudis, TRAM/DEXK ha mostrat una millora estadísticament significativa en el control del dolor agut respecte als monocomponents. Tanmateix, es desconeix la rellevància clínica atès que la magnitud de l'efecte és petita (diferències en l'EVA < 15 mm) i que, a la fase de dosis múltiples, la superioritat respecte a tramadol no està del tot establerta.

Una revisió Cochrane recent conclou que l'efecte analgèsic de la combinació TRAM/DEXK sembla ser similar al d'altres analgèsics d'eficàcia provada.

Conclusió: **no conclouent** davant d'altres combinacions d'analgèsics; **similar** als monocomponents.

2. Seguretat comparada

No hi ha dades de seguretat comparada respecte a altres combinacions d'analgèsics. Tot i que es disposa d'informació dels dos components per separat, les dades de TRAM/DEXK són limitades i provenen d'estudis de com a màxim 5 dies de durada.

La combinació TRAM/DEXK té un perfil de seguretat consistent amb el dels seus components. No s'ha observat un augment del nombre de reaccions adverses respecte a l'administració dels dos fàrmacs per separat.

Quan es prescriu TRAM/DEXK s'han de tenir en compte les mateixes contraindicacions i precaucions que amb tramadol i dexketoprofèn, principalment a nivell gastrointestinal, renal i cardiovascular. Així mateix, també cal tenir present que el tramadol pot induir tolerància i addicció psíquica i física, pel que TRAM/DEXK només s'ha d'utilitzar durant períodes curts i sota un estricte control mèdic.

Conclusió: **no conclouent** davant d'altres combinacions d'analgèsics; **similar** als monocomponents.

3. Pauta comparada

TRAM/DEXK està disponible en comprimits (75 mg de tramadol + 25 mg de dexketoprofèn) que s'administren per via oral amb un interval mínim entre dosis de vuit hores i sense sobrepassar la dosi màxima de tres comprimits al dia. La resta de combinacions d'analgèsics tenen una pauta similar.

Encara que no es disposa d'evidències que recolzin una millora del compliment, l'associació presenta l'avantatge potencial d'administrar menys formes orals a cada presa.

Conclusió: **similar**.

4. Cost comparat

El cost de TRAM/DEXK és similar al de l'administració dels dos components per separat, lleugerament superior al d'altres combinacions d'analgèsics administrats per separat i similar al de les combinacions a dosis fixes de tramadol/paracetamol. En el càlcul del cost, la dosi de tramadol de la combinació (75 mg) no està disponible en monoteràpia, per la qual cosa els càlculs s'han fet tenint en compte una dosi de tramadol diària similar a la que s'obté si s'administra TRAM/DEXK tres vegades al dia (dosi habitual).

Conclusió: **lleugerament superior** al d'altres combinacions d'analgèsics per separat; **similar** al dels monocomponents i al de les combinacions a dosis fixes de tramadol i paracetamol.

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

La combinació tramadol/dexketoprofèn a dosis fixes està autoritzada per al tractament a curt termini del dolor agut de moderat a intens i s'ha d'utilitzar només durant el període simptomàtic sense sobrepassar els 5 dies de tractament.

Aquesta combinació no es considera un tractament d'elecció per a aquest tipus de dolor atès que es desconeix la rellevància clínica en la reducció del dolor respecte al tractament amb tramadol o dexketoprofèn en monoteràpia, que el dexketoprofèn no és un dels AINE d'elecció i que no es disposa de dades comparatives amb altres combinacions d'analgèsics.

DICTAMEN	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
D	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Annex I. Taules d'evidència

INFORME TRAMADOL/DEXKETOPROFÈN. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats [†]	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad [#]
<p>Moore RA <i>et al.</i> BMC Anesthes 2016;16:9</p> <p>DEXTRA 04</p> <p>Ref. 11</p> <p>Núm. reg. a Clinicaltrials.gov NCT01904149</p> <p>Finançat per: Menarini</p>	<p>Disseny: ACA, fase III, cegament doble, grups paral·lels, controlat amb placebo i control actiu, multicèntric i internacional.</p> <p>Té dues fases, la primera d'una dosi única (DU), on s'inclouen braços comparadors amb placebo, i la segona de dosis múltiples (DM).</p> <p>Durada: ≈ 6 setmanes. 4 setmanes de cribratge + 3 dies de tractament + 1 setmana de seguiment després de l'última dosi per avaluar la seguretat.</p> <p>Objectiu primari: avaluar l'eficàcia analgèsica i la seguretat de TRAM/DEXK davant dels monocomponents en pacients amb dolor agut moderat-intens després d'una histerectomia abdominal.</p>	<p>Criteris d'inclusió: dones de 18-75 anys sotmeses a una histerectomia abdominal total o subtotal, per una causa benigna, mitjançant laparotomia infraumbilical de ≥ 3 cm. Les pacients havien de tenir un dolor moderat-intens el dia després de la cirurgia (EVA ≥ 40).</p> <p>Principals criteris d'exclusió: al·lèrgia o contraindicació a la medicació de l'estudi o a la de rescat; disfunció renal moderada-greu; insuficiència hepàtica greu; insuficiència cardíaca greu; antecedents d'alteracions gastrointestinals; antecedents d'hemorràgia; asma; epilèpsia; antecedents d'abús d'alcohol o fàrmacs; dones durant la lactància; complicacions durant la cirurgia, ús crònic d'opioides.</p>	<p>N = 606 pacients</p> <p>Grup 1 (N = 152) DU i DM: TRAM/DEXK 75/25</p> <p>Grup 2 (N = 151) DU i DM: DEXK 25</p> <p>Grup 3 (N = 150) DU i DM: TRAM 100</p> <p>Grup 4 (N = 51) DU: PBO DM: TRAM/DEXK 75/25</p> <p>Grup 5 (N = 51) DU: PBO DM: DEXK 25</p> <p>Grup 6 (N = 51) DU: PBO DM: TRAM 100</p> <p>Es permetia administrar metamizole com a medicació de rescat (500 mg, màxim 4 dosis al dia). També es permetia el paracetamol 500 mg com a antipirètic durant la fase de DM.</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p>Variable principal: mitjana de la suma de les diferències en la intensitat del dolor en repòs durant les 8 hores posteriors a la primera dosi (SPID8).</p> <p>Variables secundàries d'interès:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntuacions mitjanes escala EVA en repòs i moviment. - Percentatge de responedors (EVA < 40). - Puntuació mitjana escala d'alleujament del dolor. - Ús de medicació de rescat (% pacients). -Avaluació global del pacient (PGE) <p>SEGURETAT</p> <ul style="list-style-type: none"> -Reaccions adverses -Reaccions adverses greus 	<p>DU: SPID8 (anàlisi ITT)*</p> <p>TRAM/DEXK vs. DEXK: 242 ± 139 vs. 185 ± 139 (p < 0,001)</p> <p>TRAM/DEXK vs. TRAM: 242 ± 139 vs. 157 ± 151 (p < 0,001)</p> <p>DEXK vs. PBO: 185 ± 139 vs. 117 ± 122 (p < 0,001)</p> <p>TRAM vs. PBO: 157 ± 151 vs. 117 ± 122 (p = 0,01)</p> <p>DU: puntuació escala EVA en repòs (basal ≈ 65)**</p> <p><i>Hora 1.</i></p> <p>TRAM/DEXK vs. DEXK: 44 vs. 48 (p > 0,05)</p> <p>TRAM/DEXK vs. TRAM: 44 vs. 52 (p < 0,05)</p> <p>DEXK vs. PBO: 48 vs. 54 (p > 0,05)</p> <p>TRAM vs. PBO: 52 vs. 54 (p > 0,05)</p> <p><i>Hora 4.</i></p> <p>TRAM/DEXK vs. DEXK: 29 vs. 37 (p < 0,05)</p> <p>TRAM/DEXK vs. TRAM: 29 vs. 42 (p < 0,05)</p> <p>DEXK vs. PBO: 37 vs. 50 (p < 0,05)</p> <p>TRAM vs. PBO: 42 vs. 50 (p < 0,05)</p> <p><i>Hora 8.</i></p> <p>TRAM/DEXK vs. DEXK: 40 vs. 50 (p < 0,05)</p> <p>TRAM/DEXK vs. TRAM: 40 vs. 48 (p < 0,05)</p> <p>DEXK vs. PBO: 50 vs. 53 (p > 0,05)</p> <p>TRAM vs. PBO: 48 vs. 53 (p < 0,05)</p> <p>DU: percentatge de responedors (EVA)</p> <p>TRAM/DEXK vs. DEXK: 65% vs. 46% (p = 0,001)</p> <p>TRAM/DEXK vs. TRAM: 65% vs. 41% (p < 0,001)</p> <p>DU: puntuació escala alleujament del dolor</p> <p><i>Hora 1.</i></p> <p>TRAM/DEXK vs. DEXK: 2 vs. 1,7 (p < 0,05)</p> <p>TRAM/DEXK vs. TRAM: 2 vs. 1,5 (p < 0,05)</p> <p>DEXK vs. PBO: 1,7 vs. 1,5 (p > 0,05)</p> <p>TRAM vs. PBO: 1,5 vs. 1,5 (p > 0,05)</p> <p><i>Hora 4.</i></p> <p>TRAM/DEXK vs. DEXK: 2,4 vs. 2,1 (p < 0,05)</p> <p>TRAM/DEXK vs. TRAM: 2,4 vs. 1,8 (p < 0,05)</p>	<p>Estratègia d'anàlisi: anàlisi per ITT, adequat per als estudis de superioritat. Anàlisi PP amb resultats consistents.</p> <p>Comparador: els comparadors són els monocomponents i el placebo. Hagués estat desitjable disposar de dades respecte a altres combinacions d'analgèsics (per exemple, paracetamol + tramadol). No grup placebo en la fase de DM per valorar la sensibilitat del model.</p> <p>Variables de mesura: la variable principal (SPID8) és una de les variables recomanades per l'EMA. A la publicació hi ha disponibles les representacions gràfiques que permeten avaluar el temps que triga l'analgèsic a fer efecte i la magnitud de l'efecte.</p> <p>Altres biaixos o limitacions: no es van estandarditzar els procediments quirúrgics.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1.</p> <p>Cegament doble: 1.</p> <p>Pèrdues: 1.</p> <p>Aleatorització adequada: 1.</p> <p>Emmascarament apropiat: 1.</p>

					<p>DEXK vs. PBO: 2,1 vs. 1,4 (p < 0,05) TRAM vs. PBO: 1,8 vs. 1,4 (p < 0,05) <i>Hora 8.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 2,1 vs. 1,7 (p < 0,05) TRAM/DEXK vs. TRAM: 2,1 vs. 1,7 (p < 0,05) DEXK vs. PBO: 1,7 vs. 1,3 (p < 0,05) TRAM vs. PBO: 1,7 vs. 1,3 (p < 0,05)</p> <p><u>DU: PGE, resposta bona, molt bona o excel·lent</u> TRAM/DEXK vs. DEXK: 77% vs. 64% (p < 0,05) TRAM/DEXK vs. TRAM: 77% vs. 67% (p > 0,05)</p> <p><u>DM: puntuació escala EVA en repòs (basal = 44-50)</u> <i>Hora 24.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 20 vs. 26 (p = 0,003) TRAM/DEXK vs. TRAM: 20 vs. 23 (p > 0,05) <i>Hora 48.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 10 vs. 16 (p = 0,003) TRAM/DEXK vs. TRAM: 10 vs. 13 (p > 0,05)</p> <p><u>DM: puntuació escala EVA en moviment (basal = 40-47)</u> <i>Hora 24.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 28 vs. 34 (p < 0,001) TRAM/DEXK vs. TRAM: 28 vs. 31 (p > 0,05) <i>Hora 48.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 18 vs. 22 (p < 0,001) TRAM/DEXK vs. TRAM: 18 vs. 19 (p > 0,05)</p> <p><u>DM: percentatge de responedors (EVA)</u> TRAM/DEXK vs. DEXK: 94% vs. 83% (p < 0,001) TRAM/DEXK vs. TRAM: 94% vs. 89% (p = 0,048)</p> <p><u>DM: ús de medicació de rescat</u> <i>Hora 24.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 4,4% vs. 11% (p = 0,011) TRAM/DEXK vs. TRAM: 4,4% vs. 10% (p = 0,021) <i>Hora 48.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 6,4% vs. 12% (p > 0,05) TRAM/DEXK vs. TRAM: 6,4% vs. 12% (p > 0,05)</p>	
--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

					<p>Reaccions adverses TRAM/DEXK 9,4% dels pacients DEXK 15% dels pacients TRAM 13% dels pacients</p> <p>Reaccions adverses greus TRAM/DEXK 1 pacient (alteració psicòtica) DEXK 0 pacients TRAM 0 pacients</p>		
--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DM:** fase dosis múltiples; **DU:** fase dosi única; **EVA:** escala visual analògica; **ITT:** intenció de tractar; **PBO:** placebo; **PGE:** Patient Global Evaluation; **PP:** per protocol; **SPID:** Sum of Pain Intensity Differences; **TOTPAR:** Total Pain Relief; **TRAM/DEXK:** combinació tramadol/dexketoprofèn a dosis fixes.

* En l'anàlisi de sensibilitat per protocol (N = 505), també s'observen en els quatre casos diferències estadísticament significatives.

** Únicament no es van detectar diferències estadísticament significatives entre TRAM/DEXK i els monocomponents a l'hora 1 respecte a DEXK (p = 0,13).

† La majoria de resultats estan disponibles a la publicació en format de gràfic. Es presenten a la taula els valors numèrics aproximats.

Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

INFORME TRAMADOL/DEXKETOPROFÈN. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad [#]
<p>McQuay HJ <i>et al.</i> Br J Anaesth 2016;116(2):269-76</p> <p>DEXTRA 05</p> <p>Ref. 12</p> <p>Núm. reg. a Clinicaltrials.gov NCT01902134</p> <p>Finançat per: Menarini</p>	<p>Disseny: ACA, fase III, cegament doble, grups paral·lels, controlat amb placebo i control actiu, multicèntric i internacional.</p> <p>Té dues fases, la primera d'una dosi única (DU), on s'inclouen braços comparadors amb placebo, i la segona de dosis múltiples (DM).</p> <p>Durada: ≈ 6 setmanes. 4 setmanes de cribratge + 5 dies de tractament + 1 setmana de seguiment després de l'última dosi per avaluar la seguretat.</p> <p>Objectiu primari: demostrar l'eficàcia superior de TRAM/DEXK comparat amb els monocomponents en pacients amb dolor agut moderat-intens després d'una artroplàstia total de maluc, així com avaluar-ne la seguretat i la tolerància.</p>	<p>Criteris d'inclusió: pacients de 18-80 anys amb dolor en repòs d'intensitat almenys moderada (EVA ≥ 40) el dia després de ser sotmesos a una artroplàstia total de maluc unilateral per una osteoartritis (excloent-hi les secundàries a malalties sistèmiques o metabòliques, traumàtiques o infeccioses).</p> <p>Principals criteris d'exclusió: al·lèrgia o contraindicació a la medicació de l'estudi o a la de rescat; disfunció renal moderada-greu; insuficiència hepàtica greu; insuficiència cardíaca greu; antecedents d'alteracions gastrointestinals; antecedents d'hemorràgia; asma greu; epilèpsia; antecedents d'abús d'alcohol o fàrmacs; embarassades; dones durant la lactància; ús crònic d'opioides (ús recent d'opioides potents o tramadol durant més d'una setmana).</p>	<p>N = 641 pacients</p> <p>Grup A (N = 54) DU: PBO DM: TRAM/DEXK 75/25</p> <p>Grup B (N = 159) DU i DM: TRAM/DEXK 75/25</p> <p>Grup C (N = 53) DU: PBO DM: DEXK 25</p> <p>Grup D (N = 161) DU i DM: DEXK 25</p> <p>Grup E (N = 54) DU: PBO DM: TRAM 100</p> <p>Grup F (N = 160) DU i DM: TRAM 100</p> <p>Es permetia administrar metamizole com a medicació de rescat (500 mg, màxim 4 dosis al dia). També es permetia el paracetamol 500 mg com a antipirètic durant la fase de DM.</p>	<p><i>Fase de DU (1a dosi, dia 1) i DM (7a dosi, dia 3).</i></p> <p>EFICÀCIA Variable principal: mitjana de la suma de les diferències en la intensitat del dolor durant les 8 hores posteriors a la primera dosi (SPID8).</p> <p>Variables secundàries d'interès:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puntuacions mitjanes escala EVA. - Percentatge de responedors (EVA < 40 en repòs a les 8 hores). - Pitjor dolor en moviment. - Puntuació mitjana total de l'escala d'alleujament del dolor. - Percentatge de responedors TOTPAR (≥ 50% de l'alleujament total màxim). - Ús de medicació de rescat (% pacients). <p>SEGURETAT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reaccions adverses. - Reaccions adverses greus. 	<p>DU: SPID8 (anàlisi ITT)* TRAM/DEXK vs. DEXK: 247 ± 157 vs. 209 ± 155 (p = 0,019) TRAM/DEXK vs. TRAM: 247 ± 157 vs. 205 ± 146 (p = 0,012) DEXK vs. PBO: 209 ± 155 vs. 151 ± 159 (p < 0,001) TRAM vs. PBO: 205 ± 146 vs. 151 ± 159 (p = 0,002)</p> <p>DU: puntuació escala EVA (basal = 60) <i>Hora 1.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 35 ± 1,6 vs. 40 ± 1,6 (p = 0,028) TRAM/DEXK vs. TRAM: 35 ± 1,6 vs. 38 ± 1,6 (p = 0,167) DEXK vs. PBO: 40 ± 1,6 vs. 41 ± 1,6 (p = 0,647) TRAM vs. PBO: 38 ± 1,6 vs. 41 ± 1,6 (p = 0,2)</p> <p><i>Hora 4.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 23 ± 1,8 vs. 32 ± 1,8 (p = 0,001) TRAM/DEXK vs. TRAM: 23 ± 1,8 vs. 31 ± 1,8 (p = 0,001) DEXK vs. PBO: 32 ± 1,8 vs. 40 ± 1,8 (p = 0,002) TRAM vs. PBO: 31 ± 1,8 vs. 40 ± 1,8 (p = 0,001)</p> <p><i>Hora 8.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 31 ± 1,9 vs. 36 ± 1,8 (p = 0,04) TRAM/DEXK vs. TRAM: 31 ± 1,9 vs. 38 ± 1,8 (p = 0,009) DEXK vs. PBO: 36 ± 1,8 vs. 46 ± 1,8 (p < 0,001) TRAM vs. PBO: 38 ± 1,8 vs. 46 ± 1,8 (p = 0,003)</p> <p>DU: percentatge de responedors (EVA) TRAM/DEXK vs. DEXK: 77% vs. 67% (p = 0,055) TRAM/DEXK vs. TRAM: 77% vs. 66% (p = 0,029) DEXK vs. PBO: 67% vs. 50% (p < 0,005) TRAM vs. PBO: 66% vs. 50% (p < 0,005)</p>	<p>Estratègia d'anàlisi: anàlisi per ITT, adequat per als estudis de superioritat. En l'anàlisi de sensibilitat PP no s'observa la significació estadística en la variable principal.</p> <p>Comparador: els comparadors són els monocomponents i el placebo. Hagués estat desitjable disposar de dades respecte a altres combinacions d'analgèsics (per exemple, paracetamol + tramadol). No grup placebo en la fase de DM per valorar la sensibilitat del model.</p> <p>Variables de mesura: la variable principal (SPID8) és una de les variables recomanades per l'EMA. A la publicació hi ha disponible la representació gràfica que permet avaluar el temps que triga l'analgèsic a fer efecte i la magnitud de l'efecte.</p> <p>Altres biaixos o limitacions: no es van estandarditzar els procediments quirúrgics ni els protocols d'analgesia per al dia de la intervenció quirúrgica.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

					<p><u>DU: puntuació mitjana total alleujament del dolor</u></p> <p><i>Hora 4.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 8,5 ± 3,5 vs. 8 ± 3,3 (p = 0,182) TRAM/DEXK vs. TRAM: 8,5 ± 3,5 vs. 8 ± 3,4 (p = 0,243) DEXK vs. PBO: 8 ± 3,3 vs. 7,2 ± 3,4 (p = 0,041) TRAM vs. PBO: 8 ± 3,4 vs. 7,2 ± 3,4 (p = 0,027)</p> <p><i>Hora 8.</i> TRAM/DEXK vs. DEXK: 17 ± 7 vs. 16 ± 7,1 (p = 0,442) TRAM/DEXK vs. TRAM: 17 ± 7 vs. 16 ± 7,2 (p = 0,14) DEXK vs. PBO: 16 ± 7,1 vs. 13 ± 7 (p < 0,001) TRAM vs. PBO: 16 ± 7,2 vs. 13 ± 7 (p = 0,004)</p> <p><u>DU: Percentatge de responedors (alleujament del dolor)</u> TRAM/DEXK vs. DEXK: 58% vs. 57% (p = 0,809) TRAM/DEXK vs. TRAM: 58% vs. 52% (p = 0,283) DEXK vs. PBO: 57% vs. 38% (p < 0,001) TRAM vs. PBO: 52% vs. 38% (p = 0,013)</p> <p><u>DM: puntuació escala EVA (basal = 60)</u> TRAM/DEXK vs. DEXK: 20 ± 1,2 vs. 26 ± 1,2 (p = 0,002) TRAM/DEXK vs. TRAM: 20 ± 1,2 vs. 25 ± 1,2 (p = 0,005)</p> <p><u>DM: pitjor dolor en moviment el dia 3</u> TRAM/DEXK vs. DEXK: 24 ± 19 vs. 28 ± 22 TRAM/DEXK vs. TRAM: 24 ± 19 vs. 27 ± 20</p> <p><u>DM: ús de medicació de rescat</u> TRAM/DEXK vs. DEXK: 11% vs. 29% (p < 0,001) TRAM/DEXK vs. TRAM: 11% vs. 23% (p < 0,001)</p> <p><u>Reaccions adverses</u> TRAM/DEXK 2,8% dels pacients DEXK 4,7% dels pacients TRAM 5,1% dels pacients</p> <p><u>Reaccions adverses greus</u> TRAM/DEXK 1 pacient (edema periorbitari,</p>	
--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

					laringe i cara i hematúria) DEXK 1 pacient (úlcera duodenal) TRAM 0 pacients		
--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------	--	--

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DM:** fase dosis múltiples; **DU:** fase dosi única; **EVA:** escala visual analògica; **ITT:** intenció de tractar; **PBO:** placebo; **PP:** per protocol; **SPID:** Sum of Pain Intensity Differences; **TOTPAR:** Total Pain Relief; **TRAM/DEXK:** combinació tramadol/dexketoprofèn a dosis fixes.

* En l'anàlisi de sensibilitat per protocol (N = 548), no es van observar diferències estadísticament significatives en la variable principal SPID8 (TRAM/DEXK vs. DEXK: p = 0,104; TRAM/DEXK vs. TRAM: p = 0,068).

Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA				
		TRAM/DEXK	TRAMADOL	DEXKETOPROFÈN
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	RA (%)	2,8%-11,5%	5,1%-16,7%	4,7%-15%
	RA greus (N)	2/477	1/475	1/477
NOMBRE D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	2/477	0/475	2/477
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No utilitzar per manca de dades.	Està indicat a partir dels 12 anys amb les mateixes dosis que en adults.	No utilitzar per manca de dades.
	Ancians	Ajustar la dosi. Es recomana una dosi màxima de dos comprimits al dia i només incrementar fins a 3 comprimits si s'ha comprovat la tolerància.	Tot i que no és necessari ajustar la dosi, en pacients majors de 75 anys es pot produir un augment del temps d'eliminació, per la qual cosa pot ser necessari ajustar els intervals de dosificació.	Ajustar la dosi. Es recomana iniciar amb una dosi de 50 mg/dia que es pot incrementar fins a la dosi d'adults (75 mg/dia) si s'ha comprovat la tolerància.
	Embaràs	Contraindicat.	No utilitzar.	Contraindicat durant el 3r trimestre. No utilitzar durant la resta de l'embaràs si no és estrictament necessari.
	Lactància	Contraindicat.	Es recomana no utilitzar.	Contraindicat.
	Insuficiència hepàtica (IH)	IH lleu-moderada: utilitzar amb precaució. Dosi màxima de dos comprimits al dia. IH greu: no utilitzar.	Pot augmentar el temps d'eliminació. Es recomana precaució i prolongar si cal els intervals de dosificació.	IH lleu-moderada: utilitzar amb precaució. Dosi màxima de 50 mg/dia. IH greu: no utilitzar.
	Insuficiència renal (IR)	IR lleu: utilitzar amb precaució. Dosi màxima diària de dos comprimits dia. IR moderada-greu: no utilitzar.	Pot augmentar el temps d'eliminació. Es recomana precaució i prolongar si cal els intervals de dosificació.	IR lleu: utilitzar amb precaució. Dosi màxima de 50 mg/dia. IR moderada-greu: no utilitzar.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<i>Associacions no recomanades:</i> - Altres AINE. - Anticoagulants i heparines. - Corticoesteroides. - Liti. - Metotrexat a dosis elevades. - Fenitoïna i sulfonamides. - IMAO. - Combinació agonistes i antagonistes mixts dels receptors opioides.	<i>Associacions no recomanades:</i> - Anticoagulants (AVK). - IMAO. - Combinació agonistes i antagonistes mixts dels receptors opioides.	<i>Associacions no recomanades:</i> - Altres AINE. - Anticoagulants i heparines. - Corticoesteroides. - Liti. - Metotrexat a dosis elevades. - Fenitoïna i sulfonamides.
EFFECTE DE CLASSE		- Trastorns GI (náusees i vòmits), úlcera i hemorràgia. - Alteració de la funció renal. - Trastorns del sistema nerviós (mareigs, cefalea, somnolència). - Risc cardiovascular. - Risc de depressió respiratòria o convulsions. - Risc de tolerància i dependència.	- Trastorns GI (náusees i vòmits). - Trastorns del sistema nerviós (mareigs, cefalea, somnolència). - Risc de depressió respiratòria o convulsions. - Risc de tolerància i dependència.	- Trastorns GI (náusees, vòmits, dolor abdominal). - Alteració de la funció renal. - Risc cardiovascular.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.	No descrits.	No descrits.
PLA DE RISC		Sí	No	No
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No es disposa de dades de la combinació per períodes superiors a 5 dies.	Sí. Àmplia experiència d'ús.	Sí. Àmplia experiència d'ús.

AINE: antiinflamatori no esteroideal; AVK: antagonistes de la vitamina k; GI: gastrointestinal; IMAO: inhibidor monoamina-oxidasa; RA: reaccions adverses.

Bibliografia

1. IASP-pain.org [Internet]. Washington DC: International Association for the Study of Pain; maig 2012 [citad març 2017]. Disponible a: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>
2. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne.
3. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Tornero J, De Andres J, González-Escalada JR. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *Journal of Medical Economics*. 2011;14(3):367-380.
4. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Enquesta de Salut de Catalunya, 2015. Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Barcelona, 1a. edició, agost de 2016. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca_2015.pdf
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. EMA/CHMP/970057/2011. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); desembre 2016 [citad març 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199242.pdf
6. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57.
7. Management ASoATFoAP. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248-73.
8. NG59. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); novembre 2016 [citad març 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>
9. Fitxa tècnica d'Enanplus® (tramadol/dexketoprofèn). Menarini. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2016 [citad març 2016]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/80925/FichaTecnica_80925.html
10. Selección de AINE: entre el riesgo cardiovascular y el gastrointestinal. *Boletín INFAC Osakidetza*; 2008 volum 16(4). Disponible a: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/infac_v16_n4.pdf
11. Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Lietuviene N, et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiology*. 2016;16:9.
12. McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(2):269-76.
13. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*. 2015;16:541.
14. Olsen MF, Bjerre E, Hansen MD, Hilden J, Landler NE, Tendal B, et al. Pain relief that matters to patients: systematic review of empirical studies assessing the minimum clinically important difference in acute pain. *BMC Med*. 2017;15(1):35.
15. Derry S, Cooper TE, Phillips T. Single fixed-dose oral dexketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9.
16. Skudexum 75 mg/25 mg, dexketoprofen/tramadol, fixed NSAID-weak opioid combination. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); juny 2016 [citad març 2016]. Disponible a: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/skudexum_summary_ct15131.pdf

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Tramadol/dexketoprofèn per al tractament del dolor agut de moderat a intens. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: juliol 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

