

**FÀRMAC BUPRENORFINA Pegats**  
**INFORME PER LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA**  
**Institut Català d' Oncologia**  
**Servei de Farmàcia. ICO Duran i Reynals**  
**23/3/2005**

**1.- Identificació del fàrmac:**

Buprenorfina pegat transdèrmic. Transtec® 35 micrograms/h (20 mg; 0.8mg/dia), 52.5 micrograms/h (30 mg; 1.2 mg/dia), 70 micrograms/h (40 mg; 1.6 mg/dia).

Laboratori Grünenthal.

Conservació t<sup>a</sup> ambient.

PVP: envasos 5 pegats com 20mg 41,58 € 30mg 61,03 € 40mg 80,57€

**2.- Sol·licitud:**

Indicació:

- ? Dolor sever que no mostra resposta analgèsica a fàrmacs de segon esglao segons l' escala analgèsica de la OMS.
- ? Dubtosa utilitat en la rotació d' opioide (ROP).
- ? Possibilitat d' utilització com fàrmac opioide potent a dosis baixes.
- ? Malalts amb dificultats per l' administració oral de fàrmacs.

**3.- Descripció farmacològica:**

**3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA**

≠ **Espanya (04/2002)**

Dolor moderat a sever oncològic i dolor sever que no respon a analgèsics no opioïdes.

Aprovació per reconeixement mutu.

**3b.- Mecanisme d' acció**

La buprenorfina és un agonista/antagonista opiàci.

Segons els autors es considera esglao 3 o esglao intermitg entre 2 i 3 de l' escala de la OMS.

Grup terapèutic ATC: N02AE

**3c.- Posologia**

- Segons fitxa tècnica la dosi s' ha d' adaptar la situació particular de cada pacient (intensitat del dolor, sofriment, reacció individual) i comprovar-se a intervals regulars. S' ha d' administrar la dosi més baixa possible que proporcioni un alivi adient del dolor
- Dosi recomanada: Inici: en pacients sense tractament analgèsic previ o amb un analgèsic (no opioide) inclòs en el primer esglao de la OMS començar amb el pegat de menor concentració (35 mcg/h). Quan es canvi d' un analgèsic opioide a buprenorfina es tindrà en conte la medicació prèvia, via d' administració i dosi diària mitjana per evitar la recurrència del dolor. La següent taula pot servir de pauta:

Pretractament amb opioïds (mg/24 h)				
<b>Opioïds dèbils</b>				
dihidrocodeïna, oral	120 - 240 mg	360 mg		
tramadol, parenteral	100 - 200 mg	300 mg	400 mg	
tramadol, oral	150 - 300 mg	450 mg	600 mg	
<b>Opioïds potents</b>				
buprenorfina, parenteral	0,3 - 0,6 mg	0,9 mg	1,2 mg	2,4 mg
buprenorfina, sublingual	0,4 - 0,8 mg	1,2 mg	1,6 mg	3,2 mg
morfina, parenteral	10 - 20 mg	30 mg	40 mg	80 mg
morfina, oral	30 - 60 mg	90 mg	120 mg	240 mg
<b>Pegat inicial</b>				
<b>TRANSTEC®</b>	35 µg/h	52,5 µg/h	70 µg/h	2 x 70 µg/h

Comentario:

- Després de l'aplicació del primer pegat les concentracions sèriques de buprenorfina augmenten lentament, el que fa improbable l'aparició ràpida de l'efecte. En conseqüència, només s'ha de realitzar una primera avaluació de l'efecte analgèsic després de 24 hores.
- Ajust de la dosi i tractament de manteniment: canvi del pegat cada 72 h, ajustant-se la dosi de forma individual fins obtenir eficàcia analgèsica. Si no s'aconsegueix analgèsia suficient al final del període inicial (72 h), augmentar la dosi aplicant més d'un pegat de la mateixa concentració o canviant a la següent concentració de pegat.
- No es adequat pel tractament del dolor agut.
- Insuficiència renal: no son necessaris ajustos de dosi.
- Insuficiència hepàtica: es recomana un control acurat de pacients amb insuficiència hepàtica durant el tractament, ja que la buprenorfina es metabolitza en el fetge.

### 3d.- Farmacocinètica

3d1.- *Absorció.*: la buprenorfina pegats s'absorbeix a través de la pell. L'alliberament continu de buprenorfina a la circulació sistèmica es realitza a través de la alliberament controlat del sistema matricial basat en un polímer adhesiu.

3d2.- *Metabolisme.* la buprenorfina es metabolitza en el fetge

3d3.- *Eliminació.* dos terços del fàrmac s'eliminen inalterats per les femtes i un terç s'elimina per orina. Degut a la contínua absorció de buprenorfina procedent del dipòsit en la pell, l'eliminació és més lenta que després de l'administració intravenosa.

### 3e.- Efectes adversos

Els efectes adversos més freqüents són nàusees i vòmits. Les reaccions locals en la pell més freqüents van ser eritema i prurit (que disminueixen a les 24h de la retirada del pegat). Quan es va aplicar el pegat repetidament entre 5 mesos i 2 anys, un 7,5% dels pacients van desenvolupar exantema.

La buprenorfina té un baix risc de dependència. Després del seu ús de manera prolongada no es descarten totalment símptomes d'abstinència similars als produïts per la supressió d'opioïds.

### 3f.- Interaccions

- ? IMAO (inhibidors de la monoamino oxidasa): Possible intensificació dels efectes dels opiàcis, en base a la experiència adquirida amb la morfina.
- ? Amb altres depressors del sistema nerviós central, inclosos altres opioïds: els efectes es poden veure augmentats.
- ? No s'ha investigat la possibilitat d'interacció entre la buprenorfina i els inductors o inhibidors de CYP 3A4, i es recomana el control estricte dels pacients en tractament amb buprenorfina si s'administra concomitantment amb inhibidors (per exemple gestodeno, troleandomicina, ketoconazol, norfluoxetina, inhibidors de la proteasa del VIH ritonavir, indinavir i saquinavir) o inductors (per exemple, fenobarbital, carbamacepina, fenitoïna, rifampicina).
- ? Suc de pomelo (inhibidor enzimàtic).

Després de la retirada del pegat de buprenorfina es recomana esperar 24 hores per iniciar un altre fàrmac opiàci major.

### 3g.- Contraindicacions

- ? Hipersensibilitat a la buprenorfina o als excipients.
- ? Dependència a opioides i en el tractament de abstinència de narcòtics.
- ? Afeccions en las que la funció i el centre respiratori està afectat greument.
- ? Pacients en tt amb IMAOs o que els hagin pres en les últimes 2 setmanes.
- ? Pacients amb miastènia gravis.

### 4.- Avaluació d'eficàcia:

L'avaluació de l'eficàcia de buprenorfina en dolor crònic, maligne i no maligne, s'ha realitzat en 2 assaigs clínics de les diferents dosis en front placebo, amb metodologia randomitzada i doble cec. La variable principal és eficàcia.

El resum d'aquest estudis comparatius entre Buprenorfina TDS (Transtec) i placebo, són:

Article/Any/ Disseny	n	Eficàcia (Responedors*)				Efectes adversos	Resum
		35 mcg/h n=35	52.5 mcg/h n=41	70 mcg/h n=38	Placebo N=37		
Bohme i Likar/ 2003/ randomitzat, doble cec	151	34%	37%	50%	31%	23 % No diferències entre grups.	No existeixen diferències significatives en resposta.
Sittl i Griessinger i Likar/ 2003/ randomitzat, doble cec	154	36.6%	47.5%	33.3%	16.2%	78.8 % notificaron al menos un EA.	Existeixen diferències estadísticament significatives en els grups de 35 i 52.5 mcg/h vs placebo, però no 70mch/h vs placebo

(\*) responedors: pacients que van notificar una disminució satisfactòria del dolor i que van administrar-se més de 0.2 mg/dia de buprenorfina sublingual com analgèsia de rescat.

Variables secundàries:

Article/Any/Disseny	? Us de teràpia de rescat	Bona-complerta disminució del dolor		Hores de son ininterrompudes			
		Buprenorfina	placebo	Buprenorfina		placebo	
Bohme/Likar/2003 randomitzat, doble cec				>6h	3-6h	>6h	3-6h
				50%	40%	34%	50%
Sittl/Griessinger/Likar 2003 randomitzat, doble cec		Buprenorfina	placebo	Buprenorfina	placebo	Buprenorfina	placebo
		56,7 %	8%	43.5%	32.4%	>6h 44.1 %	2-6h 36.6% 56.1 %

Els anàlisis de les variables secundàries no han tingut tractament estadístic.

## 5.- Avaluació econòmica:

### 5a.- Cost tractament

Cost comparatiu amb alternatives similars (opiàcics utilitzats en dolor greu crònic i administració oral o transdèrmic de llarga acció) ja existents en la practica actual:

Fàrmac	Cost/mes (€)	Dosis equipotents de buprenorfina TDS i cost/mes	Cost incremental (€/mes)
Morfina MST 30mg/12h 60mg/12h	29,3€ 54,42€	35mcg/h-82,76€ 70mcg/h-161,14€	53,46€ 106,72€
Fentanil transdèrmic 25mcg/h	87,8€	35mcg/h-82,76€	-5,04€

### 5b.- Cost-eficàcia incremental

Ja que els estudis comparatius amb placebo no troben diferències, no es pot estimar el cost-eficàcia incremental.

No hi ha estudis comparatius en front l' estàndar de tractament, morfina, ni en front l' altre alternativa en pegat, fentanil.

## 6.- Bibliografia:

- Fichas Técnicas Transtec®.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2004.
- Böhme K., Likar R., Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. Pain Clin 2003; 15: 193-202.
- Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomised, double blind, placebo-controlled trial. Clin Ther.2003 Jan;25 (1)150-68.
- Böhme K. Buprenorphine in a transdermal therapeutic system—a new option. Clin Rheumatol.2002 Feb;21 Suppl 1:S13-6.
- Evans HC., Easthope SE., Transdermal buprenorphine. Drugs 2003;63(19):1999-2010.
- Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. Drugs 2004;64 (23):2629-2638.