Osakidetza
Servicio vasco de salud

EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

http://www.euskadi.net/sanidad

N.º 76 - 2003

BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA

Nombre Comercial y presentación:

TRANSTEC® (Lab. Grünenthal)
35 mcg/hora parche transdérmico, 5 parches (43,90 €)
52,5 mcg/hora parche transdérmico, 5 parches (64,42 €)
70 mcg/hora parche transdérmico, 5 parches (85,03 €)

Condiciones de dispensación:
Con receta médica.
No requiere receta de estupefaciente.

Fecha de comercialización:
Agosto 2002

Fecha de evaluación:
Mayo 2003

Calificación: EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE	¿?	La bibliografía disponible de la nueva especialidad farmacéutica es insuficiente para establecer conclusiones

Una vez realizada la evaluación de **BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

La información disponible respecto a la nueva forma farmacéutica no permite pronunciarse sobre su aportación terapéutica actual

Buprenorfina transdérmica (TDS) es una nueva forma de administración de buprenorfina indicada en el tratamiento del dolor oncológico moderado a severo y en el dolor severo que no responde a analgésicos no opioides. No es idónea para el dolor agudo. Permite la administración de buprenorfina vía transdérmica durante un periodo de 72 horas. Tras aplicar el primer parche, se alcanzan las concentraciones terapéuticas a las 12-24 horas. Una vez retirado el parche las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma regular y se eliminan en unas 30 horas. Por el momento no se dispone de estudios comparativos de buprenorfina TDS frente a otros analgésicos opioides (como morfina oral o fentanilo transdérmico) en el tratamiento del dolor crónico.

En el único ensayo clínico publicado en el que se compara la eficacia analgésica de tres dosis de buprenorfina TDS (35.0, 52.5 y 70.0 mcg/ h) frente a placebo, buprenorfina TDS fue sólo ligeramente mejor que placebo en cuanto a la proporción de pacientes respondedores. Este estudio tiene importantes limitaciones como son el escaso número de pacientes incluidos y su corta duración para el tratamiento de una dolencia crónica. Además, la ficha técnica del producto indica que la experiencia en aplicaciones durante más de dos meses es limitada. Buprenorfina TDS presentó los efectos adversos propios de los opioides. La mayoría fueron sistémicos y afectaron principalmente al sistema nervioso central (náuseas, mareos y cansancio) y en menor grado al sistema digestivo (vómitos y estreñimiento). Las reacciones adversas locales fueron transitorias y de intensidad de leve a moderada, siendo las más frecuentes eritema y prurito. Se presentaron en aproximadamente un tercio de los pacientes.

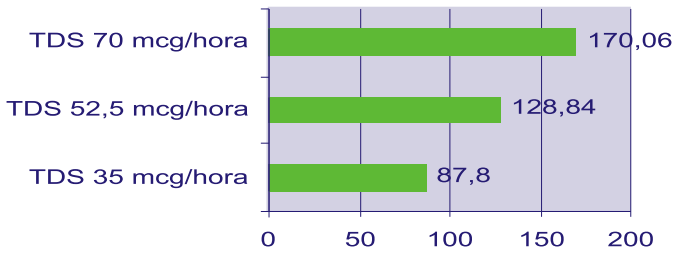
Es necesaria la realización de estudios comparativos de buprenorfina TDS frente a otros opioides, tales como morfina oral o fentanilo transdérmico, en el tratamiento del dolor crónico para establecer su lugar en terapéutica.

Es de gran importancia la notificación, a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, de las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Interesante	★★★
Aporta algo	★★
Aporta en situaciones concretas	★
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

COSTE TRATAMIENTO / MES (€) (1 parche / 3 días)



INDICACIONES APROBADAS

Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responda a analgésicos no opioides. No es idóneo para el tratamiento del dolor agudo.

Está **contraindicado** en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.
- En pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos.
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañadas o puedan estarlo.
- Pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.
- Pacientes que padezcan miastenia gravis.
- Pacientes que padezcan delirium tremens.

MECANISMO DE ACCIÓN

Buprenorfina es un opioide, agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores κ.

FARMACOCINÉTICA

El uso de la vía transdérmica permite evitar problemas como su baja absorción intestinal, su elevado efecto de primer paso hepático o su biodisponibilidad variable y puede ser útil para pacientes con dificultad de deglución o con alteraciones gastrointestinales (náuseas y vómitos). Los parches de 35, 52.5 y 70 mcg/h liberan dosis diarias de 0.8, 1.2 y 1.6 mg de buprenorfina respectivamente, durante 72 horas. Se alcanzan concentraciones terapéuticas a las 24 h de aplicar el parche de 35 mcg/h y a las 12 h del parche de 70 mcg/h. Se alcanzan concentraciones séricas máximas a las 57-59 horas. Tras retirar el parche, se elimina con una vida media aproximada de 30 h.

Aunque se elimina mayoritariamente en su forma inalterada (66%), también sufre metabolismo hepático a través del citocromo CYP3A4 y/o por glucuronoconjugación.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Selección de la dosis inicial:

- Los pacientes que no hayan recibido previamente ningún analgésico o a los que se les haya administrado un analgésico (no opioide) incluido en el primer escalón de la OMS deberán comenzar con el parche de menor concentración (35 mcg/h). Se puede continuar con el analgésico no opioide.
- Si el paciente ha estado tratado previamente con opioides, para la selección del parche adecuado deben tenerse en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la vía de administración y la dosis diaria media para evitar la recurrencia del dolor. Debe mantenerse la medicación previa durante las primeras 24 horas tras la aplicación del primer parche. Ver pauta aproximada de selección de concentración inicial de buprenorfina TDS en la tabla.

Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento:

El parche debe reemplazarse cada 72 h. Debe ajustarse la dosis de forma individual. Si a las 72 h la analgesia es insuficiente, debe aumentarse la dosis (aplicar dos parches de la misma concentración o cambiar a la siguiente concentración de parche).

En el caso de necesitar medicación de rescate utilizar buprenorfina sublingual (SL) (1 ó 2 comprimidos sublinguales de 0.2 mg cada 24 horas además del parche). Si es necesario añadir entre 0.4 - 0.6 mg de buprenorfina SL (2–3 comprimidos) debe utilizarse la siguiente concentración de parche.

Antes de la aplicación de la siguiente concentración del parche debe de tenerse en consideración la cantidad diaria total de buprenorfina necesaria (buprenorfina TDS y buprenorfina SL) y ajustar la dosis en consecuencia.

EFICACIA CLÍNICA

En el único ensayo clínico publicado en el que se compara la eficacia analgésica de tres dosis de buprenorfina TDS (35.0, 52.5 y 70.0 mcg/h) frente a placebo, buprenorfina TDS fue sólo ligeramente mejor que placebo en cuanto a la proporción de pacientes respondedores (end-point principal). Para buprenorfina TDS 35 y TDS 52.5, la diferencia frente a placebo fue estadísticamente significativa (36.6%, 47.5% y 16.2%, respectivamente). Sin embargo, con la dosis de buprenorfina TDS 70 no se alcanzaron diferencias significativas.

En lo que se refiere a los end-points secundarios estudiados, buprenorfina TDS tan solo mostró diferencias significativas frente a placebo en la reducción del requerimiento de dosis adicionales de buprenorfina SL (56.7% vs 8%; $p<0.005$ en todos los grupos). Para el resto de end-points (alivio del dolor, intensidad del dolor y tiempo de sueño no alterado por el dolor) no se observaron diferencias significativas. Este estudio tiene, entre otros, importantes limitaciones como son el escaso número de pacientes (157) y su corta duración (15 días).

SEGURIDAD

Reacciones adversas: la mayoría de los efectos adversos (69,3%) fueron sistémicos y afectaron al sistema nervioso central (SNC) (náuseas, mareos y cansancio) y en menor grado al sistema digestivo (vómitos y estreñimiento). Casi un tercio de los pacientes sufrieron algún efecto adverso local. Los más frecuentes fueron eritema (27,4%) y prurito (24,8%).

Advertencias y precauciones:

- Utilizar con precaución en caso de: intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, traumatismo craneoencefálico, disminución del grado de consciencia, shock, aumento de presión intracraneal sin posibilidad de ventilación, alteración de la función respiratoria.
- Prestar atención al posible aumento de reacciones opioides en pacientes febriles o en aquellos con incremento de temperatura de la piel por otras causas.
- Los pacientes que lleven un parche de buprenorfina TDS no deben conducir ni utilizar maquinaria (deben esperar al menos 24 h tras la retirada del mismo para realizar estas actividades).
- Después del uso prolongado de los parche de buprenorfina TDS no pueden descartarse síntomas de abstinencia de tipo opioide.

Utilización en grupos especiales:

- No se recomienda su uso en menores de 18 años.
- No es necesario el ajuste de dosis en ancianos.
- Puede usarse en insuficiencia renal.
- En pacientes con función hepática alterada la intensidad y duración de acción pueden verse modificadas.
- Está contraindicado en el embarazo y durante la lactancia.

Interacciones:

- Con IMAO administrados en los 14 días previos a la administración de un opioide hay descritas interacciones potencialmente mortales.
- Si se administra con inductores del CYP3A4 la eficacia de buprenorfina TDS se ve disminuida y si se administra con inhibidores del CYP3A4 puede verse intensificada.
- Con alcohol y fármacos depresores de la respiración y del SNC pueden intensificarse los efectos sobre el SNC.

Tabla: Selección de concentración inicial de buprenorfina TDS

Pretratamiento con opioides (mg/24h)				
Opioides débiles				
Dihidrocodeína, oral	120 - 240 mg	360 mg		
Tramadol, parenteral	100 - 200 mg	300 mg	400 mg	
Tramador, oral	150 - 300 mg	450 mg	600 mg	
Opioides potentes				
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
Concentración inicial del parche de buprenorfina TDS	35 mcg/h	52,5 mcg/h	70 mcg/h	2 x 70 mcg/h

Comité de Redacción:
Iñigo Aizpurua, Mikel Ayerdi, Julia Fernández, Susana Fernández, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Juan Salgado.

Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un **Informe de Evaluación** más extenso, que está a disposición de todos los interesados. Se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.