

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI BUPRENORFINA / NALOXONE ATC N07BC51
(SUBOXONE®)**

Presentata da Commissione Terapeutica Provinciale SANLURI

In data novembre 2008

Per le seguenti motivazioni:

L'associazione dei principi attivi Buprenorfina e Naloxone, per somministrazione sublinguale, è innovativa allo scopo di scoraggiare il potenziale abuso endovenoso della buprenorfina ; che è indicata per il trattamento sostitutivo nella dipendenza da oppiacei.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'impiego di oppiacei come droga d'abuso comporta lo sviluppo rapido di una dipendenza psico-fisica e di tolleranza (che porta a un aumento del dosaggio per ottenere gli effetti iniziali). La dipendenza fisica determina la necessità di un uso continuativo dello stesso oppiaceo o di una sostanza simile per prevenire l'astinenza. La sospensione del farmaco o la somministrazione di un antagonista porta alla comparsa di una caratteristica sindrome da astinenza autolimitante. Quest'ultima in genere include segni e sintomi di ipereccitabilità del SNC e la gravità della sindrome cresce con l'aumentare della dose di oppiaceo e con la durata della dipendenza. I sintomi compaiono già 4-6 h dopo la sospensione e, per l'eroina, raggiungono il massimo tra 36 e 72 h. Uno stato d'ansia e un desiderio impellente (craving) per la droga vengono seguiti da un aumento della frequenza respiratoria a riposo (> 16 atti respiratori al minuto), in genere con sbadigli, sudorazione, lacrimazione e rinorrea. Altri sintomi sono la midriasi, la piloerezione ("pelle d'oca"), i tremori, le contrazioni muscolari, gli accessi di caldo e di freddo, i dolori muscolari e l'anoressia. La sindrome da astinenza in persone che assumevano metadone (che ha un'emivita lunga), si sviluppa più lentamente.

Le persone che abusano di stupefacenti possono essere a rischio non solo di tossicità intrinseca alla droga stessa, ma anche di quella derivata dalla pratica di iniettarsi preparazioni previste per la somministrazione orale. Gli eccipienti utilizzati nella produzione delle forme orali di solito sono insolubili e possono provocare ascessi nella sede di iniezione o anche necrosi e gangrena; inoltre, depositi a livello cardiaco o polmonare possono causare grave tossicità cardiaca o polmonare. Altri rischi sono le infezioni successive all'uso di aghi infetti o diluenti non sterili

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Attualmente la terapia sostitutiva con metadone è il metodo preferito per lo svezzamento dagli oppiacei, in ragione della sua emivita lunga e delle sue proprietà sedative meno marcate. Il metadone viene somministrato

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 – Cagliari -

Tel. 070-6065336 **Fax:** 070-6065459

Email: san.segreteriaptr@regione.sardegna.it

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

per via orale nella quantità minima (in genere, 30 mg/die) sufficiente a prevenire i segni gravi di astinenza, ma non necessariamente tutti i segni. Dosi più alte vanno somministrate soltanto quando si osservano segni fisici di astinenza. Dosi comprese tra 25 e 45 mg possono produrre perdita di coscienza se il soggetto non ha sviluppato tolleranza. Una volta stabilita la dose adeguata, essa va ridotta progressivamente di non più del 20% al giorno. Le manifestazioni acute di astinenza scompaiono di solito entro 7-10 gg, ma i pazienti lamentano spesso debolezza, insonnia e una grave ansia pervasiva per diversi mesi.

La buprenorfina è un agonista parziale dei recettori μ per gli oppiacei; induce analgesia e altri effetti sul sistema nervoso centrale qualitativamente molto simili a quelli della morfina. L'elevata affinità recettoriale comporta la formazione di un legame molto forte che si dissocia lentamente e con difficoltà, determinando una inibizione prolungata dell'azione dell'eroina eventualmente assunta a scopo voluttuario.

In quanto agonista parziale, la buprenorfina possiede effetti farmacologici dose-dipendenti entro un determinato arco posologico, oltre il quale, pur aumentando il dosaggio, non si ottiene un corrispondente incremento dell'attività (effetto tetto): la dose proposta nel trattamento sostitutivo può essere così 40 volte superiore a quella utilizzata a scopo analgesico.

Non può essere utilizzata nei pazienti in trattamento con alte dosi di metadone che rappresenta lo standard terapeutico.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il farmaco richiesto è una nuova associazione in compresse sublinguali di buprenorfina con naloxone con un rapporto 4: 1.

Indicazioni registrate

Trattamento sostitutivo nella dipendenza da oppioidi, nell'ambito di un trattamento medico, sociale e psicologico. Il ruolo del componente naloxone è quello di scoraggiarne l'uso improprio per via endovenosa. Adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano dato il proprio consenso al trattamento della loro situazione di tossicodipendenza.

Modalità di registrazione : il farmaco ha ricevuto autorizzazione centrale EMEA il 26/09/2006. In Italia la data di prima commercializzazione è stata il 14 aprile 2008, è inserito nella lista dei medicinali sottoposti a monitoraggio intensivo per le sospette reazioni avverse.

Modalità di dispensazione: fascia H / Osp 2

Posologia e modalità di somministrazione

Il medicinale è disponibile in compresse sublinguali da 2 mg/0,5 mg e da 8 mg/2 mg, e possono essere assunte in un'unica somministrazione o in somministrazioni successive, con l'assunzione della compressa seguente immediatamente dopo la dissoluzione della prima.

ADULTI. Mantenimento: il dosaggio deve essere progressivamente aumentato in base alla risposta clinica del singolo paziente e non deve eccedere il dosaggio giornaliero di 24 mg. Il dosaggio viene ottimizzato in base a

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

una successiva valutazione delle condizioni cliniche e psicologiche del paziente e deve essere raggiunto con combinazione delle compresse da 2-8 mg.

Somministrazione a giorni alterni: una volta raggiunto un livello di stabilizzazione soddisfacente e' possibile diminuire la frequenza di dosaggio, somministrando al paziente a giorni alterni un dosaggio corrispondente al doppio del dosaggio giornaliero calibrato su base individuale.

Non e' raccomandato nei bambini al di sotto dei 15 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

I dati di efficacia sono rappresentati in un RCT, in doppio cieco, della durata di 4 settimane, seguito da uno studio di sicurezza in aperto di 48 settimane, dove 326 pazienti con dipendenza da eroina sono stati randomizzati a 16 mg di buprenorfina + 4 mg di naloxone, a 16 mg di buprenorfina o a placebo in rapporto 1:1:1. Obiettivo principale dello studio era la valutazione dell'efficacia di buprenorfina, di buprenorfina+ naloxone verso placebo.

I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio quotidiano relativamente al dosaggio e all'efficacia dal lunedì al venerdì e veniva fornita la terapia per il fine settimana.

La percentuale di campioni di urine negativi agli oppioidi era superiore per i trattamenti di buprenorfina da sola (20,7 %) e in associazione (17,8 %) rispetto al placebo (5,8 %).

I dati di efficacia e di sicurezza a lungo termine sono riportati in tre studi condotti su 1158 pazienti per 52 settimane.

In un altro studio condotto su 166 pazienti controllato e randomizzato della durata di sei mesi non sono emerse differenze significative tra un counselling standard (consegna 1 o 3 volte alla settimana) ed un counselling intensivo (consegna 3 volte alla settimana).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

L' efficacia dell'associazione buprenorfina/naloxone è sovrapponibile alla buprenorfina da sola, non si è dimostrato che l'associazione riduca l'abuso del farmaco per via iniettiva..

Gli eventi avversi sono sovrapponibili

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

L'aggiunta di naloxone alle compresse di buprenorfina ha lo scopo di scoraggiare l'uso improprio che avviene con le compresse di buprenorfina, che vengono disciolte per l'autosomministrazione endovenosa a scopo stupefacente, in quanto il naloxone, somministrato per via parenterale, può provocare crisi di astinenza e comunque non consentire l'effetto voluto. La riduzione del rischio di abuso per via iniettiva però non è sostenuta da studi importanti.

L'aggiunta di naloxone alla buprenorfina per via sublinguale comunque non riduce/modifica l'efficacia della buprenorfina.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

La somministrazione dell'associazione buprenorfina/naloxone ha dimostrato di essere efficace quanto la somministrazione di buprenorfina.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

L'associazione buprenorfina/naloxone è classificata in classe H, la prescrizione è riservata all'uso ospedaliero e ai SERD (OSP2 – uso ospedaliero / extraospedaliero su dispos. reg.)

Prezzo al pubblico: confezione da 7 cpr da 8 mg € 30.04

Prezzo ex factory : confezione da 7 cpr da 8 mg € 20.16

Buprenorfina cpr orodispersibili sublinguali 2 mg e 8 mg (Subutex®)

Terapia : 8 mg / die per 21 giorni € 90,09

Buprenorfina/Naloxone cpr orodispersibili sublinguali 2 mg/05 mg e 8 mg/2 mg (Suboxone®)

Terapia : 8 mg / die per 21 giorni € 90,12

Metadone cloridrato 1mg/1ml Fl.x os da 5 – 10 – 20 ml (generico)

Terapia : 30 mg /die per 21 giorni

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☐ proposta di inserimento **non accolta**
☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

L'efficacia dell'associazione è sovrapponibile alla buprenorfina da sola, Il vantaggio dell'associazione Buprenorfina + naloxone è che la presenza del naloxone, che non può essere separato dalla buprenorfina se non con metodi sofisticati di laboratorio, rende la buprenorfina non più appetibile per l'uso illecito

9. BIBLIOGRAFIA

1. Suboxone. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. EMEA. Committee for Human medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Suboxone. Scientific Discussion;
3. Buprenorfina: un'alternativa al metadone. *The Medical Letter* 2003; XXXII:25-7;
4. AIFA Guida all'uso dei farmaci Anno 2008;
5. Informazione sui farmaci – La Bussola;
6. Dialogo sui farmaci set- ott 2008;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

7. Fudala PJ et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New Engl J Med* 2003; 349:949-58;
8. Fiellin DA et al. Long-term treatment with buprenorphine/naloxone in primary: results at 2-5 years. *Am J Addict* 2008; 17:116-20;
9. Fiellin DA et al. Counselling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *New Engl J Med* 2006; 355:365-74;
10. Bell JR et al. Optimising the benefits of unobserved dose administration for stable opioid maintenance patients: follow-up of a randomised trial. *Drug Alcohol Depend* 2008; 96:183-6;
11. Alho H et al. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend* 2007; 88:75-8;
12. Fudala PJ et al. Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998; 50: 1-8.