

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1999/2006)

Parere relativo a:

BUPRENORFINA + NALOXONE

Giugno 2009

Motivazione CRF della non introduzione in PTR dell'associazione

Buprenorfina + Naloxone

In merito alla richiesta di inclusione in PTR dell'associazione buprenorfina + naloxone, la Commissione Regionale del Farmaco ha esaminato le fonti scientifiche disponibili al riguardo ed esprime il seguente parere.

Indicazioni registrate e caratteristiche dell'associazione buprenorfina/naloxone

L'associazione buprenorfina + naloxone è indicata per il 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. L'uso del farmaco è indicato in adulti e adolescenti di età superiore ai 15 anni che abbiano dato il proprio consenso al trattamento della loro situazione di tossicodipendenza.

La specialità medicinale, disponibile come compresse sublinguali, è costituita dall'associazione di buprenorfina e naloxone in rapporto ponderale di 4 a 1. Sono disponibili in commercio due formulazioni che differiscono per il dosaggio; buprenorfina 2 mg/ naloxone 0,5 mg e buprenorfina 8 mg/2 mg naloxone.

Buprenorfina (già in commercio da sola con la medesima indicazione della specialità a base di buprenorfina/naloxone) è un agonista parziale dei recettori per gli oppiacei di tipo mu.

E' un farmaco ad attività multirecettoriale dal momento che oltre all'effetto di agonismo parziale sui recettori possiede anche un'attività antagonista sui recettori per gli oppiacei di tipo K ed un agonismo sui recettori NOP.

L'agonismo parziale sui recettori oppiacei di tipo mu rende la molecola di buprenorfina una alternativa sicura rispetto al metadone, in quanto il rischio di depressione respiratoria da sovradosaggio risulta ridotto. Ciò è particolarmente importante nel caso della popolazione tossicodipendente.

Nelle revisioni della Cochrane library, buprenorfina a dosaggi medio-alti risulta sovrapponibile al metadone per il trattamento della astinenza da oppiacei e per il trattamento di mantenimento. Buprenorfina risulta indicata nel caso in cui non siano tollerati alti dosaggi di metadone e nei casi di consegna del farmaco, in quanto il rischio di depressione respiratoria da sovradosaggio è molto ridotto rispetto al metadone.

Il naloxone è un antagonista non selettivo dei recettori per gli oppiacei che presenta attività clinica solo per somministrazione per via parenterale.

L'attività clinica di buprenorfina/naloxone si fonda prevalentemente sulle diverse proprietà farmacodinamiche dei due farmaci in esso contenuti.

In particolare quando assunto correttamente e cioè per via sublinguale si verifica il solo assorbimento di buprenorfina con conseguente efficacia clinica (il naloxone è scarsamente assorbibile per via enterale) mentre se assunto non correttamente per via endovenosa, oltre alla buprenorfina viene assorbito anche il naloxone che agisce da antagonista recettoriale generando una situazione clinica di discomfort e/o lieve astinenza nel paziente tale da scoraggiarne l'uso per tale via.

Il rapporto di 4:1 presente nella compressa di buprenorfina/naloxone se da un lato determina lo sviluppo di un effetto antagonista da parte del naloxone quando assunto per via endovenosa, dall'altro non interferisce con l'efficacia clinica di buprenorfina quando assunto correttamente e cioè per via sublinguale.

Buprenorfina/naloxone è stato sviluppato per mettere a disposizione del clinico una specialità medicinale di efficacia clinica sovrapponibile a quella di buprenorfina da sola ma con una minore possibilità di abuso (cessione del farmaco a terzi o utilizzo fuori prescrizione medica e per una via di somministrazione non corretta, ad es. endovenosa) da parte del paziente tossicodipendente.

Questo comportamento rappresenta un fattore di rischio nell'insorgenza di complicanze della dipendenza da sostanze (diffusione di malattie infettive correlate alla tossicodipendenza, decessi da sovradosaggio o da associazioni di più farmaci, induzioni di nuovi stati di dipendenza da sostanze, fenomeni di autocura ecc.).

Efficacia clinica di buprenorfina/naloxone

Alcuni studi clinici hanno dimostrato come l'efficacia clinica e il profilo di sicurezza di buprenorfina/naloxone sia sovrapponibile a quello di buprenorfina.

Il principale studio è stato effettuato da Fudala e altri (2003); si tratta di uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco che confrontava il trattamento ambulatoriale di tre gruppi di pazienti dipendenti da oppiacei, assegnati rispettivamente al trattamento con buprenorfina (16 mg) – naloxone (4

mg), buprenorfina sola (16 mg) e placebo, somministrati quotidianamente per quattro settimane. I risultati riguardavano la percentuale di dosaggi urinari di oppiacei d'abuso negativi e la autopercezione del craving (desiderio irrefrenabile) per le sostanze. Furono coinvolti 326 pazienti. Il doppio cieco fu interrotto perchè sia il trattamento con buprenorfina-naloxone che quello con sola buprenorfina risultarono molto più efficaci del placebo. Gli eventi avversi erano presenti in maniera simile sia nel gruppo placebo che nei gruppi con farmaci attivi. La proporzione di campioni urinari negativi per oppiacei d'abuso era simile nei due gruppi con farmaci attivi, come pure la autopercezione del craving. Gli autori concludono che sia l'associazione buprenorfina-naloxone sia la buprenorfina sola, somministrate ambulatorialmente sono farmaci sicuri ed efficaci nel ridurre l'uso di oppiacei e il craving per gli oppiacei in persone dipendenti da oppiacei

Ahlo ed altri hanno pubblicato uno studio osservazionale sul misuso (uso per via endovenosa) di buprenorfina o buprenorfina-naloxone in persone in trattamento per dipendenza da oppiacei. Il 73% di coloro che risposero al questionario individuaronò la buprenorfina come la sostanza maggiormente oggetto di misuso. Il 68% del campione dichiarò di aver provato ad utilizzare buprenorfina-naloxone per via endovenosa, e l'80% di questo gruppo dichiarò di aver riportato una "brutta esperienza". Gli autori concludono che l'associazione buprenorfina-naloxone può rappresentare un mezzo efficace per scoraggiare il misuso di buprenorfina.

Mentre buprenorfina è largamente oggetto di misuso in Finlandia, dove l'eroina è scarsamente disponibile, non esistono dati attendibili sulla diffusione del fenomeno in Italia.

Bioequivalenza tra buprenorfina e buprenorfina/naloxone

Studi di farmacocinetica (Strain e altri in uno studio effettuato su volontari) hanno evidenziato come a parità di dosaggio i due farmaci abbiano una biodisponibilità sovrapponibile.

Aspetti normativi e organizzativi

La principale indicazione dell'associazione buprenorfina-naloxone è rappresentata dalla prevenzione dell'uso scorretto di buprenorfina (naloxone se iniettato provoca una lieve crisi di astinenza, scoraggiando l'uso e.v.

Il recente decreto del Ministero della Salute n. 278 del 29/11/2007 introduce la possibilità di consegna al paziente o a un suo delegato della terapia farmacologica per il trattamento della dipendenza da oppiacei fino a 30 giorni di trattamento. La Regione Emilia-Romagna ha messo a punto specifiche indicazioni che, interpretando le previsioni del decreto, orientano i Servizi per le tossicodipendenze nella sua applicazione (Circolare n.1 del 24 giugno 2008, a firma del Responsabile Servizio Salute mentale, dipendenze patologiche, salute nelle carceri "Indicazioni alle aziende sanitarie e agli enti accreditati per il trattamento delle dipendenze in merito alla consegna ai pazienti in trattamento dei farmaci per la dipendenza da oppiacei"). In questa circolare si sono fornite indicazioni ai Servizi affinché la consegna dei farmaci avvenga in casi selezionati, e soprattutto che la consegna di quantitativi rilevanti avvenga con gradualità e a seguito di una dimostrata compliance al trattamento. Queste misure tendono a incentivare un uso corretto dei farmaci, anche se è ovvio che il rischio di misuso del farmaco consegnato al paziente è sempre presente.

La normativa nazionale prevede che i Sert siano tenuti a garantire la continuità del trattamento per pazienti in terapia con farmaci sostitutivi degli oppiacei che per vari motivi debbano trascorrere un periodo lontano dal proprio domicilio. La biodisponibilità di buprenorfina-naloxone sovrapponibile a buprenorfina da sola consente di fatto il passaggio da un trattamento all'altro; oggi i Sert regionali garantiscono la continuità terapeutica agli utenti provenienti da altre regioni in terapia con buprenorfina/naloxone somministrando buprenorfina da sola. Inoltre la citata normativa nazionale consente la consegna del farmaco fino a 30 gg.

Probabilmente esisteranno casi sporadici per i quali sarà indispensabile garantire la disponibilità continuità terapeutica di buprenorfina/naloxone, per esplicita indicazione del medico del Sert che segue il paziente.

Costi del trattamento:

Il costo del farmaco è del 30% circa superiore al costo di Buprenorfina.

Conclusioni

Come riportato nel citato studio di Fudala del 2003, sia l'associazione buprenorfina-naloxone sia la buprenorfina sola, somministrate ambulatorialmente sono farmaci sicuri ed efficaci nel ridurre l'uso di oppiacei e il craving per gli oppiacei in persone dipendenti da oppiacei. La biodisponibilità di buprenorfina-naloxone sovrapponibile a buprenorfina da sola consente lo switch terapeutico da un trattamento all'altro senza necessità di modifiche di dosaggio.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Non esistendo dati attendibili sulla diffusione del fenomeno “misuso di buprenorfina con utilizzo improprio per via e.v.” in Italia o nella nostra Regione, il rapporto costo/beneficio non appare ad oggi tale da raccomandare l’inclusione di buprenorfina/naloxone nel Prontuario Terapeutico Regionale.

La normativa nazionale prevede che i Sert siano tenuti a garantire la continuità del trattamento per pazienti in terapia con farmaci sostitutivi degli oppiacei che per vari motivi debbano trascorrere un periodo lontano dal proprio domicilio. Pur essendo possibile lo switch terapeutico a buprenorfina per chi utilizzasse buprenorfina-naloxone, potrebbe rendersi necessario in casi sporadici la disponibilità di buprenorfina-naloxone per rispettare il piano terapeutico eventualmente predisposto da altro Sert ubicato al di fuori della Regione Emilia-Romagna.

Bibliografia

1. Ahlo et al Abuse Liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2007;88:75-78
2. Comer SD et al. Buprenorphine/naloxone reduces the reinforcing and subjective effects of heroin-dependent volunteers. *Am J Addict* 2004;12 Suppl1:S42-S66
3. Fudala et al 2003 Office-based treatment of opiate addiction with sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New Engl. J. Med* 2003;349:949-58
4. Strian et al Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug Alcohol Depend.* 2004;74:37-43
5. Mendelsohn et al . 1997. Bioavailability of sublingual buprenorphine. *J Clin Pharmacol.* 1997 Jan;37(1):31-7
6. Ling W et al. A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the national Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction* 2005;100:1090-100.
7. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence, Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M, Cochrane Drugs and Alcohol group

Documento approvato dalla CRF nella seduta del 18 giugno 2009