

**Läkemedel:** Norspan (buprenofin)  
**Företag:** Mundipharma  
**Godkänt för försäljning:** 2006-02-10  
**Granskat:** 2006-07

### Utlåtande från Läksaks expertgrupp för smärta

Kommer snart!

# Samma måttliga smärtlindring av buprenorfin i plåster som i tablett

## Sammanfattning

Norspan är ett plåster som frisätter buprenorfin i doserna 5, 10 eller 20 mikrogram/timme under 7 dagar. Buprenorfin ingår i gruppen opioidläkemedel och har använts mot smärta i mer än 25 år. Buprenorfin är en så kallad partiell agonist, vilket innebär att såväl den analgetiska opioideffekten som opioidbiverkningarna planar av från en viss koncentrationnivå.

Biotillgängligheten efter peroral tillförsel är förhållandevis låg och perorala beredningar av buprenorfin administreras därför sublinguallt (till exempel Temgesic 0,2 – 0,4 mg var 6:e – 8:e timme). På senare tid har buprenorfin även använts vid behandling av opiatmissbruk men då i högre dosering (Subutex 0,4 – 8 mg).

Någon tydlig fördel i form av bättre smärtlindring eller högre livskvalitet med buprenorfin som plåster jämfört med tablett har inte presenterats. Inte heller har buprenorfinplåster jämförts mot andra opioidplåster, det vill säga sådana som frisätter fentanyl.

## Klinisk effekt

Randomiserade och kontrollerade studier på buprenorfinplåster i den dosering som ingår i Norspan har ännu inte publicerats. Däremot föreligger ett antal studier på ett högre doserat buprenorfinplåster (35; 52,5 eller 70 mikrogram/timme). Evans och Easthope har sammanställt kliniska studier på det högre doserade plåstret [1]. Läkemedelsverket tillhandahåller vissa uppgifter ur tre pivotala kliniska prövningar av Norspan i produktmonografin [3]. Efter kontakt med läkemedelsföretaget Mundipharma erhöll vi en sammanställning av kliniska prövningar av BuTrans (det vill säga det engelska handelsnamnet för Norspan) från London New Drugs Group [2]. Enligt denna sammanställning har BuTrans/Norspan studerats vid artrossmärta, ryggsmärta och så kallad kronisk,

icke malign smärta. I avsaknad av tillgången till all information kan vi endast lista information som hämtas ur dessa inkompleta källor.

Avseende studiedesign så är en så kallad ”double dummy” teknik, där samtliga patienter erhåller såväl ett plåster som tablett det optimala tillvägagångssättet för att ta reda på om plåstret medför en bättre smärtlindring. Endast en studie på Norspan använder sig av placeboplåster. Vidare är ett påvisande av ett dos-respons förhållande avseende smärtlindring en indikation på en specifik farmakologisk effekt. Dos respons data är ej tillgängliga för Norspan. Data från studierna på det högre doserade buprenorfinplåstret illustrerar detta (ruta 1).

### **Ruta 1.**

#### **Information från studier med det högre doserade buprenorfinplåstret [1].**

Det kan finnas en övertro på plåster som beredningsform, vilket resulterar i större placeboeffekt i plåstergruppen än i tablettgruppen. I en sex dagar lång studie på kronisk, svår cancerrelaterad samt icke cancerrelaterad smärta på det högre doserade buprenorfinplåstret (Böhme & Likar; Pain Clinic 2003; 25 (1) 193-202), där patienterna hade tillgång till sublingualt buprenorfin, medförde placeboplåstret att dosen peroral opioid kunde minskas med 52 procent i placebogruppen och mellan 59 och 71 procent under behandling med buprenorfinplåstret i dosering 35 – 70 mikrogram/timme. Skillnaderna mellan buprenorfinplåstret och placeboplåstret i denna studie var inte statistiskt signifikanta. I en liknande studie som varade 15 dagar medförde buprenorfinplåstren en signifikant minskning av opioidförbrukningen jämfört med placeboplåster (Sittl, Griessinger och Likar 2003; 15 (2) 193-202). Effektskillnaderna mellan buprenorfinplåster 35 mikrogram/timme och 70 mikrogram/timme är små och inte alltid statistiskt signifikanta.

### **Artrossmärta**

Två randomiserade studier med Norspan har genomförts. Studie 2 ingår i läkemedelsverkets lista av pivotala studier för Norspan.

*Studie 1.* I denna studie på 315 patienter jämfördes buprenorfinplåster 5-20 mikrogram/timme mot ett placeboplåster. Samtliga patienter hade möjlighet att använda ibuprofen 400 mg x 4. Number needed to treat (NNT) avseende andelen patienter som inte avbröt på grund av ineffektiv smärtlindring beräknades till 8, vilket motsvarar en effektskillnad på 12,5 procent [2].

*Studie 2.* I denna studie på 238 patienter med höftleds- och/eller knäartros jämfördes buprenorfinplåster (5-20 mikrogram/timme) mot sublinguala buprenorfin-tabletter med double dummy-teknik avseende analgetisk effekt och säkerhet. I studien titrerades först ”optimal smärtlindring” fram med buprenorfin, antingen som plåster eller som sublingual resoriblett med double dummy teknik (vilket betyder att samtliga patienter erhåller såväl ett plåster som en tablett att ta under tungan). Därefter bibehölls denna dos under 28 dagar. Smärtintensitet mättes med visuell analog skala (VAS) och plåstret ansågs likvärdigt resoribletten om skillnaden mellan behandlingarna i slutet av underhållsfasen låg inom  $\pm 15$  mm på en 100 mm VAS. Av de randomiserade patienterna lämnade 53 procent

plåstergruppen och 55 procent resoriblettgruppen studien under titreringsfasen, de flesta på grund av biverkningar (36 % respektive 44 %). Bristande effekt under hela studieperioden fick 14 procent i plåstergruppen och 9 procent i resoriblettgruppen att lämna studien. För kvarvarande patienter påvisades likhet mellan behandlingarna i underhållsfasen enligt redovisade kriterier. Slutlig optimal dos var hos 14 procent av plåsterbehandlade patienter 5 mikrogram/timme, hos 45 procent 10 mikrogram/timme och hos 41 procent 20 mikrogram/timme [2,3].

### **Ryggsmärta**

Två randomiserade studier med Norspan har genomförts.

*Studie 3.* I denna studie på 134 patienter med kronisk ländryggsvärk, där behandling med icke-opioider ansetts otillräcklig, jämfördes buprenorfinplåster (5-20 mikrogram/timme) mot en kombinationstablett bestående av paracetamol (325 mg) och oxykodon (5 mg) (1-3 tabletter 4 gånger dagligen) eller placebo. Majoriteten hade diagnoser relaterade till intervertebrallederna eller mellankotskivan. Titring till "acceptabel smärtnivå" skedde under en inledningsfas. Därefter behandlades patienterna med denna dos under 63 dagar. Eventuell tidigare NSAID-dos bibehölls. Smärtintensitet mättes med visuell analog skala (VAS). Det initiala VAS-medelvärdet för smärta var 71 mm. Smärtintensiteten minskade i placebogruppen med 10 mm, för buprenorfin med 19 mm samt för oxycodon/paracetamol med 18 mm. 44 procent av patienterna lämnade studien på grund av bristande effekt i placebogruppen, 16 procent i buprenorfingruppen och 2 procent i oxycodon/paracetamolgruppen, ingen på grund av biverkningar. Smärtminskningen höll sig relativt stabil under försöksperioden [2,3].

*Studie 4.* I denna icke placebokontrollerade studie på 270 patienter jämfördes buprenorfinplåster mot hydrokodon i kombination med paracetamol. I båda grupperna minskade smärtskattningen från 7,7 till 6 på den 10-gradiga skalan [2].

### **Kronisk smärta orsakade av degenerativa led- eller skelettsjukdomar**

*Studie 5.* En tremånadersstudie avseende dosbehovet av buprenorfin har genomförts på patienter med denna indikation. En kontrollgrupp saknas dock. Efter tre månader använde

14 procent 5 mikrogram/timme, 35 procent stod på 10 mikrogram/timme och 48 procent använde sig av 20 mikrogram/timme [2].

*Studie 6.* Läkemedelsverket anger ytterligare en klinisk studie där patienter med kroniska smärtor orsakade av benigna tillstånd där tidigare insatt behandling med orala opioider hade givit tillfredställande smärtlindring. Majoriteten av patienterna hade ortopediskt relaterade smärtor i rygg, knä eller höft. Patienterna randomiserades till buprenorfin eller placebo via plåster. Efter utsättande av tidigare opioidterapi skedde en upptitring av transdermalt buprenorfin till tillfredställande smärtlindring eller debut av oacceptabla biverkningar. Lägsta plåsterstyrka var 5 mikrogram/timme och högsta 20 mikrogram/timme. Patienter som erhöll tillfredställande, stabil smärtlindring randomiserades därefter till antingen plåster med framtitrerad dos eller till plåster med placebo. Av 588 patienter som tidigare kunnat kontrollera sina smärtor med orala opioider lämnade 145 (25 %) studien i titreringsfasen på grund av otillräcklig smärtlindring och

136 (23 %) på grund av biverkningar. Av de 266 som kvarstod i fick 51 procent av patienterna under dubbelblindfasen i buprenorfingruppen otillfredsställande smärtlindring medan motsvarande siffra i placebogrupperna var 65 procent. Vid behovsmedicinering med paracetamol var i genomsnitt 850 mg/dag i buprenorfingruppen och 1100 mg/dag i placebogrupperna [3].

I sin sammanfattning anser Läkemedelsverket att de kliniska studierna talar för samstämmighet i analgetiskt spektrum mellan buprenorfin administrerat som resoriblett och som plåster. En kortverkande buprenorfinberedning kan således användas som test för lämpligheten av en fortsatt plåsterbehandling. Behandlingssvaret vid konvertering från annan opioid till transdermalt buprenorfin är varierande vilket bör uppmärksammas vid byte [3].

## Biverkningar

Biverkningar som noterades hos patienter med buprenorfinplåstret inkluderar huvudvärk, illamående, yrsel och trötthet. Klåda vid applikationsstället och huvudvärk noterades även i placebogrupperna. I en klinisk studie rapporterades hudirritation efter borttagande av plåstret hos 25 procent och rodnad hos 55 procent av patienterna.

## Interaktioner, graviditet och amning

Buprenorfin metaboliseras i levern via cytokrom P450 3A4. Detta innebär att läkemedel som inducerar detta enzymsystem, såsom karbamazepin eller rifampicin, medför en minskad effekt av buprenorfin medan läkemedel som hämmar CYP3A4, såsom olika makrolider eller imidazolpreparat, medför en ökad effekt av buprenorfin.

Enligt översiktsartikeln från England är buprenorfin kontraindicerat under graviditet [2].

I SPC för peroralt buprenorfin med handelsnamnet Temgesic anges följande:

*Graviditet:* Centralt verkande analgetika kan förorsaka neonatal andningsdepression. Under timmarna närmast före väntad förlossning bör dessa preparat ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret.

*Amning:* Buprenorfin passerar över i modersmjölk men risk för påverkan på barnet synes osannolik vid terapeutiska doser.

## Kostnadsaspekter

28 dagars behandling med buprenorfin som plåster eller tablett i ekvipotenta doser enligt en jämförande studie på patienter med artrossmärta. Priser hämtade 2006-07-25.

Norspan plåster 5 mikrog/timme	227 kr
Temgesic tabl. 0,2 mg x 3	292 kr
Norspan plåster 10 mikrog/timme	377 kr
Temgesic tabl. 0,2 mg x 4	390 kr
Norspan plåster 20 mikrog/timme	647 kr
Temgesic tabl. 0,4 mg x 3	489 kr

Carl-Olav Stiller                      Birgitta Norstedt Wikner  
Docent, bitr. överläkare      Bitr.överläkare  
Avd för klinisk farmakologi,  
Karolinska universitetssjukhuset, Solna

## Referenser

1. Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs*. 2003;63(19):1999-2010; discussion 2011-2. Review.
2. Katie Smith; London New Drugs Group APC/DTC Briefing document; 7-day Buprenorphine patch for severe chronic pain; June 2006. National electronic Library for Medicines [www] The National Health Service, NHS. Hämtat från <http://www.druginfozone.nhs.uk>
3. Läkemedelsmonografi. Norspan. Läkemedelsverket, mars 2006. [www] Hämtat från <http://www.lakemedelsverket.se>
4. SPC. Temgesic. Fass.se [www] Läkemedelsindustriföreningen, LIF. Hämtat från <http://www.fass.se>