

DEXIBUPROFENO

Fecha 02/10/06

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dexibuprofeno

Autores / Revisores: Rocío Buló Concellón. M^a Eugenia Rodríguez Mateos. Hospital Universitario "Puerta del Mar" (Cádiz). Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguna

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Petición a título: Informe para Guía de Referencia de Hospitales de Andalucía.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: DEXIBUPROFENO

Nombre comercial: SERACTIL®, ATRISCAL®

Laboratorio: GEBRO PHARMA Y LACER respectivamente.

Grupo terapéutico. Antiinflamatorios: derivados del ácido propiónico Código ATC: M01AE

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Receta médica

Vía de registro:

PRESENTACIONES Y PRECIO

| Forma farmacéutica y dosis | Envase de x unidades | Código | Coste por unidad PVP con IVA (Euros) | Coste por unidad PVL con IVA (Euros) |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Comprimidos recubiertos 300 mg | 30 | 6756119 | 0,23 | 0,15 |
| Comprimidos recubiertos 400 mg | 30 | 6755129 6695722 | 0,29 | 0,19 |
| Comprimidos recubiertos 400 mg | 500 | 6266717 6349649 | 0,19 | 0,17 |

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El dexibuprofeno (= S(+)-ibuprofeno) es el enantiómero farmacológicamente activo del ibuprofeno racémico. El ibuprofeno racémico es un analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroídico derivado del ácido propiónico. Es inhibidor del enzima ciclooxigenasa lo que se traduce en una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

1. ARTROSIS: Tratamiento sintomático del dolor y la inflamación asociados a la artrosis.
2. DISMENORREA: Tratamiento sintomático del dolor agudo producido durante la menstruación (dismenorrea primaria).
3. DOLOR: Tratamiento sintomático del dolor de leve a moderado, como el dolor músculo-esquelético o el dolor dental.

AEM: Noviembre 2000. Revisión parcial del texto Marzo 2005

EMA :

FDA:

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Adultos, oral:

* Artrosis: 300 mg/8-12 h, siendo la dosis máxima por toma de 400 mg de dexibuprofeno.

En pacientes con procesos agudos o exacerbaciones, puede aumentarse la dosis temporalmente hasta 1.200 mg/día. Dosis máxima diaria: 1.200 mg.

En caso de administración crónica, la dosificación deberá ajustarse a la dosis mínima de mantenimiento que proporcione el control adecuado de los síntomas.

Durante el tratamiento inicial, se recomienda administrar dexibuprofeno a la mitad de la dosis recomendada para el ibuprofeno racémico.

* Dismenorrea: 300 mg/8-12 h, siendo la dosis máxima por toma de 300 mg. Dosis máxima diaria: 900 mg.

* Dolor: Dosis inicial, 200 mg de dexibuprofeno por toma y dosis máximas diarias de 600 mg.

4.4 Farmacocinética.

- Absorción: Tras la administración oral, el dexibuprofeno se absorbe rápidamente, mayoritariamente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 horas.

Alimentos: La administración de dexibuprofeno con alimentos retrasa el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima (de 2,1 horas en ayunas a 2,8 horas después de tomar alimentos) y reduce la concentración plasmática máxima, aunque no tiene efecto sobre la magnitud de la absorción.

- Distribución: el grado de unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 99%.

- Metabolismo: Después de su transformación metabólica en el hígado (hidroxilación, carboxilación), los metabolitos farmacológicamente inactivos son excretados en su totalidad, principalmente por los riñones (90 %), y en menor proporción con las heces. La vida media de eliminación es de 1,8-3,5 horas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento:

| Características comparadas con otros medicamentos similares | | |
|---|------------------|---|
| Nombre | IBUPROFENO | DICLOFENACO |
| Presentación | 400 mg 600 mg | 50 mg 100 mg |
| Posología | C6-8h | C8-12h |
| Características diferenciales | Racémico | AINE perteneciente al grupo de los arilacéticos |

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

1. Singer F, Mayrhofer F, Klein G, et al. Evaluation of efficacy and dose-response relationship of dexibuprofen(S(+)-ibuprofen) in patients with osteoarthritis of the hip an comparison with racemic ibuprofen using the womac osteoarthritis index. International Journal of clinical pharmacology and therapeutics, Vol. 38-No 1/2000 (15-24)
2. Hawel R, Klein G, Singer F, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip. International Journal of clinical Pharmacology and Therapeutics Vol. 41-No 4/2003 (53-164).
3. Eller N, Killez C, Schiel H et al. Pharmacokinetics of dexibuprofen administered as 200 mg and 400 mg film-coated tablets in healthy volunteers. International Journal of clinical Pharmacology and Therapeutics Vol. 36 No 8/1998 (414-417).
4. Mayrhofer F. Efficacy and Long-term Safety of Dexibuprofen [s(+)-Ibuprofen]: A Short-term Efficacy study in Patients with Osteoarthritis of the Hip and a 1-Year Tolerability Study in Patients with Rheumatic Disorders.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.

Sólo se considerarán los ensayos que comparan eficacia y seguridad de dexibuprofeno frente a ibuprofeno, ya que al tratarse de la mezcla racémica del fármaco en estudio, presenta un mecanismo de acción idéntico y, por tanto representa la principal alternativa para las indicaciones de dexibuprofeno en la práctica clínica.

Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia, seguridad y validez:

Referencia: Singer F, Mayrhofer F, Klein G, et al. Evaluation of efficacy and dose-response relationship of dexibuprofen(S(+)-ibuprofen) in patients with osteoarthritis of the hip an comparison with racemic ibuprofen using the womac osteoarthritis index. International Journal of clinical pharmacology and therapeutics, Vol. 38-No 1/2000 (15-24)

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-Nº de pacientes: 178
-Diseño: Ensayo multicéntrico, randomizado doble ciego.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: dexibuprofeno 600mg/día, dexibuprofeno 1200mg/día e ibuprofeno 2400mg/día, vía oral.
-Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes de entre 17 y 75 años, con dolor articular diario en los últimos tres meses, presentaban dolor de moderado a severo con el movimiento y estaban diagnosticados de osteoartritis de cadera
-Criterios de exclusión: Indicación de terapia con electrodos, láser o tratamiento térmico local en la articulación afectada. Contraindicación de antiinflamatorios no esteroídicos, historia de enfermedad autoinmune, necrosis de la cabeza del fémur, enfermedad de Paget, condrocalcinosis, hemocromatosis, artropatía de la articulación de la cadera, terapia con esteroides orales o ACTH al menos 4 semanas antes o inyección intrarticular de esteroides al menos 3 meses antes. Mujeres en edad fértil que no siguiesen tratamientos anticonceptivos eficaces y mujeres en lactancia.
-Pérdidas: 3 pacientes abandonaron el estudio prematuramente debido a la aparición de efectos adversos
-Tipo de análisis: Wilcoxon-Mann-Wihtney

Resultados eficacia

| Variable evaluada en el estudio | Dexibuprofeno 1200mg/día N =59 | Dexibuprofeno 600mg/día N =60 | Ibuprofeno 2400mg/día N =59 |
|---|--|--|--|
| Resultado principal <i>Mediana:</i> Mejora del dolor, agarrotamiento y funciónabilidad según el test WOMAC OA el día 15 de tratamiento | Dolor: 6.0 Agarrotamiento: 2.0 Funcionabilidad: 18.0 | Dolor: 5.0 Agarrotamiento: 1.0 Funcionabilidad: 13.5 | Dolor: 5.0 Agarrotamiento: 2.0 Funcionabilidad: 14.0 |

El test de Wilcoxon- Mann-Whitney mostró una significación en la comparación entre dexibuprofeno e ibuprofeno de 0,578 y 0,498, con un intervalo de confianza del 95, la superioridad de dexibuprofeno no fue significativa con una p= 0,055.

La dosis de 1200mg/día frente a 600mg/día de dexibuprofeno sí resultó ser superior en eficacia con una p=0,023

| | | | |
|---|---|--|--|
| Resultados secundarios de interés Mejora en la intensidad del dolor, inicio del dolor, restricción del movimiento y minusvalía en los días 8 y 15. Juicio global sobre eficacia y tolerabilidad por parte de médico y paciente | No hubo diferencias significativas en la mejora de cada una de las variables por separado, entre los tres grupos de tratamiento, la mejora en el grupo de dexibuprofeno 1200mg/día fue superior pero sin significación | | |
| Resultados secundarios de interés Juicio global sobre eficacia por parte de médico y paciente | En cuanto a la eficacia global ni investigadores ni pacientes encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento, aunque dexibuprofeno 1200mg/día mostró datos superiores de eficacia. | | |

Resultados de seguridad

| Variable de seguridad evaluada en el estudio | Dexibuprofeno 1200mg/día N =59 | Dexibuprofeno 600mg/día N =60 | Ibuprofeno 2400mg/día N =59 |
|--|---|-------------------------------------|--------------------------------|
| Incidencia de efectos adversos | 15,25% | 13,34% | 16,94 |
| Juicio global sobre tolerabilidad por parte de médico y paciente | Los tres tratamientos fueron bien tolerados según la percepción del investigador y los pacientes. Ninguna de las reacciones adversas fue considerada grave | | |
| Complicaciones gastrointestinales | 11,86% | 11,67% | 15,25% |
| Complicaciones SNC | 3,39% | 1,67% | 1,69% |
| Pacientes retirados por RAM | 9 | 5 | 4 |

Validez y utilidad prácticas

-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:
-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:
-Relevancia clínica de los resultados:

- Dexibuprofeno (1200mg/día) demostró ser tan eficaz como ibuprofeno (2400mg/día, es decir, la misma dosis del fármaco activo).
- También se demostró la relación dosis respuesta en pacientes con osteoartritis de cadera.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones.

- 1- W Phleps. Overview on clinical data of dexibuprofen. Clin Rheumatol (2001) (Supl. 1):S 15-S21
- 2- Volker W. Ralfhs, PhD, C Hawel Reevaluation of some double-blind, randomized studies of dexibuprofen (seractil): A state of the art overview. J Clin Pharmacol 1996;36:33s-40s
- 3- Gabard B, Nirnberger G, Schiel H et al. Comparison of the bioavailability of dexibuprofen administered alone or as part of racemic ibuprofen.

Los estudios presentados confirman la equivalencia en eficacia de dexibuprofeno comparado con la dosis equivalente de ibuprofeno racémico (contiene en realidad la misma dosis del isómero activo). La administración adicional del enantiómero R(-)-ibuprofeno existente en el ibuprofeno racémico parece no tener efecto terapéutico en pacientes con enfermedades reumáticas y otros trastornos dolorosos. En la comparación con la dosis máxima diaria de diclofenaco también resultó igual de efectivo. En cuanto a la tolerabilidad, ésta fue considerada buena, la incidencia de efectos adversos varió entre 5,54% y 15,25%.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

-Evaluaciones previas por organismos independientes

- Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol.26:Núm.1. Año 2002
- Mateo Ruiz c, Gil López-Oliva a, Sevillano Palmero ML.(Unidad de Uso Racional del Medicamento, Área 1 de Atención Primaria. Instituto Madrileño de Salud. "Dexibuprofeno".Notas Farmacoterapéuticas. Vol.9:Núm.4. Año 2002
- Celaya Lecea, MC, Servicio Aragonés de Salud. "Dexibuprofeno". Pharmakon. Vol.3:Núm.4. Año 2002
- Núñez Cámara C, Ventura López P, Díez de Celis C. "Dexibuprofeno". Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla La Mancha. Vol.3:Núm.5. Año 2002.
- Ficha de Evaluación Terapéutica. Nº. 6.Año 2001.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

La experiencia clínica ha demostrado que el riesgo de efectos secundarios inducidos por dexibuprofeno es comparable al del ibuprofeno racémico, (tales efectos son atribuibles al enantiómero activo y ampliamente documentados en el caso de ibuprofeno), siendo los efectos adversos más frecuente los de naturaleza gastrointestinal (los más frecuentes: dispepsia, diarreas, náuseas y dolor abdominal. Con menor frecuencia úlceras y hemorragias gastrointestinales).

Otros efectos adversos son: erupción cutánea, fatiga, somnolencia, cefalea, mareo y vértigo.

(Datos de incidencia expuestos en la tabla 1)

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales,

- Niños: No existen estudios en niños y adolescentes (menores de 18 años). Dado que no se ha establecido su seguridad y eficacia no se recomienda su uso.
- Ancianos: En los pacientes ancianos se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis terapéutica más baja. Sólo tras comprobar que existe una buena tolerancia, podrá aumentarse la dosis hasta alcanzar la establecida para la población general.
- Insuficiencia hepática: Los pacientes con disfunción hepática leve o moderada deberán iniciar el tratamiento con dosis reducidas y ser cuidadosamente vigilados. No se deberá utilizar dexibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal: En pacientes con disfunción renal leve o moderada deberá reducirse la dosis inicial. No se deberá utilizar dexibuprofeno en pacientes con disfunción renal grave.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida la dexibuprofeno a otros AINEs o a alguno de los excipientes del producto.
- Pacientes en los que sustancias de actividad similar desencadenen crisis de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o bien sean causa de pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- Pacientes con úlcera gastrointestinal activa o sospecha de la misma o úlcera gastrointestinal recurrente.
- Pacientes con hemorragia digestiva u otro tipo de hemorragia activa, o con trastornos hemorrágicos.
- Pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, ambas en fase activa.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca grave.
- Pacientes con disfunción renal grave (tasa de filtración glomerular < 30ml/h)
- Pacientes con un importante deterioro de la función hepática.
- Pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación, o pacientes que reciban tratamiento anticoagulante.
- A partir del sexto mes de embarazo.

Interacciones:

No se recomienda su uso concomitante con anticoagulantes, metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores, litio, otros AINEs y salicilatos a dosis superiores a 100 mg/día.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.

| | Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento | | |
|--|--|--------------------------|----------------------------|
| | Dexibuprofeno 400 mg 500 comp | Ibuprofeno 600 mg 500 mg | Diclofenaco 50 mg 500 comp |
| Precio unitario (PVL+IVA) * | 0,19 | 0,046 | 0,05 |
| Posología | C8H/6H | C8H/6H | C8H/6H |
| Coste día | 0,57 | 0,138 | 0,15 |
| Coste tratamiento completo o tratamiento/año | - | - | - |
| Costes asociados a ** | | | |
| Coste global *** o coste global tratamiento/año (pauta=C8H) | 208,05 | 50,37 | 54,75 |
| Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia (tratamiento/año) | 157,68 vs ibuprofeno 153,33 vs diclofenaco | - | - |

Coste incremental respecto a la terapia de referencia(*ibuprofeno*): 157,68 euros

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos:

- Dexibuprofeno no ha demostrado una eficacia superior como antiinflamatorio frente a la dosis equivalente de ibuprofeno racémico.
- Tampoco se ha demostrado que la eliminación del isómero inactivo del ibuprofeno suponga una disminución de efectos adversos.
- El uso de dexibuprofeno supone un incremento sustancial del coste del tratamiento.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica: no aporta nada nuevo. No supone ventaja alguna en eficacia ni seguridad sobre ibuprofeno racémico, y su coste es del orden de tres a cinco veces superior.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1-. Atriscal®, Seractil®. Ficha Técnica
- 2-. Singer F, Mayrhofer F, Klein G, et al. Evaluation of efficacy and dose-response relationship of dexibuprofen(S(+)-ibuprofen) in patients with osteoarthritis of the hip an comparison with racemic ibuprofen using the womac osteoarthritis index. International Journal of clinical pharmacology and therapeutics, Vol. 38-No 1/2000 (15-24)
- 3-. Hawel R, Klein G, Singer F, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip. International Journal of clinical Pharmacology and Therapeutics Vol. 41-No 4/2003 (53-164).
- 4-. Eller N, Kllez C, Schiel H et al. Pharmacokinetics of dexibuprofen administered as 200 mg and 400 mg film-coated tablets in healthy volunteers. International Journal of clinical Pharmacology and Therapeutics Vol. 36 No 8/1998 (414-417).
- 5-. Mayrhofer F. Efficacy and Long-term Safety of Dexibuprofen [s(+)-Ibuprofen]: A Short-term Efficacy study in Patients with Osteoarthritis of the Hip and a 1-Year Tolerability Study in Patients with Rheumatic Disorders.
- 6-. W Phleps. Overview on clinical data of dexibuprofen. Clin Reumatology (2001) (Supl. 1):S 15-S21
- 7-. Volker W. Ralfhs, PhD, C Hawel Reevaluation of some doble-blind, randomized studies of dexibuprofen (seractil): A state of the art overview. J Clin Pharmacol 1996;36:33s-40s
- 8-. Gabard B, Nirnberger G, Schiel H et al. Comparison of the bioavailability of dexibuprofen administered alone or as part of racemic ibuprofen.
- 9-. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol.26:Núm.1. Año 2002
- 10.- Mateo Ruiz c, Gil López-Oliva a, Sevillano Palmero ML.(Unidad de Uso Racional del Medicamento, Área 1 de Atención Primaria. Instituto Madrileño de Salud. "Dexibuprofeno". Notas Farmacoterapéuticas. Vol.9:Núm.4. Año 2002
- 11-. Celaya Lecea, MC, Servicio Aragonés de Salud. "Dexibuprofeno". Pharmakon. Vol.3:Núm.4. Año 2002
- 12-. Nuñez Cámara C, Ventura López P, Díez de Celis C. "Dexibuprofeno". Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla La Mancha. Vol.3:Núm.5. Año 2002.
- 13-. Ficha de Evaluación Terapéutica. Nº. 6. Año 2001.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 29/11/2006

Decisión adoptada por la CFyT : C1.- El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Por tanto, NO SE INCLUYE EN LA GUÍA.