



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BUPRENORFINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA TOPICA DERMATOLOGICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Opioides, derivados de oripavina.

Código ATC: N02AE01.

3.1. Farmacodinamia

La Buprenorfina es un opioide potente con actividad agonista sobre receptores mu-opioides y actividad antagonista sobre los receptores kappa opioides. La Buprenorfina parece tener las características generales de la morfina, pero tiene su propia farmacología específica y sus propios atributos clínicos.

En la práctica clínica diaria, los diferentes opioides se clasifican en función de su potencia relativa, aunque generalmente se considera una simplificación.

La potencia relativa de Buprenorfina se ha descrito en la literatura en diferentes formas de aplicación y situaciones clínicas, tal y como se describe a continuación:

Morfina VO: BUP I.M en relación 1: 67-150 (dosis única; modelo de dolor agudo)

Morfina VO: BUP SL en relación 1: 60-100 (dosis única; modelo de dolor agudo; dosis múltiple, dolor crónico, dolor oncológico)

Morfina VO: BUP transdérmica en relación 1: 75-115 (dosis múltiple, dolor crónico).

Abreviaturas:

VO = vía oral

IM = intramuscular

SL = sublingual

BUP = Buprenorfina

Los efectos adversos son similares a los de otros analgésicos opioides potentes.





La Buprenorfina parece tener una propensión menor a la dependencia que la morfina.

3.2. Farmacocinética

La Buprenorfina se une a proteínas plasmáticas en un 96%.

La Buprenorfina se metaboliza en el hígado en N-dealquil Buprenorfina (norBuprenorfina) y en metabolitos glucurónido-conjugados. Dos tercios del principio activo se eliminan inalterados por las heces y un tercio se elimina a través del aparato urinario como Buprenorfina conjugada o dealquilada. Existen indicios de recirculación enterohepática.

Los estudios en ratas gestantes y no gestantes han mostrado que la Buprenorfina atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. Las concentraciones en el cerebro (que contenían solamente Buprenorfina inalterada) después de la administración parenteral fueron de 2 a 3 veces mayores que tras la administración oral. Después de la administración intramuscular u oral la Buprenorfina se acumula aparentemente en la luz gastrointestinal fetal, presumiblemente debido a la excreción biliar, ya que la circulación enterohepática no se ha desarrollado totalmente.

En voluntarios sanos: Tras la aplicación de PARCHES TRANSDERMICOS de Buprenorfina se absorbe a través de la piel. La liberación continua de Buprenorfina a la circulación sistémica se realiza a través de la liberación controlada del sistema matricial basado en un polímero adhesivo.

Tras la aplicación inicial de PARCHES TRANSDERMICOS las concentraciones plasmáticas de Buprenorfina se incrementan gradualmente, y después de 12 a 24 horas las concentraciones plasmáticas alcanzan la concentración mínima eficaz de 100 pg/mL. A partir de los estudios realizados en voluntarios sanos con PARCHES TRANSDERMICOS de 35 microgramos/hora, se ha determinado una $C_{máx}$ media de 200 a 300 pg/mL y una $T_{máx}$ media de 60-80 h. En un estudio cruzado realizado en voluntarios se aplicó PARCHES TRANSDERMICOS 35 microgramos/hora y PARCHES TRANSDERMICOS 70 microgramos/hora. A partir de este estudio se demostró la proporcionalidad de la dosis en las distintas concentraciones.

Después de haber retirado PARCHES TRANSDERMICOS, las concentraciones plasmáticas de Buprenorfina disminuyen de forma regular y se eliminan con una vida media de aproximadamente 30 horas (en el intervalo 22-36). Debido a la continua





absorción de Buprenorfina procedente del depósito en la piel la eliminación es más lenta que después de la administración intravenosa.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios toxicológicos normalizados no han mostrado indicios de ningún riesgo potencial particular en humanos. En ensayos en los que se utilizaron dosis repetidas de Buprenorfina en ratas se redujo el aumento del peso corporal.

Los estudios sobre la fertilidad y la capacidad reproductora general en ratas no mostraron efectos perjudiciales. Los estudios en ratas y conejos revelaron signos de fetotoxicidad y un incremento de la pérdida post-implantación, aunque solo en dosis asociadas a toxicidad materna.

Los estudios en ratas mostraron una disminución del crecimiento intrauterino, retrasos en el desarrollo de algunas funciones neurológicas y una alta mortalidad peri/postnatal en neonatos después del tratamiento de las madres durante la gestación o la lactancia. Existen indicios de que el alumbramiento complicado y una lactancia reducida contribuyen a estos efectos. No hubo evidencia de embriotoxicidad incluida la teratogenicidad en ratas o conejos.

Los ensayos in vitro e in vivo sobre el potencial mutagénico de Buprenorfina no indicaron ningún efecto clínico relevante.

En estudios a largo plazo en ratas y ratones no hubo indicios de potencial carcinogénico relevante en humanos.

Los datos toxicológicos disponibles no indican un potencial sensibilizador de los aditivos del parche transdérmico.

4. INDICACIONES

Dolor oncológico de moderado a severo y dolor severo que no responda a analgésicos no opioides.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

La dosis deberá ser adoptada a la condición particular de cada paciente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Adultos:

Aplicar un parche transdérmico (35 mcg/h, 52,5mcg/h, 70mcg/h) cada 72 horas (3 días) a 96 horas (4 días), cuya retirada y colocación de un nuevo parche se realizará de acuerdo a lo indicado por el médico especialista.

Selección de dosis inicial: Se recomienda empezar con la concentración más baja del parche transdérmico 35mcg/h (20mg). Cuando se cambia de un analgésico del tercer escalón según OMS (opioide fuerte) a Buprenorfina es aconsejable titular la dosis individualmente, comenzando con la concentración más baja del parche transdérmico 35mcg/h o con dosificaciones diarias más altas del parche transdérmico.

Para permitir la adaptación de la dosis individual en un período de tiempo adecuado, deberá disponerse durante el ajuste de dosis de analgésicos de liberación inmediata. Durante las primeras 12 horas después de cambiar a Buprenorfina debe administrarse la misma dosis de la medicación analgésica previa (a excepción de los opioides por vía transdérmica).

Durante las siguientes 12 horas debe proporcionarse una adecuada medicación de rescate.

Ajuste de dosis y terapia de mantenimiento:

Buprenorfina debe reemplazarse como máximo a las 96 horas (4 días). Debe ajustarse la dosis de forma individual hasta que se obtenga una eficacia analgésica. No deben aplicarse al mismo tiempo más de dos parches transdérmicos sea cual sea su concentración.

Antes de la aplicación de la siguiente concentración de Buprenorfina debe tenerse en consideración la cantidad total de opioides administrados además del parche transdérmico previo, es decir, la cantidad total de opioides necesaria, y ajustar la dosis en consecuencia.

Los pacientes que necesiten analgésicos adicionales (por ejemplo, para el dolor irruptivo) durante la terapia de mantenimiento pueden recibir Buprenorfina por otra vía de administración u otro opioide que el médico especialista indique.

5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Posología especial

Población pediátrica

No ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de esta edad.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

Puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes dializados, debido a que la farmacocinética de Buprenorfina no se ve alterada durante la evolución de la misma.

Pacientes con insuficiencia hepática

La Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración de su acción pueden verse afectadas en pacientes con alteración de la función hepática. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El producto debe aplicarse en la piel limpia no irritada, sobre una superficie lisa y exenta de vello. No debe aplicarse en ninguna parte de la piel donde haya grandes cicatrices. Los lugares preferibles de la parte superior del cuerpo son: la parte superior de la espalda o sobre el pecho, bajo la clavícula. Debe cortarse el vello que quede con unas tijeras (no afeitarlo). Si el sitio de aplicación necesita lavarse debe hacerse con agua. No utilizar jabón ni ningún otro agente de limpieza. Deben evitarse los preparados para la piel que puedan afectar la adhesión del parche transdérmico en el área seleccionada para la aplicación del producto.

La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. Debe aplicarse el parche inmediatamente después de sacarlo del sobre. Tras retirar la lámina protectora de liberación el parche transdérmico debe presionarse firmemente en el lugar con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos. El baño, la ducha o la natación no afectan al parche transdérmico, pero no debe exponerse a excesivo calor (por ejemplo, sauna o radiación infrarroja).

El parche debe llevarse puesto de forma continuada hasta un máximo de 4 días. Al reemplazar el parche transdérmico previo, el nuevo parche transdérmico debe aplicarse en un lugar diferente de la piel. Deben transcurrir al menos 1 semana antes de poder aplicar un parche transdérmico nuevo en la misma área de la piel.

El producto no debe aplicarse bajo ninguna circunstancia durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera preciso un tratamiento del dolor a largo plazo con el producto debido a la naturaleza y gravedad de la enfermedad, debe llevarse a cabo un control regular y cuidadoso (si fuera preciso con interrupciones del tratamiento) para establecer si es necesario alargar el tratamiento y en qué medida.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Después de retirar el tratamiento las concentraciones séricas de Buprenorfina disminuyen gradualmente por lo que el efecto analgésico se mantiene durante algún tiempo. Esto se debe considerar cuando el tratamiento con el producto vaya a ir seguido de otros opioides. Como regla general, no debe administrarse otro opioide en las 24 horas posteriores a la retirada del parche.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmune

Muy raras: reacciones alérgicas graves*.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Raras: pérdida de apetito.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: confusión, trastorno del sueño, inquietud.

Raras: efectos psicotomiméticos (por ejemplo, alucinaciones, ansiedad, pesadillas), disminución de la libido.

Muy raras: dependencia, cambios de humor.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: sedación, somnolencia.

Raras: disminución de la concentración, trastornos del habla, entumecimiento, desequilibrio, parestesia (por ejemplo, sensación de picazón o ardor en la piel)

Muy raras: fasciculación muscular, parageusia.

Trastornos oculares

Raras: alteración visual, visión borrosa, edema del párpado.

Muy raras: miosis.





Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: dolor de oídos.

Trastornos cardíacos/vasculares

Poco frecuentes: trastornos circulatorios (como hipotensión o, raramente, incluso colapso circulatorio).

Raras: bochornos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea Raro: depresión respiratoria.

Muy raras: hiperventilación, hipo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas Común: vómitos, estreñimiento.

Poco frecuentes: boca seca.

Raras: pirosis.

Muy raras: arcadas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy recuentes: eritema, prurito.

Frecuentes: exantema, diaforesis.

Poco frecuentes: erupción.

Raras: urticaria.

Muy raras: pústulas, vesículas.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: retención urinaria, trastornos miccionales

Trastornos del sistema reproductivo y mamario

Raras: disminución de la erección.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Frecuentes: edema, cansancio Poco común: fatiga.

Raras: síntomas de abstinencia**, reacciones del sitio de administración.

Muy raras: dolor torácico.

*En algunos casos se produjeron reacciones alérgicas retardadas con signos marcados de inflamación. En tales casos, el tratamiento debe terminarse.

**La Buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia. Después de la interrupción, los síntomas de abstinencia son poco probables. Esto se debe a la disociación muy lenta de Buprenorfina de los





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

receptores de opiáceos y a la disminución gradual de las concentraciones séricas de Buprenorfina (generalmente durante un período de 30 horas después de la eliminación del último parche transdérmico). Sin embargo, después del uso a largo plazo los síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia de opiáceos, no se pueden excluir por completo. Estos síntomas incluyen: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Cuando se administraron inhibidores de la MAO dentro de los últimos 14 días previos a la administración de la opioide petidina se observaron interacciones potencialmente mortales que afectaban al sistema nervioso central y a las funciones respiratoria y cardiovascular. No se pueden descartar las mismas interacciones entre los inhibidores de la MAO y Buprenorfina.

Cuando se aplica Buprenorfina conjuntamente con otros opioides, anestésicos, hipnóticos, sedantes, antidepresivos, neurolépticos y, en general, medicamentos que depriman la respiración y el sistema nervioso central, los efectos sobre este último pueden verse intensificados. Esto es aplicable también al alcohol.

Si se administra conjuntamente con inhibidores o inductores del CYP 3A4 la eficacia del producto puede verse intensificada en el caso de los inhibidores, o debilitada en el caso de los inductores.

El uso concomitante de Buprenorfina con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del sistema nervioso central. Las dosis y la duración del uso concomitante se deben reducir.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El parche de Buprenorfina sólo debe utilizarse con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del grado de conciencia de origen desconocido, aumento de la presión intracraneal sin posibilidad de ventilación.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La Buprenorfina produce ocasionalmente depresión respiratoria. Por lo tanto, debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con alteración de la función respiratoria o en pacientes que estén recibiendo medicamentos que puedan originar depresión respiratoria.

La Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con parches de Buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado del producto no pueden descartarse síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

En los pacientes que presentan abuso de opioides la sustitución con Buprenorfina puede prevenir los síntomas de abstinencia. A raíz de esto, se ha producido algún caso de abuso de Buprenorfina, por lo que debe tenerse precaución a la hora de prescribírselo a pacientes sospechosos de tener problemas de drogodependencia.

La Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden verse modificada en pacientes con alteraciones de la función hepática. Por lo tanto, dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con Buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

El uso concomitante de Buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir Buprenorfina de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz menor y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





No se administre en pacientes menores de 18 años de edad.

La fiebre y la presencia de calor pueden incrementar la permeabilidad de la piel. Teóricamente en dichas situaciones las concentraciones séricas de Buprenorfina pueden aumentar durante el tratamiento con el parche. Por lo tanto, durante el tratamiento con el producto debe prestarse atención al aumento de la posibilidad de reacciones opioides en pacientes febriles o en aquellos con incremento de temperatura de la piel debido a otras causas

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de Buprenorfina en mujeres gestantes. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción. No se conoce el riesgo potencial en humanos.

Hacia el final del embarazo dosis altas de Buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un periodo corto de administración. La administración prolongada de Buprenorfina durante los tres últimos meses de embarazo puede producir síndrome de abstinencia en el neonato.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Buprenorfina se excreta en la leche materna. Se ha observado que, en ratas, Buprenorfina inhibe la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Se desconoce el efecto de Buprenorfina sobre la fertilidad en humanos. Buprenorfina no afecta a la fertilidad en estudios realizados en animales.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del producto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Incluso si se utiliza siguiendo las instrucciones del producto, este puede afectar las reacciones del paciente hasta el punto de que la seguridad vial y la capacidad para utilizar maquinaria puedan verse disminuidas. Esto es aplicable especialmente al comienzo del tratamiento, cuando haya algún cambio de dosis y cuando se utilice junto con otras sustancias que actúan a nivel central incluyendo el alcohol, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los pacientes que se vean afectados (por ejemplo, sensación de mareo o somnolencia o visión doble o borrosa) no deben conducir o usar máquinas mientras usan el producto y por lo menos durante las 24 horas posteriores a la retirada del parche.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

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 grave.

Pacientes que padezcan delirium tremens.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

La Buprenorfina tiene un amplio margen de seguridad. Debido a la tasa de liberación controlada de pequeñas cantidades de Buprenorfina en la circulación sanguínea es improbable que se produzcan concentraciones altas o tóxicas de Buprenorfina en la sangre. La concentración sérica máxima de Buprenorfina tras la aplicación del parche transdérmico de 70 microgramos/hora de Transtec es seis veces menor que la concentración alcanzada tras la administración intravenosa de la dosis terapéutica de 0,3 mg de Buprenorfina.

10.1. Síntomas y signos

Principalmente, en la sobredosis de Buprenorfina se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan a nivel central (opioides). Estos son: depresión respiratoria, sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, colapso cardiovascular y miosis acusada.

10.2. Tratamiento

Aplicar las medidas de emergencia generales. Mantener las vías aéreas libres (aspiración), mantener la respiración y circulación dependiendo de los síntomas. La naloxona tiene un efecto limitado sobre los efectos depresores respiratorios causados por la Buprenorfina. Se necesita la administración de altas dosis, bien en bolos repetidos, o bien en infusión intravenosa (por ejemplo, empezando con una





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

administración en bolos de 1-2 mg intravenosa. Una vez se ha conseguido un efecto antagonista adecuado, se recomienda la administración por infusión intravenosa para mantener constantes los niveles plasmáticos de naloxona). Por lo tanto, se debe establecer una ventilación adecuada

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Tópica

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de Uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar el producto, leer el Prospecto Interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia los componentes de la formula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE OFICIAL

BANDA DE COLOR VIOLETA EN EL EMPAQUE SECUNDARIO



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

