FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Buprenorfina ratiopharm 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Buprenorfina ratiopharm 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Buprenorfina ratiopharm 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Buprenorfina ratiopharm 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG:
Cada parche transdérmico contiene 20 mg de buprenorfina.
Área que contiene el principio activo: 25 cm^2.
Velocidad nominal de liberación: 35 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas).

Buprenorfina ratiopharm 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG:
Cada parche transdérmico contiene 30 mg de buprenorfina.
Área que contiene el principio activo: 37,5 cm^2.
Velocidad nominal de liberación: 52,5 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas).

Buprenorfina ratiopharm 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG:
Cada parche transdérmico contiene 40 mg de buprenorfina.
Área que contiene el principio activo: 50 cm^2.
Velocidad nominal de liberación: 70 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Buprenorfina ratiopharm 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG:
Parche rectangular con los bordes redondeados e impreso “Buprenorfina” y “35 µg/h” en color azul.

Buprenorfina ratiopharm 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG:
Parche rectangular con los bordes redondeados e impreso “Buprenorfina” y “52,5 µg/h” en color azul.

Buprenorfina ratiopharm 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG:
Parche rectangular con los bordes redondeados e impreso “Buprenorfina” y “70 µg/h” en color azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Buprenorfina ratiopharm no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pacientes mayores de 18 años

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis de buprenorfina debe adaptarse a la situación particular de cada paciente (intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual). Debe administrarse la dosis más baja posible que proporcione un alivio adecuado del dolor. Existen parches transdérmicos de tres concentraciones para facilitar la adaptación de este tratamiento: Buprenorfina ratiopharm 35 microgramos/hora EFG, Buprenorfina ratiopharm 52,5 microgramos/hora EFG y Buprenorfina ratiopharm 70 microgramos/hora EFG.

Selección de la dosis inicial: los pacientes que no hayan recibido previamente ningún analgésico deberán comenzar con el parche transdérmico de menor concentración (Buprenorfina ratiopharm 35 microgramos/hora EFG). Los pacientes a los que se les haya administrado un analgésico (no opioide) incluido en el primer escalón de la OMS o un analgésico (opioide débil) incluido en el segundo escalón de la OMS, deben empezar también con Buprenorfina ratiopharm 35 microgramos/hora EFG. Según las recomendaciones de la OMS, dependiendo de la situación médica global del paciente, se puede continuar con la administración de un analgésico no opioide.

Cuando se cambie de un analgésico de tercer escalón (opioide fuerte) a Buprenorfina ratiopharm y se haya elegido la concentración inicial del parche transdérmico, debe tenerse en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la vía de administración y la dosis diaria media para evitar la recurrencia del dolor. En general, es aconsejable titular la dosis de forma individual, comenzando por la menor dosis disponible del parche transdérmico (Buprenorfina ratiopharm 35 microgramos/hora EFG). La experiencia clínica ha mostrado que pacientes que fueron tratados previamente con dosis diarias más altas de un opioide fuerte (en el rango de dosis correspondiente a 120 mg de morfina por vía oral aproximadamente) pueden comenzar el tratamiento con la dosis mayor siguiente del parche transdérmico (ver sección 5.1).

Con el fin de permitir la adaptación a la dosis individual en un periodo de tiempo adecuado, deberá disponerse durante la titulación de dosis, de forma suplementaria, de suficientes analgésicos de liberación inmediata.

La concentración necesaria de Buprenorfina ratiopharm debe adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente, y debe revisarse a intervalos regulares.

Después de la aplicación del primer parche transdérmico de Buprenorfina ratiopharm las concentraciones séricas de buprenorfina aumentan lentamente tanto en pacientes que han sido tratados previamente con analgésicos como en los que no. Por lo tanto, es improbable que inicialmente se produzca una aparición rápida del efecto. En consecuencia, sólo debe realizarse una primera evaluación del efecto analgésico después de 24 horas.

Durante las primeras 12 horas después de cambiar a Buprenorfina ratiopharm 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 a demanda.

Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento
Buprenorfina ratiopharm debe reemplazarse como máximo a las 96 horas (4 días). Para facilitar su uso, se puede cambiar el parche transdérmico dos veces a la semana a intervalos regulares, p. ej., siempre los lunes por la mañana y los jueves por la tarde. Debe ajustarse la dosis de forma individual hasta que se obtenga una eficacia analgésica. Si al final del periodo inicial de aplicación la analgesia es insuficiente, debe aumentarse la dosis aplicando más de un parche transdérmico de Buprenorfina ratiopharm de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración de parche transdérmico. 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 ratiopharm 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 el tratamiento de mantenimiento pueden tomar, por ejemplo, uno o dos comprimidos sublinguales de buprenorfina 0,2 mg cada 24 horas además del parche transdérmico. Si habitualmente es necesario añadir entre 0,4 - 0,6 mg de buprenorfina sublingual debe utilizarse la siguiente concentración.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Duración del tratamiento
Buprenorfina ratiopharm no debe aplicarse bajo ninguna circunstancia durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera preciso un tratamiento del dolor a largo plazo con Buprenorfina ratiopharm 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.

Suspensión del tratamiento con el parche Buprenorfina ratiopharm
Después de retirar Buprenorfina ratiopharm 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 Buprenorfina ratiopharm vaya a ir seguido de otros opioides. Como regla general, no debe administrarse otro opioide en las 24 horas posteriores a la retirada de Buprenorfina ratiopharm. En estos momentos sólo tenemos cierta información disponible sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados después de la suspensión de Buprenorfina ratiopharm.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de la dosis de Buprenorfina ratiopharm 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 con Buprenorfina ratiopharm.

Población pediátrica
Como Buprenorfina ratiopharm 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.

Forma de administración

Buprenorfina ratiopharm 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 de Buprenorfina ratiopharm.

La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. Debe aplicarse Buprenorfina ratiopharm 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.

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 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 (ver sección 4.5).
- Pacientes que padezcan miastenia grave.
- Pacientes que padezcan delirium tremens.
- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La 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.

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.

Síndrome serotoninérgico
La administración concomitante de Buprenorfina ratiopharm y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha un sindrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados
El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse a pacientes en los que las opciones de tratamiento alternativo no sean posibles. Si se toma la decisión de recetar buprenorfina concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.
Los pacientes deben ser monitorizados de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

La buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opiodes puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no pueden descartarse síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides (ver sección 4.8). 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Pacientes con fiebre/calor externo
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 buprenorfina. Por lo tanto, durante el tratamiento con buprenorfina 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.

Los parches transdérmicos no deben exponerse a calor excesivo (por ej. sauna, radiación infrarroja)

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se administraron inhibidores de la MAO dentro de los últimos 14 días previos a la administración del 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 (ver sección 4.3).

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 éste último pueden verse intensificados. Esto es aplicable también al alcohol.

Buprenorfina ratiopharm se usará con precaución cuando se administre de manera concomitante con:
Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados
El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben estar limitadas (ver sección 4.4).

Si se administra conjuntamente con inhibidores o inductores del CYP 3A4 la eficacia de buprenorfina puede verse intensificada (inhibidores) o debilitada (inductores).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de buprenorfina en mujeres gestantes. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.
Por lo tanto Buprenorfina ratiopharm está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

La buprenorfina se excreta en la leche materna. Se ha observado que en ratas, buprenorfina inhibe la lactancia.
Buprenorfina ratiopharm no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de buprenorfina sobre la fertilidad en animales (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la buprenorfina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Incluso si se utiliza siguiendo las instrucciones, buprenorfina 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 buprenorfina se utilice junto con otras sustancias que actúan a nivel central incluyendo el alcohol, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos.

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 buprenorfina y por lo menos durante las 24 horas posteriores a la retirada del parche.

Los pacientes que tengan una dosis estable no tendrían necesariamente que seguir estas instrucciones siempre y cuando los síntomas arriba indicados no se hayan observado.

4.8. Reacciones adversas

Se comunicaron las siguientes reacciones adversas tras la administración de buprenorfina en ensayos clínicos y tras la comercialización.

Las frecuencias son las siguientes:

Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)
Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas sistémicas comunicadas más frecuentemente fueron náuseas y vómitos.

Las reacciones adversas locales comunicadas más frecuentemente fueron eritema, y prurito.

Trastornos del sistema inmune
Muy raras reacciones alérgicas graves*****

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Raras: pérdida de apetito

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes:	confusión, trastornos del sueño, inquietud
Raras:	efectos psicoticomiméticos (alucinaciones, ansiedad, pesadillas), disminución de la libido
Muy raras:	dependencia, cambios de humor

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:	mareo, dolor de cabeza
Poco frecuentes:	sedación, somnolencia
Raras:	dificultad en la concentración, trastornos del habla, adormecimiento, desequilibrio, parestesia (sensación de calor u hormigueo)
Muy raras:	contracción muscular, alteraciones del gusto

Trastornos oculares

Raras:	alteraciones visuales, visión borrosa, edema palpebral
Muy raras:	miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras:	otalgia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes:	trastornos circulatorios (tales como hipotensión o incluso, raramente, colapso circulatorio)
Raras:	sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes:	disnea
Raras:	depresión respiratoria
Muy raras:	hiperventilación, hipo

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	vómitos, estreñimiento
Poco frecuentes:	sequedad de boca
Raras:	pirosis
Muy raras:	arcadas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes:	eritema, prurito
Frecuentes:	exantema, diaforesis
Poco frecuentes:	erupciones
Raras:	urticaria
Muy raras:	pústulas, vesículas
Frecuencia no conocida:	decoloración de la piel en el área de aplicación

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes:	retención urinaria, alteraciones de la micción

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras:	disminución de la erección

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes:	edema, cansancio
Poco frecuentes:	debilidad
Raras:	síntomas de abstinencia*, reacciones en el lugar de administración*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Muy raras: dolor torácico

En algunos casos tienen lugar reacciones alérgicas tardías con marcados signos de inflamación. En estos casos se debe retirar el tratamiento con buprenorfina.

Buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia. Después del tratamiento con buprenorfina, es improbable que aparezcan síntomas de abstinencia. Este hecho es debido a la muy lenta disociación de buprenorfina de los receptores opioides y a la disminución gradual de las concentraciones séricas de buprenorfina (normalmente durante un periodo de 30 horas después de la eliminación del último parche transdérmico). Sin embargo, después del tratamiento a largo plazo con buprenorfina no se puede excluir la aparición de síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen durante la retirada de un opioide.

Estos síntomas incluyen: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos gastrointestinales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. 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 buprenorfina es seis veces menor que la concentración alcanzada tras la administración intravenosa de la dosis terapéutica de 0,3 mg de buprenorfina.

Síntomas
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.

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 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Opioides, derivados de oripavina
Código ATC: N02AE01.

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adicionalmente, numerosos factores, por ejemplo: indicación y situación clínica, vía de administración y variabilidad interindividual, influyen sobre la analgesia y por lo tanto, deben ser tenidos en cuenta cuando se comparen analgésicos.

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 v.o.: BUP i.m. en relación 1: 67-150 (dosis única; modelo de dolor agudo)
- Morfina v.o.: BUP s.l. en relación 1: 60-100 (dosis única; modelo de dolor agudo; dosis múltiple, dolor crónico, dolor oncológico)
- Morfina v.o.: BUP transdérmica en relación 1: 75-115 (dosis múltiple, dolor crónico).

Abreviaturas:
v.o. = vía oral; i.m. = intramuscular, s.l. = 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales del principio activo
La buprenorfina se une a proteínas plasmáticas en un 96%.

La buprenorfina se metaboliza en el hígado en N-dealquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y en metabolitos glucuronido-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 de-alquilada. 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.

Características de buprenorfina en voluntarios sanos
Tras la aplicación de buprenorfina, la 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 buprenorfina 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 buprenorfina 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 buprenorfina 35 microgramos/hora y buprenorfina 70 microgramos/hora. A partir de este estudio se demostró la proporcionalidad de la dosis en las distintas concentraciones.

Después de haber retirado buprenorfina, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos 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 postimplantación.

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Matriz adhesiva (que contiene buprenorfina)
Povidona K90,
Ácido levulínico,
Oleil oleato,
Poli[ácido acrílico-co-butilacrilato-co-(2-etilhexil)acrilato-co-vinilacetato] (5:15:75:5)

Matriz adhesiva (sin buprenorfina):
Poli[(2-etilhexil)acrilato-co-glicidilmetacrilato-co-(2-hidroxietil)acrilato-co-vinilacetato] (68:0,15:5:27)

Lámina separadora entre las matrices adhesivas con y sin buprenorfina
Lámina poli(etilentereftalato).

Capa de recubrimiento
Poliéster.

Lámina protectora de liberación (en la parte anterior cubriendo la matriz adhesiva que contiene buprenorfina)
Lámina de polietilentereftalato, siliconizada

Tinta de impresión azul.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada sobre a prueba de niños está fabricado de una capa de material compuesto con los siguientes materiales papel/PET/PE/aluminio/Surlyn. Cada sobre contiene un parche transdérmico.

Envases:
Envases conteniendo 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 16, 18 ó 20 parches transdérmicos precintados individualmente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los parches transdérmicos usados deben doblarse por la mitad, con el adhesivo hacia dentro, depositándolo en el sobre original y desecharlo de forma segura, o si es posible devolverlo a la farmacia. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local o se devolverán a la farmacia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas (Madrid) España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Buprenorfina ratiopharm 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG: 80620
Buprenorfina ratiopharm 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG: 80621
Buprenorfina ratiopharm 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG: 80622

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios