

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gexana 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Gexana 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Gexana 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gexana 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Un parche transdérmico contiene 20 mg de buprenorfina.
Área que contiene el principio activo: 25 cm².
Velocidad nominal de liberación: 35 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas).

Gexana 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Un parche transdérmico contiene 30 mg de buprenorfina.
Área que contiene el principio activo: 37,5 cm².
Velocidad nominal de liberación: 52,5 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas).

Gexana 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG
Un parche transdérmico contiene 40 mg de buprenorfina.
Área que contiene el principio activo: 50 cm².
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.

Parche transdérmico color carne con esquinas redondeadas marcado como:

Gexana 35 µg/hora parche transdérmico EFG
Gexana 35 µg/hora, buprenorfina 20 mg

Gexana 52,5 µg/hora parche transdérmico EFG
Gexana 52,5 µg/hora, buprenorfina 30 mg

Gexana 70 µg/hora parche transdérmico EFG
Gexana 70 µg/hora, buprenorfina 40 mg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Gexana no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pacientes mayores de 18 años

La dosis de Gexana 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: Gexana 35 microgramos/hora EFG, Gexana 52,5 microgramos/hora EFG y Gexana 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 (Gexana 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 Gexana 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 Gexana 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 (Gexana 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 Gexana debe adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente, y debe revisarse a intervalos regulares.

Después de la aplicación del primer parche transdérmico de Gexana 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 Gexana 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

Gexana 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 Gexana 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 Gexana 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.

Población pediátrica

Como Gexana 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.

Población de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis de Gexana en ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

Puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en diálisis, 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 Gexana.

Forma de administración

Gexana 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 Gexana.

La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. Debe aplicarse Gexana 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).

Gexana debe llevarse puesto de forma continuada hasta un máximo de 4 días. Al reemplazar el parche transdérmico previo, el nuevo parche transdérmico de Gexana 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.

Duración del tratamiento

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

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

4.3. Contraindicaciones

Gexana está contraindicado en:

- 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.
- 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

Gexana 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.

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.

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de Gexana y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados pueden ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe estar reservada para los pacientes los cuales no es posible un tratamiento alternativo a los opioides. Si se decide prescribir Gexana concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes, de los signos y síntomas de la depresión respiratoria y de la sedación.

En este aspecto, es fuertemente recomendado informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de Gexana y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, 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 síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

La buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides 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 Gexana 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 prescribírsele 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 Gexana.

Población pediátrica

Ya que Gexana 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.

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 Gexana. Por lo tanto, durante el tratamiento con Gexana 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Gexana se usará con precaución cuando se administre de manera concomitante con:

- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, 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).

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 Gexana (ver sección 4.3).

Cuando se aplica Gexana 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.

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

Medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a la adición del efecto depresor del SNC. La dosis y la duración concomitantemente debe ser limitada (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Por lo tanto Gexana está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

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

Gexana no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Gexana sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Incluso si se utiliza siguiendo las instrucciones, Gexana 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 Gexana 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 Gexana 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 ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras: ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

b)

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema inmune</i>					
				reacciones alérgicas graves*	
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>					
			pérdida apetito		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>					
		confusión, trastornos del sueño, inquietud			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>					
	mareo, dolor de cabeza	sedación, somnolencia	dificultad en la concentración, trastornos del habla, entumecimiento, desequilibrio, parestesia (sensación de calor u hormigueo en la piel)	contracción muscular, alteraciones del gusto	
<i>Trastornos oculares</i>					

			alteraciones visuales, visión borrosa, edema palpebral	miosis	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>					
		confusión, trastornos del sueño, inquietud		otalgia	
<i>Trastornos cardiacos y vasculares</i>					
		trastornos circulatorios (tales como hipotensión o incluso, raramente, colapso circulatorio)	sofocos		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					
	disnea		depresión respiratoria	hiperventilación, hipo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
náuseas	vómitos, estreñimiento	sequedad de boca	pirosis	arcadas	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					
eritema, prurito	exantema, diaforesis	erupciones	urticaria	pústulas, vesículas	dermatitis de contacto, decoloración de la piel en el área de aplicación
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					
		retención urinaria, alteraciones de la micción			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>					
			disminución de la erección		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>					
		debilidad	síntomas de abstinencia*, reacciones en el lugar de administración	dolor torácico	

			n*		
--	--	--	----	--	--

*Ver sección c

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

Buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia. Después del tratamiento con Gexana, 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 Gexana 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 Gexana 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 μ -opioides y actividad antagonista sobre los receptores κ -opioides. La buprenorfina parece tener las características generales de la morfina, pero tiene su propia farmacología específica y sus propios atributos clínicos.

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 vía oral: buprenorfina intramuscular en relación 1: 67-150 (dosis única; modelo de dolor agudo)
- Morfina vía oral: buprenorfina sublingual en relación 1: 60-100 (dosis única; modelo de dolor agudo; dosis múltiple, dolor crónico, dolor oncológico)

Morfina vía oral: buprenorfina transdérmica en relación 1: 75-115 (dosis múltiple, dolor crónico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

a) 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 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.

b) Características de Gexana en voluntarios sanos

Tras la aplicación de Gexana, 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 Gexana 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 $C_{m\acute{a}x}$ media de 200 a 300 pg/ml y una $t_{m\acute{a}x}$ 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 Gexana, 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.

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):

oleato de (Z)-9-octadecen-1-il, povidona K90, ácido 4- oxopentanoico, poli[ácido acrílico-co-butylacrilato-co-(2-etilhexil)acrilato-co-vinilacetato] (5:15:75:5), entrecruzado.

Matriz adhesiva (sin buprenorfina):

poli[ácido acrílico-co-butylacrilato-co-(2-etilhexil)acrilato-co- vinilacetato] (5:15:75:5), no entrecruzado.

poli[ácido acrílico-co-butylacrilato-co-(2-etilhexil)acrilato-co- vinilacetato] (5:15:75:5), entrecruzado

Lámina separadora entre las matrices adhesivas con y sin buprenorfina:

poli(etilentereftalato) - lámina.

Capa de recubrimiento:

Espuma de poliolefina

Lámina protectora de liberación para retirar antes de aplicar el parche: lámina de poli(etilentereftalato), siliconada, recubierta por una cara con aluminio.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tipo de envase:

Sobre precintado, compuesto por capas superior e inferior (lado superior: papel / aluminio / polietileno; parte inferior: poliamida / aluminio / polietileno).

Tamaños:

Cajas conteniendo 3, 5, 10, 20 parches transdérmicos precintados individualmente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.A.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80669 - Gexana 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG
80670 - Gexana 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG
80671 - Gexana 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG

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

Febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022