

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Buprenorfina Mylan 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG

Buprenorfina Mylan 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG

Buprenorfina Mylan 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Buprenorfina Mylan 35 microgramos/hora:

Cada parche transdérmico contiene 20 mg de buprenorfina.

Área que contiene el principio activo: 25 cm<sup>2</sup>

Velocidad nominal de liberación: 35 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas).

Buprenorfina Mylan 52,5 microgramos/hora:

Cada parche transdérmico contiene 30 mg de buprenorfina.

Área que contiene el principio activo: 37,5 cm<sup>2</sup>

Velocidad nominal de liberación: 52,5 microgramos de buprenorfina por hora (durante un periodo de 96 horas).

Buprenorfina Mylan 70 microgramos/hora:

Cada parche transdérmico contiene 40 mg de buprenorfina.

Área que contiene el principio activo: 50 cm<sup>2</sup>

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 Mylan 35 microgramos/hora:

Parche rectangular de color beige con esquinas redondeadas y marcado con "Buprenorfina" y "35 µg/h" en color azul.

Buprenorfina Mylan 52,5 microgramos/hora:

Parche rectangular de color beige con esquinas redondeadas y marcado con "Buprenorfina" y "52,5 µg/h" en color azul.

Buprenorfina Mylan 70 microgramos/hora:

Parche rectangular de color beige con esquinas redondeadas y marcado con "Buprenorfina" y "70 µg/h" en color azul.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Buprenorfina Mylan no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

#### *Pacientes mayores de 18 años*

La dosis debe adaptarse a la situación particular de cada paciente (intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual) y revisada a intervalos regulares. 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 Mylan 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG, Buprenorfina Mylan 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG y Buprenorfina Mylan 70 microgramos/hora parche transdérmico 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 Mylan 35 microgramos/hora). 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 Mylan 35 microgramos/hora. 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 Mylan y se haya elegido la concentración inicial del parche transdérmico, debe tenerse en cuenta la naturaleza del medicamento previo, la vía de administración y la dosis diaria media para evitar la recurrencia del dolor. En general, es aconsejable ajustar la dosis de forma individual, comenzando por la menor dosis disponible del parche transdérmico (Buprenorfina Mylan 35 microgramos/hora). La experiencia clínica ha mostrado que los pacientes tratados previamente con dosis diarias más altas de un opioide fuerte (en el intervalo de dosis correspondiente a 120 mg de morfina por vía oral aproximadamente) pueden comenzar el tratamiento con la siguiente dosis mayor del parche transdérmico (ver también sección 5.1).

Con el fin de permitir la adaptación a la dosis individual en un periodo de tiempo adecuado, durante el ajuste de la dosis se debe disponer de suficientes analgésicos suplementarios de liberación inmediata.

Después de la aplicación del primer parche transdérmico de Buprenorfina Mylan 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, solo debe realizarse una primera evaluación del efecto analgésico después de 24 horas.

Durante las primeras 12 horas después de cambiar a Buprenorfina Mylan debe administrarse la misma dosis del analgésico previo (a excepción de los opioides por vía transdérmica) y proporcionarse medicación de rescate adecuada a demanda en las siguientes 12 horas.

#### *Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento*

Buprenorfina Mylan 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 la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración del parche transdérmico. No deben aplicarse al mismo tiempo más de dos parches transdérmicos sea cual sea su concentración. Si el parche se cae antes de que necesite cambiarse, el parche transdérmico no debe ser utilizado de nuevo. Debe aplicarse de inmediato un nuevo parche.

Antes de la aplicación de la siguiente concentración de Buprenorfina Mylan 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 (p. ej., para el dolor irruptivo) durante el tratamiento de mantenimiento pueden tomar, por ejemplo, de 0,2 mg a 0,4 mg de buprenorfina sublingual cada 24 horas, además del parche transdérmico. Si habitualmente es necesario añadir entre 0,4 mg y 0,6 mg de buprenorfina sublingual, debe utilizarse la siguiente concentración.

#### Duración de la administración

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

#### Suspensión de la administración de Buprenorfina Mylan

Después de retirar Buprenorfina Mylan las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente, por lo que el efecto analgésico se mantiene durante algún tiempo. Se debe tener en cuenta este hecho cuando el tratamiento con Buprenorfina Mylan vaya a ir seguido de otros opioides. Por norma general, no debe administrarse otro opioide en las 24 horas posteriores a la retirada de Buprenorfina Mylan. En estos momentos solo se dispone de información limitada sobre la dosis inicial de otros opioides administrados tras la suspensión de la administración de Buprenorfina Mylan.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

Ver sección 4.4.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ver sección 4.4.

#### Población pediátrica

Dado que el parche transdérmico de buprenorfina no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad, no se recomienda el uso de este medicamento en esta población.

#### Forma de administración

Uso transdérmico.

Buprenorfina Mylan 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 alta 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 se debe 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 Mylan.

La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. Debe aplicarse Buprenorfina Mylan 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 Mylan debe llevarse puesto de forma continua durante un máximo de 4 días. Tras retirar el parche transdérmico previo, el nuevo parche transdérmico de Buprenorfina Mylan debe aplicarse en un lugar diferente de la piel. Debe transcurrir al menos una semana antes de aplicar un nuevo parche transdérmico en la misma zona 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.
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorios están gravemente dañados 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

Buprenorfina Mylan solo debe utilizarse con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, pérdida parcial del conocimiento de origen desconocido y aumento de la presión intracraneal sin posibilidad de ventilación.

Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas u otros fármacos relacionados: El uso simultáneo de buprenorfina y sedantes, como benzodiazepinas o fármacos relacionados, puede provocar estados de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos sedantes se debe reservar para pacientes que no pueden recibir opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir buprenorfina Mylan de forma simultánea con sedantes, se debe utilizar la dosis mínima efectiva; además, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Se deberá realizar un seguimiento minucioso de 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 estén al tanto de estos síntomas (consulte la sección 4.5).

Buprenorfina produce a veces 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.

Buprenorfina tiene un potencial para causar 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 a largo plazo de buprenorfina no puede descartarse la aparición de síntomas de abstinencia similares a los producidos durante la retirada de opioides (ver sección 4.8). Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y trastornos 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 con presuntos problemas de abuso de sustancias.

#### Insuficiencia hepática

Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración de su efecto pueden verse modificadas en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con buprenorfina.

#### Insuficiencia renal

Dado que la farmacocinética de buprenorfina no se altera durante el curso de la insuficiencia renal, su uso en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en diálisis, es posible.

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. Por lo tanto, durante el tratamiento con buprenorfina debe prestarse atención al aumento de la posibilidad de reacciones a opioides en pacientes febriles o con incremento de la temperatura de la piel debido a otras causas.

El parche transdérmico no debe exponerse a excesivo calor (p. ej., sauna o radiación infrarroja).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Cuando se administraron inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la administración del opioide petidina, se observaron interacciones potencialmente mortales que afectaron 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).

*Sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados, otros opiáceos, anestésicos, somníferos, antidepresivos, antipsicóticos y, en general, productos medicinales que deprimen el sistema respiratorio y el sistema nervioso central:*

El uso simultáneo de opiáceos con estos productos medicinales incrementa el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor añadido del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben limitarse (consulte la 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 hay datos relativos al uso de buprenorfina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres 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 crónica de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede producir síndrome de abstinencia en el neonato. Por lo tanto, Buprenorfina Mylan está contraindicado durante el embarazo.

### Lactancia

Buprenorfina se excreta en la leche materna. En los estudios en ratas se ha observado que buprenorfina puede inhibir la lactancia.

Buprenorfina Mylan 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 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 pueden verse disminuidas.

Este efecto se observa especialmente al comienzo del tratamiento, cuando hay algún cambio en la dosis y cuando buprenorfina se utiliza junto con otras sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central, como el alcohol y los tranquilizantes, sedantes e hipnóticos.

Los pacientes que se vean afectados (p. ej., sensación de mareo o somnolencia, o visión doble o borrosa) no deben conducir ni usar máquinas mientras usan buprenorfina y ni tampoco durante las 24 horas posteriores a la retirada del parche como mínimo.

Los pacientes que tengan una dosis estable no tendrán necesariamente que seguir estas restricciones, siempre y cuando los síntomas arriba indicados no estén presentes.

## 4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han notificado tras la administración de parches transdérmicos de buprenorfina en estudios clínicos y durante la farmacovigilancia poscomercialización.

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)

Las reacciones adversas sistémicas notificadas más frecuentemente fueron náuseas y vómitos.  
Las reacciones adversas locales notificadas más frecuentemente fueron eritema y prurito.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras Reacciones alérgicas graves

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Raras Pérdida de apetito

### **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes Confusión, trastornos del sueño, inquietud

Raras Efectos psicoticomiméticos (p. ej., 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 Dificultad en la concentración, trastornos del habla, entumecimiento,  
desequilibrio, parestesia (p. ej., sensación de calor u hormigueo en la piel)

Muy raras Fasciculaciones, disgeusia

### **Trastornos oculares**

Raras Alteraciones visuales, visión borrosa, edema palpebral

Muy raras Miosis

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Muy raras Otalgia

### **Trastornos cardíacos y vasculares**

Poco frecuentes Trastornos circulatorios (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 Fiebre

Muy raras Arcadas

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

|                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| Muy frecuentes  | Eritema, prurito     |
| Frecuentes      | Exantema, diaforesis |
| Poco frecuentes | Erupciones cutáneas  |
| Raras           | Urticaria            |
| Muy raras       | Pústulas, vesículas  |

### **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 | Agotamiento   |
| Raras           | Síntomas de abstinencia, reacciones en el lugar de administración |
| Muy raras       | Dolor torácico  |

En algunos casos se produjeron reacciones alérgicas tardías con marcados signos de inflamación. En estos casos se debe terminar el tratamiento con buprenorfina.

El riesgo de dependencia de buprenorfina es bajo. 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 retirada del último parche transdérmico). Sin embargo, después del uso a largo plazo de buprenorfina no puede descartarse por completo la aparición de síntomas de abstinencia similares a los producidos durante la retirada de opioides.

Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores 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**

Buprenorfina tiene un amplio margen de seguridad. Debido a la velocidad controlada de liberación de pequeñas cantidades de buprenorfina a 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 es aproximadamente 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 sobre el sistema nervioso central (opioides). Estos son: depresión respiratoria, sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, colapso cardiovascular y miosis acusada.

## Tratamiento

Se deben aplicar las medidas generales de urgencia. Mantener las vías aéreas libres (aspiración), mantener la respiración y circulación dependiendo de los síntomas. Naloxona tiene un efecto limitado sobre los efectos depresores respiratorios causados por buprenorfina. Se necesita la administración de dosis altas, bien en bolos repetidos o en infusión (por ejemplo empezando con una administración en bolo de 1-2 mg por vía intravenosa. Una vez se ha conseguido un efecto antagonista adecuado, se recomienda la administración por infusión para mantener constante la concentración plasmática 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

#### Mecanismo de acción

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

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

Los siguientes dosis orales a 24 horas hora de morfina se considera que son aproximadamente equivalentes a los parches de buprenorfina mostrados, sin embargo cuando se cambia debido a la posible hiperalgesia inducida por opioides, reducir la dosis equivalente calculada del nuevo opioide en una cuarta parte a la mitad.

Los parches de buprenorfina son aproximadamente equivalentes a las siguientes dosis a 24 horas de la morfina oral.

Sal de morfina 84 mg diarios = 35 microgramos de parches transdérmicos de buprenorfina para 4 días

Sal de morfina 126 mg diarios = 52,5 microgramos de parches transdérmicos de buprenorfina para 4 días

Sal de morfina 168 mg diarios = 70 microgramos de parches transdérmicos de buprenorfina para 4 días

Las reacciones adversas son similares a las de otros analgésicos opioides potentes. Buprenorfina parece tener un menor potencial para causar dependencia que la morfina.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la aplicación de buprenorfina, esta se absorbe a través de la piel. La liberación continua de buprenorfina a la circulación sistémica se realiza a través de la liberación controlada desde el sistema matricial basado en un polímero adhesivo.

### Distribución

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

Tras la aplicación inicial de buprenorfina, las concentraciones plasmáticas aumentan gradualmente y después de 12 a 24 horas alcanzan la concentración mínima eficaz de 100 pg/ml. A partir de los estudios realizados en voluntarios sanos con buprenorfina 35 microgramos/h, se ha determinado una  $C_{máx}$  promedio de 200 a 300 pg/ml y una  $t_{máx}$  promedio de 60-80 h. En un estudio cruzado en voluntarios se aplicó buprenorfina 35 microgramos/h y buprenorfina 70 microgramos/h. A partir de este estudio, se mostró la proporcionalidad de la dosis en las distintas concentraciones.

### Biotransformación

Buprenorfina es metabolizado en el hígado a N-desalquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y a metabolitos conjugados con glucurónido. Dos tercios del principio activo se eliminan inalterados en las heces y un tercio se elimina en forma de conjugados de buprenorfina inalterada o desalquilada a través del aparato urinario. Existen indicios de recirculación enterohepática.

### Eliminación

Tras la retirada del parche transdérmico de buprenorfina, las concentraciones plasmáticas disminuyen de forma regular y la semivida de eliminación es de aproximadamente 30 horas (intervalo 22 - 36). Debido a la absorción continua 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 seres 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 posimplantación.

Los estudios en ratas mostraron una disminución del crecimiento intrauterino, retrasos en el desarrollo de algunas funciones neurológicas y una alta mortalidad peri/posnatal en neonatos después del tratamiento de las madres durante la gestación o la lactancia. Existen indicios de que las complicaciones durante el embarazo y la disminución de la lactancia contribuyeron a causar estos efectos. No hubo signos de embriotoxicidad ni teratogenicidad en ratas y conejos.

Estudios en ratas no embarazadas y embarazadas han mostrado que buprenorfina atraviesa la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Tras administración parenteral, las concentraciones en el cerebro (las cuales contenían solamente buprenorfina inalterada) fueron 2-3 veces mayores que tras administración oral. Tras administración intramuscular u oral, buprenorfina aparentemente se

acumula en el lumen gastrointestinal fetal– presumiblemente debido a excreción biliar, ya que la circulación enterohepática no se ha desarrollado plenamente.

Las evaluaciones *in vitro* e *in vivo* del potencial mutagénico de buprenorfina no indicaron ningún efecto clínicamente relevante.

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

Los datos toxicológicos disponibles no indican un potencial sensibilizador de los excipientes utilizados en el parche transdérmico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Matriz adhesiva (que contiene buprenorfina):* povidona K90, ácido levulínico, oleiloleato, 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 de polietilentereftalato

*Lámina posterior:* poliéster

*Lámina protectora de liberación (en la parte anterior cubriendo la matriz adhesiva que contiene buprenorfina):* lámina de polietilentereftalato siliconada

Tinta de impresión azul

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Cada sobre a prueba de niños está hecho de material compuesto laminado constituido por papel/PET/PE/aluminio/Surlyn. Un sobre contiene un parche transdérmico.

*Tamaños de envases:*

Envases que contienen 3, 4, 5, 8, 10, 16 o 20 sobres de 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 utilizados se deben doblar por la mitad con la cara adhesiva hacia dentro, colocar en el sobre original y eliminar de forma segura o, cuando sea posible, devolver 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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Buprenorfina Mylan 35 microgramos/hora parche transdérmico EFG: 80534  
Buprenorfina Mylan 52,5 microgramos/hora parche transdérmico EFG: 80535  
Buprenorfina Mylan 70 microgramos/hora parche transdérmico EFG: 80536

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

Fecha de la primera autorización: 16/Junio/2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

07/2018