

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Buprenorfina Sandoz 5 microgramos/hora parche transdérmico  
Buprenorfina Sandoz 20 microgramos/hora parche transdérmico

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Buprenorfina Sandoz 5 microgramos/hora:

Cada parche transdérmico contiene 5 mg de buprenorfina en un parche de 6,25 cm<sup>2</sup>, con una liberación nominal de 5 microgramos de buprenorfina por hora.

#### Buprenorfina Sandoz 20 microgramos/hora:

Cada parche transdérmico contiene 20 mg de buprenorfina en un parche de 25 cm<sup>2</sup>, con una liberación nominal de 20 microgramos de buprenorfina por hora.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

El medicamento se compone de una sustancia activa integrada en el parche transdérmico con una cubierta de color marrón amarillento pálido de gran tamaño sin ninguna sustancia activa. El parche transdérmico tiene forma rectangular con bordes redondeados. El parche transdérmico tiene la siguiente impresión:

Buprenorphinum 5 µg/h

Buprenorphinum 20 µg/h

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del dolor no oncológico de intensidad moderada cuando requiere la administración de un opioide para obtener una analgesia adecuada.

Buprenorfina no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Buprenorfina está indicado en adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Buprenorfina se debe administrar cada 7 días.

##### *Pacientes de 18 años y mayores*

Como dosis inicial se debe administrar la dosis más baja de buprenorfina (Buprenorfina 5 microgramos/hora parche transdérmico). Se debe considerar la historia previa con opioides del paciente (ver sección 4.5) así como el estado general y la situación médica actual del paciente.

Buprenorfina no se debe utilizar en dosis superiores a las recomendadas.

##### *Titulación*

Durante el inicio del tratamiento con buprenorfina, se deben utilizar analgésicos de acción corta suplementarios (ver sección 4.5), según sean necesarias hasta lograr la eficacia analgésica con buprenorfina.

La dosis de buprenorfina se puede ajustar hacia arriba según lo indicado después de 3 días, cuando se consigue el efecto máximo de la dosis administrada. Los aumentos posteriores de dosis pueden titularse basándose en la necesidad de alivio adicional del dolor y de la respuesta analgésica del paciente al parche.

Para aumentar la dosis, el parche que en ese momento se ha usado debe sustituirse por un parche de mayor dosis o por una combinación de parches que alcancen la dosis deseada, aplicados en diferentes lugares. Se recomienda que no se utilicen más de dos parches a la vez, hasta una dosis máxima total de buprenorfina de 40 microgramos/hora. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosa y regularmente, para evaluar la dosis óptima y duración del tratamiento.

#### *Conversión desde otros opioides*

Buprenorfina parches transdérmicos se puede usar como tratamiento alternativo a otros opioides. Los pacientes deben comenzar con la dosis más baja disponible (Buprenorfina 5 microgramos/hora parche transdérmico) y durante la titulación continuar tomando analgésicos de acción inmediata suplementarios (ver sección 4.5), si se requiere.

#### *Duración de la administración*

Buprenorfina no debe administrarse bajo ninguna circunstancia durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera preciso un tratamiento analgésico con buprenorfina de larga duración, 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 prolongar el tratamiento y en qué medida.

#### *Interrupción del tratamiento*

Después de retirar el parche, las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente y de este modo los efectos analgésicos se mantienen durante un período de tiempo. Esto se debe considerar cuando la terapia con buprenorfina va a continuarse con otros opioides. Como norma general, consecuentemente no se deben administrar opioides después de las 24 horas posteriores a la retirada del parche. Actualmente, solo se dispone de información limitada sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados después de la interrupción del parche transdérmico (ver sección 4.5)

#### Poblaciones especiales

##### *Edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis de buprenorfina en los pacientes de edad avanzada.

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste especial de la dosis de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal.

##### *Insuficiencia hepática*

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

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular buprenorfina durante el tratamiento con buprenorfina. Se debe considerar una terapia alternativa, y en cualquier caso, usar buprenorfina con precaución en estos pacientes.

Debido a que los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar la concentración de buprenorfina (ver sección 4.5), los pacientes que actualmente se encuentran en tratamiento con inhibidores del CYP3A4 deben ajustar cuidadosamente la dosis de buprenorfina parches transdérmicos ya que la reducción de la dosis puede ser suficiente en estos pacientes.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

Uso transdérmico

Parche transdérmico para ser usado durante 7 días. El parche no se debe dividir ni cortar en trozos.

#### Aplicación del parche transdérmico

Buprenorfina se debe aplicar sobre la piel no irritada, intacta, en la parte externa superior del brazo, zona superior del pecho, zona superior de la espalda o en los costados del pecho, y en ninguna parte que haya cicatrices. Buprenorfina se debe aplicar siempre en un lugar sin vello o casi exento de vello. Si no fuera posible, el vello debe cortarse con unas tijeras, nunca afeitarse.

Si la zona de aplicación tiene que lavarse, se debe hacer solamente con agua limpia. No deben usarse jabones, alcohol, aceites, lociones o compuestos abrasivos. La piel tiene que estar seca antes de aplicar el parche. Los parches transdérmicos se deben aplicar inmediatamente después de sacarlo del sobre envoltorio precintado. Tras retirar la lámina protectora, el parche transdérmico se debe aplicar en el lugar elegido y presionarse firmemente con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos, asegurándose de que el contacto sea completo, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del parche comienzan a despegarse pueden cubrirse con esparadrapo para piel para asegurar que se mantiene durante 7 días.

Bañarse, ducharse o nadar no afecta al parche. Si el parche transdérmico se cayera, se debe aplicar uno nuevo y ser usado durante 7 días.

No se debe aplicar un nuevo parche en la misma zona de piel, hasta pasadas 3-4 semanas (ver sección 5.2).

Mientras se usa el parche, se debe advertir a los pacientes que eviten exponer el sitio de aplicación a fuentes de calor externas (ver sección 4.4).

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes dependientes de opioides y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos.
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o pueden 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.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Buprenorfina parches transdérmicos se debe utilizar con precaución especial en pacientes con intoxicación etílica aguda, con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del grado de consciencia de origen desconocido, aumento de la presión intracraneal, o en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

La buprenorfina puede disminuir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo.

Se ha asociado depresión respiratoria importante con buprenorfina, especialmente por vía intravenosa. Un número de fallecimientos por sobredosis han ocurrido en personas adictas cuando han abusado de la buprenorfina por vía intravenosa usualmente junto con el uso de benzodiazepinas de forma concomitante. Se han reportado sobredosis adicionales de fallecimientos debidos al etanol y benzodiazepinas en combinación con buprenorfina (ver sección 4.5).

### Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de recetar buprenorfina junto 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 vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente que los pacientes y sus cuidadores conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina 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 serotoninérgico 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.

Buprenorfina parches transdérmicos no está recomendado para analgesia en el período post-operatorio inmediato o en otras situaciones caracterizadas por un estrecho margen terapéutico o un requerimiento de cambio rápido de analgesia.

Estudios controlados en humanos y animales indican que buprenorfina tiene menor nivel de dependencia que los analgésicos agonistas puros. En humanos se han observado efectos euforizantes limitados con buprenorfina. Esto puede ocurrir en alguna situación de abuso del medicamento y se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes que tienen perfil conocido de abuso, se sospecha que lo tienen, o con historial de abuso de drogas o abuso de alcohol o historial de enfermedad mental.

El uso crónico de buprenorfina puede ocasionar un desarrollo de dependencia física. En la retirada (síndrome de abstinencia), cuando ocurre, es generalmente leve, empieza después de 2 días y puede durar hasta dos semanas. Los síntomas de retirada incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y trastornos intestinales.

No se deben usar dosis de buprenorfina parches transdérmicos mayores a las recomendadas.

### Pacientes con fiebre o expuestos a calor externo

Los pacientes tienen que ser advertidos para que, mientras lleven puesto un parche, eviten la exposición en su lugar de aplicación a cualquier fuente de calor externo, como almohadillas térmicas, mantas eléctricas, lámparas de calor, sauna, jacuzzis, camas de agua caliente, etc, ya puede producir un aumento de la absorción de buprenorfina. Cuando se están tratando pacientes con fiebre debe tenerse en cuenta que la fiebre también puede aumentar la absorción, provocando un incremento de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, y por lo tanto un aumento del riesgo de reacciones al opioide.

Los atletas deben ser conscientes de que este medicamento puede causar una reacción positiva a las pruebas de control de dopaje deportivo.

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

Buprenorfina parches transdérmicos no se debe utilizar concomitantemente con IMAOs o en pacientes que han recibido IMAOs dentro de las dos semanas previas (ver sección 4.3).

##### Efectos de otras sustancias activas en la farmacocinética de buprenorfina

Buprenorfina se metaboliza principalmente por glucuronidación y en menor medida (sobre un 30 %) por CYP3A4. Tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4 puede llevar a concentraciones elevadas de buprenorfina en plasma, intensificando su eficacia.

En un con ketoconazol un inhibidor del CYP3A4 no se produjeron aumentos clínicamente relevantes en la concentración máxima media de buprenorfina ( $C_{max}$ ) o total (AUC) tras su exposición, al comparar buprenorfina con ketoconazol frente a buprenorfina administrado sólo.

La interacción entre buprenorfina y los inductores enzimáticos del CYP3A4 no se han estudiado. La coadministración de buprenorfina parches transdérmicos y los inductores enzimáticos (ej. fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) pueden producir un incremento del aclaramiento, el cual podría producir una reducción de su eficacia.

La disminución en el flujo sanguíneo hepático inducido por algunos anestésicos generales (ej. halotano) y otros productos medicinales pueden ocasionar un descenso de la velocidad de eliminación hepática de buprenorfina.

##### Interacciones farmacodinámicas

Buprenorfina parches transdérmicos se debe usar con precaución cuando se administre de manera concomitante con:

- Medicamentos sedativos como benzodicepinas o medicamentos relacionados.  
El uso de opioides junto con con medicamentos sedativos como benzodicepinas o medicamentos relacionados puede aumentar el riesgo de sufrir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto aditivo en la depresión de SNC. Se debe limitar la dosis y duración del tratamiento concomitante (ver sección 4.4)
- Otros depresores del sistema nervioso central: otros derivados de opioides (analgésicos y antitusivos que contienen por ejemplo morfina, dextropropoxifeno, codeína, dextrometorfano o noscapina). Ciertos antidepressivos, sedantes antagonistas de receptores H1, alcohol, ansiolíticos, neurolépticos, clonidina y sustancias afines. Estas combinaciones aumentan la actividad depresora del SNC.
- 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 antidepressivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Buprenorfina actúa como agonista puro de receptores  $\mu$  en dosis habituales analgésicas. En estudios clínicos de buprenorfina parches transdérmicos, los sujetos que recibieron opioides agonistas  $\mu$  totales (hasta 90 mg al día de morfina oral o equivalentes a la morfina oral) se cambiaron a Buprenorfina parches transdérmicos. No hubo comunicaciones de síndrome de abstinencia durante el cambio de otros opioides a buprenorfina parches transdérmicos (ver sección 4.4).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen datos suficientes relativos al uso de buprenorfina parches transdérmicos en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para 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. El uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo puede resultar en síndrome de abstinencia por opioides en el neonato.

Por lo tanto buprenorfina no se debe utilizar durante el embarazo y en mujeres de edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

#### Lactancia

Buprenorfina se excreta en la leche materna. En los estudios realizados en ratas, se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia. Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de la buprenorfina en la leche (ver sección 5.3). Por lo tanto, se debe evitar el uso de buprenorfina durante la lactancia.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de la buprenorfina en la fertilidad. En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, no se observaron efectos sobre los parámetros reproductivos en ratas machos o hembras (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Buprenorfina parches transdérmicos tiene una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Incluso cuando se usa siguiendo las instrucciones, buprenorfina parches transdérmicos puede afectar a las reacciones del paciente hasta tal punto que la seguridad vial y la capacidad de utilizar maquinaria pueden verse afectadas. Esto ocurre especialmente al comienzo del tratamiento y usado conjuntamente con otras sustancias que actúan a nivel central como alcohol, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos. El médico debe dar una recomendación individualizada. No es necesaria una restricción general cuando se usan dosis estables.

Pacientes que se vean afectados y experimentan reacciones adversas (p.ej., mareos, somnolencia, visión borrosa) durante el comienzo del tratamiento o la titulación a dosis más elevadas estos pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas, por lo menos durante las 24 horas posteriores a la retirada del parche.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas graves que se pueden asociar al tratamiento con buprenorfina parches transdérmicos en su uso clínico son similares a aquellas observadas con otros opioides analgésicos, incluyendo depresión respiratoria (especialmente cuando se usa con otros depresores del sistema nervioso central) e hipotensión (ver sección 4.4).

Se han presentado las siguientes reacciones adversas:

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: ( $\leq 1/10.000$ )

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

<b>Clasificación Organo Sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muy raros</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica		Reacción anafiláctica
<b>Trastornos de metabolismo y de la nutrición</b>		Anorexia		Deshidratación		
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>		Confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad	Labilidad afectiva, alteración del sueño, inquietud, agitación, comportamiento eufórico, alucinaciones, disminución de la libido pesadillas, agresión	Alteración psicótica	Drogodependencia, cambios de humor	despersonalización,
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia	Temblor	Sedación, disgeusia, disartria, hipoestesia, deterioro de la memoria, migraña, síncope, coordinación anormal, alteración de la atención, parestesia	Trastornos del equilibrio, trastornos del habla	Contracciones musculares involuntarias	Convulsiones

<b>Trastornos oculares</b>			Sequedad ocular, visión borrosa	Alteración visual, edema palpebral, miosis		
<b>Trastornos del oído y del</b>			Tinnitus, vértigo		Otalgia	
<b>Trastornos cardíacos</b>			Palpitaciones, taquicardia	Angina de pecho		
<b>Trastornos vasculares</b>			Hipotensión, colapso circulatorio, hipertensión, sofocos	Vasodilatación, hipotensión ortostática		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Disnea	tos , pitidos al respirar , hipo	Depresión respiratoria, fallo respiratorio, empeoramiento asmático, hiperventilación, rinitis		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Estreñimiento, náuseas, vómitos	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca.	Flatulencia	Disfagia, ileo		Diverticulitis
<b>Trastornos hepatobilia</b>						Cólico biliar
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Prurito, edema	Erupción , sudoración, exantema	Sequedad en la piel, urticaria, dermatitis de contacto	Edema facial	Pústulas, vesículas	

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Debilidad muscular,	Mialgia, espasmos musculares			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria, retención urinaria, vacilación urinaria			
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>				Disfunción eréctil, disfunción sexual		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Reacción en el lugar de la aplicación incluyendo eritema, edema, prurito y eccema	Cansancio, astenia, edema periférico, torácico	Fatiga, fiebre, escalofríos, edema, síndrome de abstinencia de drogas, dermatitis* en el lugar de aplicación, dolor en el pecho	Enfermedad tipo gripal		Síndrome de abstinencia neonatal
<b>Investigaciones</b>			Aumento de la alanina aminotransferasa, disminución de peso			
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones</b>			Lesiones accidentales, caídas			

\*En algunos casos se producen reacciones alérgicas locales posteriores con marcados signos de inflamación.

En tales casos se debe interrumpir el tratamiento con buprenorfina.

Buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia. Después del tratamiento con buprenorfina parches transdérmicos, 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 parches transdérmicos 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 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**

#### Síntomas

Se esperarían síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan a nivel central. Estos incluyen depresión respiratoria, sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, colapso cardiovascular y miosis acusada.

#### Tratamiento

Retirar cualquier parche de la piel del paciente. Establecer y mantener una vía aérea libre, instauración de ventilación asistida o controlada si está indicado y se debe mantener una adecuada temperatura corporal y equilibrio electrolítico. Si está indicado se debe utilizar oxígeno, fluidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de soporte.

Un antagonista específico de los opioides como naloxona puede revertir los efectos de la buprenorfina, sin embargo naloxona puede ser menos efectiva en revertir los efectos de buprenorfina que otros agonistas opioides. El tratamiento continuo con naloxona intravenosa debe comenzar con las dosis habituales, pero es posible que se requieran dosis altas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, opioides, derivados de la oripavina, código ATC: N02AE01.

#### Mecanismo de acción

La buprenorfina es un agonista parcial opioide, que actúa a nivel de los receptores opioides *mu*. También tiene actividad antagonista sobre los receptores opioides *kappa*.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado su eficacia en siete estudios pivotaes de fase III de más de 12 semanas de duración en pacientes con dolor no oncológico de varias etiologías. Estos incluían pacientes con dolor de moderado a severo osteoartítico (OA) y lumbalgia. Buprenorfina parches transdérmicos demostró una reducción clínica significativa en la clasificación del dolor (aproximadamente 3 puntos en la escala BS-11) y un mayor control significativo del dolor comparado con placebo.

También se ha llevado a cabo un estudio abierto a largo plazo (n=384), en pacientes con dolor no oncológico. Con dosis crónicas, se mantuvo el control del dolor durante 6 meses en el 63% de los pacientes, el 39% de los pacientes durante 12 meses, el 13% de los pacientes durante 18 meses y el 6% durante 21 meses. Aproximadamente el 17% se estabilizaron con la dosis de 5 mg, el 35% con la dosis de 10 mg y el 48% con las dosis de 20 mg.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Cada parche proporciona una liberación constante de buprenorfina de hasta 7 días. El estado de liberación constante se consigue durante la primera aplicación. Después de la retirada de buprenorfina, las concentraciones de buprenorfina descienden gradualmente, decreciendo aproximadamente un 50% en 12 horas (rango de 10-24 horas).

### Absorción

Tras la aplicación de buprenorfina, la buprenorfina se absorbe a través de la piel. En estudios clínicos farmacológicos, el tiempo medio de liberación de buprenorfina 10 microgramos/hora para concentraciones detectables de buprenorfina (25 picogramos/ml) fue aproximadamente de 17 horas. Análisis de buprenorfina residual en parches después de 7 días de uso, muestran un 15% de la carga inicial liberada. Un estudio de biodisponibilidad, en relación con administración intravenosa, confirma que esta cantidad se absorbe sistemáticamente. Las concentraciones de buprenorfina permanecen relativamente constantes durante 7 días de aplicación del parche.

### Lugar de aplicación:

Un estudio en sujetos sanos demostró que el perfil farmacocinético de buprenorfina liberada por buprenorfina parches transdérmicos es similar cuando se aplicó en la parte externa superior del brazo, zona superior del pecho, zona superior de la espalda o en el pecho (línea axilar media, 5º espacio intercostal). La absorción varía en extensión dependiendo del lugar de aplicación y la exposición es la mayoría un 26% superior aproximadamente cuando se aplica en la zona superior de la espalda comparado con la zona del pecho.

En un estudio en sujetos sanos a los que se les aplicó buprenorfina parches transdérmicos de forma repetida en el mismo lugar, se observó al menos una exposición doble con un tiempo de descanso de 14 días. Por esta razón, se recomienda una rotación del lugar de aplicación del parche, y no se debe aplicar un nuevo parche en la misma zona de la piel durante 3-4 semanas.

En un estudio en sujetos sanos, la aplicación de calor directamente en el parche transdérmico causó un incremento transitorio de entre 26-55% en las concentraciones plasmáticas de buprenorfina. Las concentraciones volvieron a la normalidad en las 5 horas posteriores de la eliminación del calor. Por esta razón, no se recomienda la aplicación directa sobre el parche de fuentes de calor tales como bolsas de agua caliente, almohadillas y mantas eléctricas (ver sección 4.4). Una almohadilla caliente aplicada sobre el lugar de aplicación del parche transdérmico inmediatamente posterior a la retirada del parche no altera la absorción desde el depósito de la piel.

### Distribución

Existe evidencia 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.

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

Estudios de buprenorfina intravenosa han mostrado un amplio volumen de distribución, implicando una distribución extensiva de buprenorfina. En un estudio de buprenorfina intravenosa en sujetos sanos, el volumen de distribución en situación estable fue de 430 l, reflejando un amplio volumen de distribución y lipoafinidad de la sustancia activa. Tras la administración intravenosa, buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la bilis, y en pocos minutos, se distribuye dentro del líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones de buprenorfina en el líquido cefalorraquídeo suelen ser aproximadamente de un 15% a un 25% de las concentraciones existentes en plasma.

### Biotransformación y eliminación

El metabolismo en piel de la buprenorfina tras la aplicación de buprenorfina parches transdérmicos es insignificante. Tras la aplicación transdérmica, buprenorfina se elimina vía metabolismo hepático, con posterior excreción biliar y excreción renal de los metabolitos solubles. El metabolismo hepático, a través de las enzimas CYP3A4 y UGT1A1/1A3, resulta en dos metabolitos primarios, norbuprenorfina y buprenorfina 3-O-glucuronida, respectivamente. Norbuprenorfina es glucuronizada antes de la eliminación. Buprenorfina se elimina también por heces. En un estudio en pacientes operados, la eliminación total de buprenorfina demostró ser de 55 l/h aproximadamente.

Norbuprenorfina es el único metabolito activo de buprenorfina.

Efectos de buprenorfina en la farmacocinética de otras sustancias activas:

Basados en estudios *in vitro* en microsomas y hepatocitos humanos, buprenorfina no tiene capacidad de inhibir el metabolismo catalizado por las enzimas CYP450, CYP1A2, CYP2A6 y CYP3A4 en concentraciones obtenidas con el uso de buprenorfina 20 microgramos/hora parche transdérmico. El efecto en el metabolismo catalizado por CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 no se ha estudiado.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### Desarrollo y toxicidad reproductiva

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad o reproducción en general en ratas tratadas con buprenorfina. En los estudios de toxicidad en el desarrollo fetal de embriones realizados en ratas y conejos usando buprenorfina, no se observaron efectos de toxicidad fetal en el embrión. En un estudio de toxicidad en ratas ligada al desarrollo pre y post-natal con buprenorfina hubo mortalidad y pérdida de peso corporal de las crías y de forma concomitante, consumo reducido de alimentos y signos clínicos maternos.

### Genotoxicidad

Una batería estándar de pruebas de genotoxicidad indicó que la buprenorfina es no genotóxico.

### Carcinogenicidad

En estudios a largo plazo en ratas y ratones no había evidencia de ningún potencial carcinogénico relevante para los seres humanos.

### Toxicidad sistémica y toxicidad dérmica

En estudios de toxicidad con dosis única y repetidas en ratas, conejos, cobayas, perros y cerdos vietnamitas, buprenorfina no causó, o fueron mínimos, los acontecimientos adversos a nivel sistémico, considerando que se observó irritación en la piel en todas las especies examinadas. Los datos toxicológicos disponibles no indicaron un potencial de la sensibilización de los excipientes del parche transdérmico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Revestimiento de liberación (retirar antes de aplicar el parche):

Poli (tereftalato de etileno) papel de aluminio, siliconado

Matriz adhesiva (contiene buprenorfina):

Ácido levulínico

Oleato de oleilo

Povidona K90

Poli [ácido-co-acrilato de butilo-co-acrílico (2-etilhexilo) acetato de acrilato-co-vinil] (5:15:75:5)

Lámina separadora (entre matrices adhesivas con y sin buprenorfina):

Poli (tereftalato de etileno) papel de aluminio

Matriz adhesiva (sin buprenorfina):

Adhesivo de acrilato

Lámina de soporte (impreso):

Lámina de soporte de poliuretano

Tinta de impresión

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

No conservar a temperatura superior a 25° C.

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

Cada parche transdérmico se envasa individualmente en un sobre a prueba de niños hecho de PET/Alu/PE.

Envase que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12 o 20 parches transdérmicos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los parches transdérmicos usados deben doblarse con la superficie adhesiva hacia dentro. 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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Buprenorfina Sandoz 20 microgramos/hora parche transdérmico: 80.943

Buprenorfina Sandoz 5 microgramos/hora parche transdérmico: 80.942

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2016

<Fecha de la última renovación: Noviembre 2020

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>