

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Buprenorfina Semanal STADA 5 microgramos/hora parche transdérmico  
Buprenorfina Semanal STADA 10 microgramos/hora parche transdérmico  
Buprenorfina Semanal STADA 20 microgramos/hora parche transdérmico

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Buprenorfina Semanal STADA 5 microgramos/hora parche transdérmico:  
Cada parche transdérmico contiene 5 mg de buprenorfina en un parche de 6,25 cm<sup>2</sup>, con una velocidad nominal de liberación de 5 microgramos de buprenorfina por hora durante un período de 7 días.

Buprenorfina Semanal STADA 10 microgramos/hora parche transdérmico:  
Cada parche transdérmico contiene 10 mg de buprenorfina en un parche de 12,5 cm<sup>2</sup>, con una velocidad nominal de liberación de 10 microgramos de buprenorfina por hora durante un período de 7 días

Buprenorfina Semanal STADA 20 microgramos/hora parche transdérmico:  
Cada parche transdérmico contiene 20 mg de buprenorfina en un parche de 25 cm<sup>2</sup>, con una velocidad nominal de liberación de 20 microgramos de buprenorfina por hora durante un período de 7 días

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico.

Buprenorfina Semanal STADA 5 microgramos/hora parche transdérmico:  
Parche rectangular de color beis con los bordes redondeados e impreso “Buprenorphin” y “5 µg/h” en color azul.

Buprenorfina Semanal STADA 10 microgramos/hora parche transdérmico:  
Parche rectangular de color beis con los bordes redondeados e impreso “Buprenorphin” y “10 µg/h” en color azul.

Buprenorfina Semanal STADA 20 microgramos/hora parche transdérmico:  
Parche rectangular de color beis con los bordes redondeados e impreso “Buprenorphin” y “20 µg/h” en color azul.

### 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 Semanal STADA no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

Buprenorfina Semanal STADA está indicado en adultos.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

#### *Pacientes mayores de 18 años*

Como dosis inicial se debe administrar la dosis más baja de Buprenorfina Semanal STADA (Buprenorfina Semanal STADA 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.

#### *Titulación*

Durante el inicio y titulación con Buprenorfina Semanal STADA, los pacientes deben utilizar las dosis habituales recomendadas de analgésicos de acción corta suplementarios (ver sección 4.5), según sean necesarias hasta lograr la eficacia analgésica con Buprenorfina Semanal STADA.

La dosis de Buprenorfina Semanal STADA no debe aumentarse antes 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 gastado debe sustituirse por un parche mayor 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, independientemente de la concentración del parche hasta una dosis máxima total de 40 microgramos/hora de buprenorfina. No se debe aplicar un nuevo parche en la misma zona de piel, hasta pasadas 3-4 semanas (ver sección 5.2). Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosa y regularmente, para evaluar la dosis óptima y duración del tratamiento.

Buprenorfina Semanal STADA se debe administrar cada 7 días.

#### *Duración de la administración*

Buprenorfina Semanal STADA no debe administrarse bajo ninguna circunstancia durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera preciso un tratamiento analgésico con Buprenorfina Semanal STADA 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 debe considerarse cuando la terapia con Buprenorfina Semanal STADA 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).

#### *Conversión desde otros opioides*

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis de Buprenorfina Semanal STADA en los pacientes de edad avanzada.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste especial de la dosis de Buprenorfina Semanal STADA en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Pacientes con 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 deben monitorizarse cuidadosamente durante el tratamiento con Buprenorfina Semanal STADA.

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

#### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de Buprenorfina Semanal STADA en niños menores de 18 años no se ha establecido. No hay datos disponibles.

#### Forma de administración

Buprenorfina Semanal STADA es para uso transdérmico.

El parche no debe dividirse ni cortarse en piezas.

El parche no se debe usar si el sobre sellado está roto

#### *Aplicación del parche*

Buprenorfina Semanal STADA debe aplicarse sobre la piel intacta, no irritada, y en ninguna parte que haya cicatrices. Se debe aplicar en la parte externa superior del brazo, la zona superior del pecho, la zona superior de la espalda o en los costados del pecho, 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.

Buprenorfina Semanal STADA debe aplicarse inmediatamente después de sacarlo del sobre envoltorio precintado. Tras retirar la lámina protectora, el parche transdérmico debe aplicarse 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.

El parche debe permanecer pegado durante 7 días seguidos. Bañarse, ducharse o nadar no debe afectar al parche. Si el parche se cayera, debe aplicarse uno nuevo y llevarlo durante 7 días.

### **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 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.

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

Buprenorfina sólo debe utilizarse con precaución especial en pacientes con intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, 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).

Buprenorfina puede disminuir el umbral convulsivo en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

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

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, el uso concomitante con medicamentos sedantes debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir buprenorfina concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus entorno para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

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 informado sobredosis adicionales de fallecimientos debidos al etanol y benzodiazepinas en combinación con buprenorfina.

Como los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones de buprenorfina (ver sección 4.5), y los pacientes ya tratados con inhibidores del CYP3A4 deben tener sus dosis de Buprenorfina Semanal STADA cuidadosamente tituladas, pudiendo ser suficiente una reducción de la dosis en estos pacientes.

Buprenorfina 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 seres humanos se han observado efectos euforizantes limitados con buprenorfina. Esto puede ocurrir en alguna situación de abuso del producto 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.

Como con todos los opioides, el uso crónico de buprenorfina puede ocasionar un desarrollo de dependencia física. El 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.

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

#### *Pacientes con fiebre/calor externo*

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

#### *Síndrome serotoninérgico*

La administración concomitante de [nombre del medicamento] 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.

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

Buprenorfina no debe utilizarse 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 estudio de interacción farmacológica con ketoconazol un inhibidor del CYP3A4 no se produjeron aumentos clínicamente relevantes en la concentración máxima media de buprenorfina (C<sub>max</sub>) 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 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 se debe usar con precaución 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).

Otros depresores del sistema nervioso central: otros derivados de opioides (analgésicos y antitusivos que contienen por ejemplo morfina, dextropropoxifeno, codeína, dextrometorfano o noscapina).

Ciertos antidepresivos, sedantes antagonistas de receptores H<sub>1</sub>, alcohol, ansiolíticos, neurolépticos, clonidina y sustancias afines. Estas combinaciones aumentan la actividad depresora del SNC.

Medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes tales como benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a que se potencia el efecto depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante debe ser limitado (ver sección 4.4).

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

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

##### *Embarazo*

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

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

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

##### *Lactancia*

Buprenorfina se excreta por la leche materna. Estudios en ratas han demostrado que buprenorfina puede inhibir la lactancia. Datos disponibles farmacodinámicos/toxicológicos en animales han demostrado la excreción de buprenorfina en la leche (ver sección 5.3). Por lo tanto, se debe evitar el uso de buprenorfina durante la lactancia.

##### *Fertilidad*

No se disponen de datos en humanos del efecto de buprenorfina sobre 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 tiene una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Incluso cuando se usa siguiendo las instrucciones, Buprenorfina 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 experimenten y se vean afectados por reacciones adversas (como por ejemplo sensación de mareo, somnolencia y visión borrosa) durante el comienzo del tratamiento o la titulación a dosis más elevadas 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 a la terapia con Buprenorfina Semanal STADA 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:

<b>Clasificación MEDRA</b>	<b>Muy frecuentes (&gt;1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raros (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Muy raros (&lt;1/10.000)</b>	<b>No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica		Reacción anafilactoide
Trastornos de metabolismo y de la nutrición		Anorexia		Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad	Alteración del sueño, inquietud, agitación, comportamiento eufórico, labilidad afectiva, alucinaciones, pesadillas, descenso de la libido	Trastorno psicótico	Drogodependencia, cambios de humor	Despersonalización
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia	Temblor	Sedación, disgesia, disartria, hipoestesia amnesia, migraña, síncope, coordinación anormal, dificultad en la concentración, parestesia	Trastornos del equilibrio, trastornos del habla	Contracciones musculares involuntarias	Convulsiones
Trastornos oculares			Sequedad ocular, visión borrosa	Alteración visual, edema palpebral, miosis		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus, vértigo		Otalgia	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, taquicardia	Angina de pecho		

Trastornos vasculares			Hipotensión, colapso circulatorio, hipertensión, sofocos	Vasodilación ortostática, hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Tos, pitidos al respirar, hipo	Depresión respiratoria, fallo respiratorio, empeoramiento asmático, hiperventilación, rinitis		
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, vómitos	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca	Flatulencia	Disfagia, íleo		Diverticulitis
Trastornos hepatobiliares						Cólico biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, eritema	Rash, sudoración, exantema	Sequedad en la piel, urticaria, dermatitis de contacto	Edema facial	Pústulas, vesículas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular	Mialgia, calambre muscular			
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria, alteraciones de la micción			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción eréctil, disfunción sexual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la aplicación <sup>1</sup>	Cansancio, condición de astenia, edema periférico	Fatiga, malestar, escalofríos, edema, síndrome de abstinencia, dermatitis en el lugar de la aplicación*, dolor torácico	Fiebre		
Investigaciones			Aumento de la alanina aminotransferasa, descenso de peso			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y			Lesiones accidentales, caídas			



complicaciones						
----------------	--	--	--	--	--	--

\* En algunos casos se producen reacciones alérgicas locales posteriores con marcados signos de inflamación. En tales casos se debe interrumpir el tratamiento con Buprenorfina.

<sup>1</sup> Incluye eritema en el lugar de aplicación, edema en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación, erupción en el lugar de aplicación.

Buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia. Después del tratamiento con Buprenorfina Semanal STADA, 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 Semanal STADA 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**

### *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 mantener una adecuada temperatura corporal y equilibrio electrolítico. Si está indicado se debe utilizar oxígeno, fluidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de soporte.

Los antagonistas opioides específicos tales como naloxona pueden revertir los efectos de buprenorfina, aunque naloxona puede ser menos eficaz en la reversión de los efectos de buprenorfina que otros agonistas  $\mu$ -opioides. El tratamiento continuado con naloxona intravenosa debe comenzar con las dosis habituales pero se pueden requerir dosis más elevadas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

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

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 osteoartrítico y lumbalgia. Buprenorfina Semanal STADA demostró una reducción clínica significativa en la clasificación media 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

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.

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 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 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. Una almohadilla caliente aplicada sobre el lugar de aplicación de buprenorfina inmediatamente posterior a la retirada del parche no altera la absorción desde el depósito de la piel.

### *Distribución*

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 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-glucurónida, 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, CYP3A2, 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**

#### 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.

#### Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad o el rendimiento general reproductivo en ratas tratadas con buprenorfina.

En los estudios de toxicidad en el desarrollo embrionario realizados en ratas y conejos usando buprenorfina, no se observaron efectos de toxicidad embrionaria. En un estudio previo de rata y toxicidad para el desarrollo post-natal con buprenorfina no hubo mortalidad de las crías, disminuyó el peso corporal de las crías y se redujo el consumo concomitante el consumo materno de alimentos y los signos clínicos.

#### Genotoxicidad

Una batería estándar de análisis de genotoxicidad indicó que buprenorfina no es genotóxica.

#### Carcinogenicidad

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Matriz adhesiva (que contiene buprenorfina):

povidona K90,  
ácido levulínico,  
oleil oleato,  
poli[ácido acrílico-co-butilacrilato-co-(2-etilhexil)acrilato-co-vinilacetato] (5:15:75:5)

Matriz adhesiva (sin buprenorfina):

poli[(2-etilhexil)acrilato-co-glicildimetacrilato-co-(2-hidroxiethyl)acrilato-co-vinilacetato] (68:0,15:5:27)

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

Capa de recubrimiento: poliéster.

Lámina de liberación: lámina de poli(etilentereftalato) siliconada.

Tinta de impresión azul.

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

Buprenorfina Semanal STADA 5 microgramos/hora y Buprenorfina Semanal STADA 10 microgramos/hora:  
21 meses.

Buprenorfina Semanal STADA 20 microgramos/hora:  
36 meses

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Buprenorfina Semanal STADA 5 microgramos/hora y Buprenorfina Semanal STADA 10 microgramos/hora:  
No conservar a temperatura superior a 25°C.

Buprenorfina Semanal STADA 20 microgramos/hora:  
Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada sobre a prueba de niños está fabricado de una capa de material compuesto con los siguientes materiales papel/PET/PE/aluminio/poli (ácido acrílico-co-etileno) (Surlyn). Cada sobre contiene un parche transdérmico.

*Envases:*

Envases conteniendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 18, 20 o 24 parches transdérmicos precintados individualmente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Cuando tenga que cambiar el parche, retire el parche usado, doblelo por la mitad, con las superficies adhesivas hacia dentro y elimine el parche de forma segura.

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

Laboratorio STADA, S.L.  
Frederic Mompou, 5  
08960 Sant Just Desvern  
(Barcelona)  
España

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

Buprenorfina Semanal STADA 5 microgramos/hora parche transdérmico, , N° Registro: 82064  
Buprenorfina Semanal STADA 10 microgramos/hora parche transdérmico, N° Registro: 82066  
Buprenorfina Semanal STADA 20 microgramos/hora parche transdérmico, N° Registro: 82065

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

Junio 2017

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

Agosto 2020