

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gexana semanal 5 microgramos/hora parche transdérmico

Gexana semanal 10 microgramos/hora parche transdérmico

Gexana semanal 20 microgramos/hora parche transdérmico

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gexana semanal 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.

Gexana semanal 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.

Gexana semanal 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.

Gexana semanal 5 microgramos/hora parche transdérmico

Parche rectangular de color beige con bordes redondeados y la inscripción «Buprenorfina» y «5 µg/h» en color azul.

Gexana semanal 10 microgramos/hora parche transdérmico

Parche rectangular de color beige con bordes redondeados y la inscripción «Buprenorfina» y «10 µg/h» en color azul.

Gexana semanal 20 microgramos/hora parche transdérmico

Parche rectangular de color beige con bordes redondeados y la inscripción «Buprenorfina» y «20 µg/h» en color azul.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Gexana semanal no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo. Gexana semanal está indicado en adultos.

## 4.2 Posología y forma de administración

### Posología

Gexana debe administrarse cada 7 días.

#### *Pacientes mayores de 18 años:*

Como dosis inicial se debe administrar la dosis más baja de buprenorfina (Gexana semanal 5 microgramos/hora parche transdérmico) como dosis inicial. 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.

#### *Ajuste de la dosis*

Durante el inicio del tratamiento con buprenorfina, 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.

Durante el proceso de ajuste de la dosis, esta puede modificarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, se debe mantener el intervalo de dosificación de 7 días. 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, se debe sustituir el parche que se está utilizando por uno mayor o se debe aplicar una combinación de parches en diferentes lugares hasta alcanzar la dosis deseada. Se recomienda que no se utilicen más de dos parches a la vez, hasta una dosis total máxima de 40 microgramos/hora de buprenorfina. No se debe aplicar un nuevo parche en la misma zona de la piel durante las 3-4 semanas siguientes (ver sección 5.2). Se debe monitorizar a los pacientes de forma cuidadosa y regular para evaluar la dosis óptima y la duración del tratamiento.

Si no se logra un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4). Puede estar indicado reducir la dosis del medicamento, suspender el tratamiento con buprenorfina o revisar el tratamiento.

#### *Conversión desde otros opioides*

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

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario un ajuste de la dosis de este medicamento en pacientes de edad avanzada.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

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, estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con este medicamento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden acumular buprenorfina durante el tratamiento con Gexana. Se debe considerar la posibilidad de utilizar un tratamiento alternativo y, si se utiliza este medicamento, se debe tomar precaución en estos pacientes.

#### Forma de administración

Gexana es para uso transdérmico.

Parche transdérmico se debe llevar durante 7 días.

El parche no se debe dividir ni se cortar en piezas.

No se debe utilizar si el sobre sellado está roto.

#### *Aplicación del parche*

Para garantizar la eficacia analgésica de la buprenorfina y minimizar el riesgo de reacciones cutáneas (ver sección 4.4), se deben seguir las siguientes instrucciones de uso:

El parche se debe aplicar sobre la piel limpia y sin irritaciones, en una superficie lisa y sin vello, pero no en zonas de la piel donde haya grandes cicatrices. Las zonas preferibles en la parte superior del cuerpo son: la parte superior de la espalda o debajo de la clavícula, en el pecho. Se debe cortar el vello restante con unas tijeras (no se debe afeitar).

Si es necesario limpiar la zona de aplicación, se debe hacer solo con agua limpia. No se deben utilizar jabones, alcohol, aceites, lociones ni dispositivos abrasivos. La piel debe estar seca antes de aplicar el parche.

Se debe aplicar el parche inmediatamente después de sacarlo del sobre sellado. Tras retirar la capa protectora, el parche transdérmico debe 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, se pueden fijar con cinta adhesiva adecuada para la piel, a fin de garantizar un periodo de uso de 7 días.

Debe llevar el parche de forma continua durante 7 días. No se debe aplicar un nuevo parche en la misma zona de la piel durante las 3-4 semanas siguientes (ver sección 5.2).

El baño, la ducha o la natación no deben afectar al parche. Si se desprende un parche, se debe aplicar uno nuevo y llevarlo durante 7 días.

#### Objetivos del tratamiento y suspensión

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se debe acordar con el paciente una estrategia terapéutica que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan para su finalización, de acuerdo con las directrices para el tratamiento del dolor. Durante el tratamiento, se debe mantener un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar su interrupción y ajustar las dosis, si es necesario. Cuando un paciente ya no necesita tratamiento con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

#### *Duración del tratamiento*

Buprenorfina no se debe administrar bajo ninguna circunstancia durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si, dada la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, es necesario un tratamiento prolongado del dolor con este medicamento, se debe llevar 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.

#### *Suspensión*

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 Gexana semanal 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).

*Pacientes con fiebre o expuestos al calor externo:*

Mientras se utiliza el parche, se debe aconsejar a los pacientes que eviten exponer la zona de aplicación a fuentes de calor externas, como almohadillas térmicas, mantas eléctricas, botellas de agua caliente, lámparas de calor, saunas, jacuzzis y camas con agua caliente, etc., ya que puede producirse un incremento en la absorción de buprenorfina. Cuando se trata a pacientes febriles, se debe tener en cuenta que la fiebre también puede aumentar la absorción, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina y, por lo tanto, a un mayor riesgo de reacciones a los opioides.

### 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 se debe utilizar con especial precaución en pacientes con:

- Depresión respiratoria.
- Administración concomitante de depresores del SNC (ver más adelante y la sección 4.5).
- Agentes serotoninérgicos (ver más adelante y la sección 4.5).
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y/o alcohol (ver más adelante).
- Apnea del sueño.
- Intoxicación alcohólica aguda.
- Traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, nivel de conciencia reducido de origen desconocido.
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Estreñimiento.

#### Depresión respiratoria

Se ha asociado depresión respiratoria importante con buprenorfina, especialmente por vía intravenosa. Se han producido varias muertes por sobredosis cuando personas adictas han abusado de buprenorfina por vía intravenosa, normalmente junto con benzodiazepinas. Se han notificado sobredosis adicionales de fallecimientos debidos al etanol y benzodiazepinas en combinación con buprenorfina (ver sección 4.9). Se debe tener precaución al prescribir buprenorfina a pacientes con problemas conocidos o sospechosos de abuso de drogas o alcohol o con enfermedades mentales graves.

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

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la

prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe estar reservada para pacientes para los que no existen otras opciones terapéuticas. Si se decide prescribir este medicamento concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Se debe vigilar estrechamente a 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 sean conscientes de 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 y/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 es un agonista  $\mu$ -opioide que actúa como agonista puro en lo que respecta a la analgesia y como agonista parcial en lo que respecta a sus propiedades depresoras respiratorias (ver sección 5.1).

### Efectos del tratamiento a largo plazo y tolerancia

En todos los pacientes, la tolerancia a los efectos analgésicos, la hiperalgesia, la dependencia física y la dependencia psicológica pueden desarrollarse tras la administración repetida de opioides, mientras que se desarrolla una tolerancia incompleta a algunos efectos secundarios, como el estreñimiento inducido por opioides. En particular, en pacientes con dolor crónico no oncológico, se ha informado que es posible que no experimenten una mejora significativa de la intensidad del dolor con el tratamiento opioide continuo a largo plazo. Se recomienda reevaluar periódicamente la idoneidad de continuar con el uso de buprenorfina en el momento de renovar la prescripción a los pacientes. Cuando se decida que no hay beneficio en continuar, se debe aplicar una reducción gradual de la dosis para tratar los síntomas de abstinencia.

### Tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)

La tolerancia, la dependencia física y psicológica y el trastorno por consumo de opioides (TCO) pueden desarrollarse tras la administración repetida de opioides como buprenorfina. El uso repetido de este medicamento puede provocar TCO. Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. El abuso o el uso indebido intencionado de buprenorfina puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de la personalidad).

Antes de iniciar el tratamiento con buprenorfina y durante el mismo, se deben acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). También se debe informar al paciente sobre los riesgos y los signos de la TCO, antes y durante el tratamiento. Si se presentan estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitudes prematuras de reposición). Esto incluye la revisión de los opioides y psicofármacos concomitantes (como las benzodiazepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la consulta con un especialista en adicciones.

### Síndrome de abstinencia

Puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción brusca del tratamiento. La abstinencia (síndrome de abstinencia), cuando se produce, suele ser leve, comienza al cabo de 2 días y puede durar hasta 2 semanas. Los síntomas de abstinencia incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales. Cuando un paciente ya no necesita tratamiento con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. La administración de buprenorfina a personas con dependencia física de agonistas opioides puros puede precipitar un síndrome de abstinencia, dependiendo del grado de dependencia física y del momento y la dosis de buprenorfina.

### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

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

### Reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

Las reacciones en el lugar de la aplicación con buprenorfina suelen presentarse como una inflamación cutánea leve o moderada (dermatitis de contacto) y su aspecto típico puede incluir eritema, edema, prurito, erupción cutánea, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de dolor o ardor en el lugar de aplicación. La causa más frecuente es la irritación cutánea (dermatitis de contacto irritante) y estas reacciones se resuelven espontáneamente tras la retirada del parche de buprenorfina.

Se debe indicar a los pacientes y a los cuidadores que controlen los lugares de aplicación para detectar estas reacciones. Si se sospecha una dermatitis alérgica de contacto, se deben realizar los procedimientos diagnósticos pertinentes para determinar si se ha producido sensibilización y su causa real (buprenorfina y/u otros componentes del parche).

Dado que los inhibidores del CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones de buprenorfina (ver sección 4.5), se debe ajustar cuidadosamente la dosis de este medicamento en pacientes que ya estén tratados con inhibidores del CYP3A4, ya que una dosis reducida podría ser suficiente en estos pacientes.

No se recomienda buprenorfina para la analgesia en el periodo postoperatorio inmediato ni en otras situaciones caracterizadas por un índice terapéutico estrecho o una necesidad analgésica que varía rápidamente.

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

Las enfermedades febriles graves pueden aumentar la velocidad de absorción de la buprenorfina de Gexana.

Se han observado efectos de euforia limitados con el uso de buprenorfina en humanos. Esto puede dar lugar a cierto abuso del medicamento, por lo que se debe actuar con precaución.

### Sistema endocrino

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal o gonadal. Algunos cambios que se pueden observar incluyen un aumento de la prolactina sérica y una disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos. Estos cambios hormonales pueden manifestarse en forma de síntomas clínicos.

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

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

##### *Efecto de otras sustancias activas sobre la farmacocinética de la buprenorfina:*

Buprenorfina se metaboliza principalmente por glucuronidación y en menor medida (sobre un 30 %) por CYP3A4.

El 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 ( $C_{max}$ ) 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 y los inductores enzimáticos (por ejemplo, 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 (por ejemplo, halotano) y otros productos medicinales pueden ocasionar un descenso de la velocidad de eliminación hepática de buprenorfina.

##### *Interacciones farmacodinámicas:*

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

Buprenorfina se debe utilizar con precaución cuando se administra conjuntamente con:

- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumentan el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal (ver la sección 4.4).
- Otros depresores del sistema nervioso central: otros derivados opioides (analgésicos y antitusivos que contienen, por ejemplo, morfina, dextropropoxifeno, codeína, dextrometorfano o noscapina). Ciertos antidepresivos, antagonistas sedantes de los receptores H1, alcohol, ansiolíticos, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas. Estas combinaciones aumentan la actividad depresora del SNC.
- Gabapentinoides:  
El uso concomitante de buprenorfina con gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede provocar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte (ver sección 4.4).
- Anticolinérgicos:  
La administración concomitante de buprenorfina con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, fármacos antiparkinsonianos) puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.
- Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados:  
El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido se potencia el efecto depresor del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante debe ser limitado (ver sección 4.4). Entre estos agentes se incluyen sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de acción central, benzodiazepinas y alcohol.



- 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 hay datos o estos son limitados sobre el uso de buprenorfina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial en humanos.

La buprenorfina atraviesa la placenta y la buprenorfina y el metabolito activo norbuprenorfina pueden detectarse en el suero, la orina y el meconio del recién nacido tras la exposición intrauterina. Hacia el final del embarazo, las dosis altas de buprenorfina pueden provocar depresión respiratoria en el recién nacido, incluso tras un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante el embarazo puede producir síndrome de abstinencia en el neonato.

Por lo tanto, no debe utilizarse buprenorfina durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

##### *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). No se puede descartar un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Buprenorfina se debe utilizar con precaución durante la lactancia.

##### *Fertilidad*

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de la 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 pueden asociarse al tratamiento con buprenorfina en uso clínico son similares a las observadas con otros analgésicos opioides, incluyendo depresión respiratoria (especialmente cuando se utiliza con otros depresores del SNC) e hipotensión (véase sección 4.4).

Se han producido los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| <u>Clasificación MedDRA</u>                      | <u>Muy frecuentes</u><br>( $\geq 1/10$ ) | <u>Frecuentes</u><br>( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )      | <u>Poco frecuentes</u><br>( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )                                                                                             | <u>Raros</u><br>( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ) | <u>Muy raros</u><br>( $< 1/10.000$ )                 | <u>No conocida</u><br>(no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Trastornos del sistema inmunológico</u>       |                                          |                                                       | Hipersensibilidad                                                                                                                                    | Reacción anafiláctica                             |                                                      | Reacción anafilactoide                                                       |
| <u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u> |                                          | Anorexia                                              |                                                                                                                                                      | Deshidratación                                    |                                                      |                                                                              |
| <u>Trastornos psiquiátricos</u>                  |                                          | Confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad | Labilidad afectiva, trastornos del sueño, inquietud, agitación, estado de euforia, alucinaciones, disminución de la libido, pesadillas, agresividad. | Trastorno psicótico                               | Drogodependencia (ver sección 4.4), cambios de humor | Depersonalización                                                            |

|                                                            |                                      |                                                       |                                                                                                                                        |                                                                                               |                                        |                                                            |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u>                     | Dolor de cabeza, mareos, somnolencia | Tremor                                                | Sedación, disgesia, disartria, hipoestesia amnesia, migraña, síncope, coordinación anormal, dificultad en la concentración, parestesia | Trastornos del equilibrio, trastornos del habla                                               | Contracciones musculares involuntarias | Convulsiones, síndrome de apnea del sueño, hiperalgesia    |
| <u>Trastornos oculares</u>                                 |                                      |                                                       | Sequedad ocular, visión borrosa                                                                                                        | Alteración visual, edema palpebral, miosis                                                    |                                        |                                                            |
| <u>Trastornos del oído y del laberinto</u>                 |                                      |                                                       | Tinnitus, vértigo                                                                                                                      |                                                                                               | Dolor de oído                          |                                                            |
| <u>Trastornos cardíacos</u>                                |                                      |                                                       | Palpitaciones, taquicardia                                                                                                             | Angina de pecho                                                                               |                                        |                                                            |
| <u>Trastornos vasculares</u>                               |                                      |                                                       | Hipotensión, colapso circulatorio, hipertensión, sofocos                                                                               | Vasodilatación, hipotensión ortostática                                                       |                                        |                                                            |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> |                                      | Disnea                                                | Tos, sibilancias, hipo                                                                                                                 | Depresión respiratoria, fallo respiratorio, empeoramiento asmático, hiperventilación, rinitis |                                        |                                                            |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u>                       | Estreñimiento, náuseas, vómitos      | Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca | Flatulencia                                                                                                                            | Dispagia, Ileo                                                                                |                                        | Diverticulitis                                             |
| <u>Trastornos hepatobiliares</u>                           |                                      |                                                       |                                                                                                                                        |                                                                                               |                                        | Cólico biliar                                              |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>       | Prurito, eritema                     | Rash, sudoración, exantema                            | Sequedad en la piel, urticaria                                                                                                         | Edema facial                                                                                  | Pústulas, vesículas                    | Dermatitis de contacto, aplicación decoloración de la piel |

|                                                                             |                                                     |                                                   |                                                                                             |                                       |  |                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------|
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>               |                                                     | Debilidad muscular                                | Mialgia, Calambre muscular                                                                  |                                       |  |                                                             |
| <u>Trastornos renales y urinarios</u>                                       |                                                     |                                                   | Incontinencia urinaria, retención urinaria, vacilación urinaria                             |                                       |  |                                                             |
| <u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u>                      |                                                     |                                                   |                                                                                             | Disfunción eréctil, disfunción sexual |  |                                                             |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u> | Reacción en el lugar de la aplicación <sup>1*</sup> | Cansancio, condición de astenia, edema periférico | Fatiga, fiebre, escalofríos, edema, síndrome de abstinencia de medicamentos dolor torácico. | Enfermedad similar a la gripe         |  | Síndrome de abstinencia neonatal, Tolerancia a los fármacos |
| <u>Investigaciones</u>                                                      |                                                     |                                                   | Aumento de la alanina aminotransferasa, descenso de peso                                    |                                       |  |                                                             |
| <u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones</u>                |                                                     |                                                   | Lesiones accidentales, caídas                                                               |                                       |  |                                                             |

<sup>1</sup> Incluye signos y síntomas comunes de dermatitis de contacto (irritativa o alérgica): eritema, edema, prurito, erupción cutánea, vesículas, sensación dolorosa/quemazón en el lugar de aplicación.

\* En algunos casos se produjeron reacciones alérgicas locales retardadas (dermatitis alérgica de contacto) con signos marcados de inflamación. En pacientes con piel débil también son posibles lesiones mecánicas durante la retirada del parche (por ejemplo, laceraciones). La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiperpigmentación y hipopigmentación postinflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y escamosas, que se pueden parecer mucho a cicatrices. En tales casos, se debe interrumpir el tratamiento con buprenorfina (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Dependencia a los medicamentos

El uso crónico de buprenorfina puede ocasionar un desarrollo de dependencia, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia a los medicamentos puede variar en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4). Tras el uso prolongado de buprenorfina, no se pueden descartar por completo los síntomas de abstinencia similares a los que se producen durante la abstinencia de opioides. Estos síntomas incluyen 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**

#### *Síntomas*

Se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan a nivel central. Estos pueden incluir depresión respiratoria, incluyendo apnea, 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 según se indique.

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: Analgésicos, opioides; código ATC: N02AE01.

Buprenorfina es un agonista  $\mu$ -opiode, que actúa como agonista completo en lo que respecta a la analgesia y como agonista parcial en lo que respecta a sus propiedades depresoras respiratorias. También tiene actividad antagonista sobre los receptores opioides kappa.

#### Otros efectos farmacológicos

Estudios *in vitro* y en animales indican diversos efectos de los opioides naturales, como la morfina, sobre componentes del sistema inmunitario; no se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos. Se desconoce si la buprenorfina, un opiode semisintético, tiene efectos inmunológicos similares a los de la morfina.

Al igual que otros analgésicos opioides, la buprenorfina presenta un riesgo potencial de depresión respiratoria. Sin embargo, las pruebas sugieren que la buprenorfina es un agonista parcial en lo que respecta a su actividad depresora respiratoria y se ha descrito un efecto techo tras dosis intravenosas superiores a 2  $\mu\text{g/kg}$ . La depresión respiratoria parece ser poco frecuente con dosis terapéuticas del preparado transdérmico [hasta 40  $\mu\text{g/h}$ ].

Se ha demostrado su eficacia en siete estudios pivotaes de fase III de hasta 12 semanas de duración en pacientes con dolor no oncológico de diversas etiologías. Entre ellos se incluían pacientes con dolor de moderado a severo osteoartítico y lumbalgia. Buprenorfina 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 superiores 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 durante un máximo de siete días. El estado de equilibrio se alcanza durante la primera aplicación. Tras la retirada de la buprenorfina, las concentraciones de buprenorfina descienden gradualmente, reduciéndose aproximadamente un 50 % en 12 horas (intervalo de 10 a 24 h).

### *Absorción:*

Tras la aplicación de buprenorfina, esta se absorbe desde el parche 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 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 embriofetal realizados en ratas y conejos usando buprenorfina, no se observaron efectos de toxicidad embriofetal. En un estudio previo de rata y toxicidad para el desarrollo prenatal y post-natal con buprenorfina, se observó mortalidad de las crías, disminución del peso corporal de las crías y una reducción concomitante del consumo de alimentos y signos clínicos en las madres.

#### 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.

#### 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

Matriz adhesiva (con buprenorfina):

Povidona K90,

Oleato de oleilo de ácido levulínico,

Poli[ácido acrílico-co-butilacrilato-co-(2-etilhexil)acrilato-co-vinilacetato] (5:15:75:5).

Matriz adhesiva (sin buprenorfina):

Poli[(2-etilhexil)acrilato-co-metacrilato de glicidilo-co-(2-hidroxietil)acrilato-co-vinilacetato] (68:0,15:5:27).

Lámina de separación entre matrices adhesivas con y sin buprenorfina: lámina de poli(etilentereftalato).

Lámina de soporte: poliéster.

Lámina separadora: película de poli(etilentereftalato), siliconada.

Tinta de impresión azul.

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

Gexana semanal 5 microgramos/hora parche transdérmico: 24 meses.

Gexana semanal 10 microgramos/hora parche transdérmico: 24 meses.

Gexana semanal 20 microgramos/hora parche transdérmico: 36 meses.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Gexana semanal 5 microgramos/hora parche transdérmico

Gexana semanal 10 microgramos/hora parche transdérmico

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Gexana semanal 20 microgramos/hora parche transdérmico

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.

Tamaños de los envases:

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.



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

Al cambiar el parche, se debe retirar el parche usado, doblar la capa adhesiva sobre sí misma y desechar el parche de forma segura.

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

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlin  
Alemania

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

Gexana semanal 5 microgramos/hora parche transdérmico. 90.480  
Gexana semanal 10 microgramos/hora parche transdérmico. 90.478  
Gexana semanal 20 microgramos/hora parche transdérmico. 90.479

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

Mayo 2026

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

07/2025

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