

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACOLÓGICO

PREQIFIN® Sistema Terapéutico Transdérmico 35 mcg/Hora

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico libera 35 microgramos de Buprenorfina por hora.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche Transdérmico

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dolor moderado a severo oncológico y dolor severo que no responda a analgésico no opiodes

4.2 Posología y método de administración

Posología

Pacientes mayores de 18 años

La dosis debe adaptarse a la situación particular de cada paciente (intensidad del dolor, sufrimiento, reacción individual). Se debe administrar la dosis más baja posible que proporcione un alivio adecuado del dolor.

Selección de la dosis inicial:

Los pacientes que no hayan recibido previamente ningún analgésico deben comenzar con el parche transdérmico de menor concentración (Buprenorfina 35 mcg/h). Los pacientes a los que se les haya administrado un analgésico (no opioide) incluido en el primer escalón de la OMS o un analgésico (opioide débil) incluido en el segundo escalón de la OMS, deben empezar también con Buprenorfina 35 mcg/h. Según las recomendaciones de la OMS, dependiendo de la situación médica global del paciente, se puede continuar con la administración de un analgésico no opioide

Cuando se cambie de un analgésico (opioide) a buprenorfina y se haya elegido la concentración inicial del parche transdérmico, se debe tener en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la vía de administración y la dosis diaria media para evitar la recurrencia del dolor. En general, es aconsejable titular la dosis de forma individual, comenzando por la menor dosis disponible del parche transdérmico (Buprenorfina 35 mcg/h).

Con el fin de permitir la adaptación a la dosis individual en un periodo de tiempo adecuado, se

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

debe disponer durante la titulación de dosis, de forma suplementaria, de suficientes analgésicos de liberación inmediata.

La concentración necesaria de buprenorfina se debe adaptar a las necesidades individuales de cada paciente, y se debe revisar a intervalos regulares.

Después de la aplicación del primer parche transdérmico de buprenorfina las concentraciones séricas de buprenorfina aumentan lentamente tanto en pacientes que han sido tratados previamente con analgésicos como en los que no. Por lo tanto, es improbable que inicialmente se produzca una aparición rápida del efecto. En consecuencia, sólo se debe realizar una primera evaluación del efecto analgésico después de 24 horas.

Ajuste de la dosis y tratamiento de mantenimiento

Buprenorfina se debe reemplazar como máximo a las 96 horas (4 días). Para facilitar su uso, se puede cambiar el parche transdérmico dos veces a la semana a intervalos regulares, p. ej.: siempre los lunes por la mañana y los jueves por la tarde. Se debe ajustar la dosis de forma individual hasta que se obtenga una eficacia analgésica. Si al final del periodo inicial de aplicación la analgesia es insuficiente, se debe aumentar la dosis aplicando más de un parche transdérmico de buprenorfina de la misma concentración o cambiando a la siguiente concentración de parche transdérmico. No se deben aplicar al mismo tiempo más de dos parches transdérmicos sea cual sea su concentración.

Antes de la aplicación de la siguiente concentración de buprenorfina se debe tener en consideración la cantidad total de opioides administrados además del parche transdérmico previo, es decir, la cantidad total de opioides necesaria, y ajustar la dosis en consecuencia. Los pacientes que necesiten analgésicos adicionales (p. ej.: para el dolor irruptivo) durante el tratamiento de mantenimiento pueden tomar, por ejemplo, buprenorfina sublingual 0,2 a 0,4 mg cada 24 horas además del parche transdérmico. Si habitualmente es necesario añadir entre 0,4 a 0,6 mg de buprenorfina sublingual se debe utilizar la siguiente concentración.

Duración de la administración

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

Discontinuación de Buprenorfina

Después de retirar Buprenorfina las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente por lo que el efecto analgésico se mantiene durante algún tiempo. Esto se debe considerar cuando el tratamiento con Buprenorfina vaya a ir seguido de otros opioides. Como regla general, no debe administrarse otro opioide en las 24 horas posteriores a la retirada de Buprenorfina. En estos momentos sólo tenemos cierta información disponible sobre la dosis de

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

inicio de otros opioides administrados después de la suspensión de Buprenorfina.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No se requiere un ajuste de dosis de Buprenorfina para pacientes adultos mayores.

Pacientes con insuficiencia renal

Se puede usar en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes dializados, debido a que la farmacocinética de buprenorfina no se ve alterada durante la evolución de la misma.

Deterioro hepático

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

Población pediátrica

Como buprenorfina no ha sido estudiada en pacientes menores de 18 años de edad, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes menores de esta edad.

Método de administración

Uso transdérmico.

PREQIFIN® se debe aplicar en la piel limpia no irritada, sobre una superficie lisa y exenta de vello. No se debe aplicar en ninguna parte de la piel donde haya grandes cicatrices. Los lugares preferibles de la parte superior del cuerpo son: la parte superior de la espalda o sobre el pecho, bajo la clavícula. Se debe cortar el vello que quede con unas tijeras (no afeitarlo). Si el sitio de aplicación necesita lavarse se debe hacer con agua. No utilizar jabón ni ningún otro agente de limpieza. Deben evitarse los preparados para la piel que puedan afectar la adhesión del parche transdérmico en el área seleccionada para la aplicación de PREQIFIN®.

La piel debe estar completamente seca antes de la aplicación. Se debe aplicar PREQIFIN® inmediatamente después de sacarlo del sobre. Tras retirar la lámina protectora de liberación el parche transdérmico se debe presionar firmemente en el lugar con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos. El baño, la ducha o la natación no afectan al parche transdérmico. Sin embargo, no debe ser expuesto a calor excesivo, como por ejemplo sauna y radiación infrarroja.

PREQIFIN® se debe llevar puesto de forma continuada hasta un máximo de 4 días. Al reemplazar el parche transdérmico previo, el nuevo parche transdérmico de buprenorfina se debe aplicar en un lugar diferente de la piel. Deben transcurrir al menos 1 semana antes de poder aplicar un parche transdérmico nuevo en el mismo área de la piel.

4.3 Contraindicaciones

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La Buprenorfina está contraindicada en caso de:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver 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 dañados o puedan estarlo,
- pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas (ver sección 4.5),
- pacientes que padezcan miastenia grave,
- pacientes que padezcan delirium tremens,
- embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Buprenorfina sólo se debe utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda, trastornos convulsivos, en pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del grado de conciencia de origen desconocido, aumento de la presión intracraneal sin posibilidad de ventilación.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de la buprenorfina.

Se requiere cuidado al prescribir Buprenorfina a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

La Buprenorfina no se recomienda para la analgesia en el período post-operatorio inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La Buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ -opioides.

La Buprenorfina produce efectos similares a los de la morfina, incluyendo la euforia y dependencia física, pero la magnitud de estos efectos es menor que para dosis comparables de agonistas completos de los receptores μ -opioides. La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

Buprenorfina produce ocasionalmente depresión respiratoria. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con alteración de la función respiratoria o en pacientes que estén recibiendo medicamentos que puedan originar depresión respiratoria.

Riesgo de uso concomitante de medicamentos sedativos como benzodiazepinas o productos farmacológicos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedativos como benzodiazepinas o

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

productos farmacológicos relacionados puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. A causa de tales riesgos, debe reservarse la prescripción concomitante de estos medicamentos a pacientes para los cuales no existen opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir Buprenorfina de manera concomitante con medicamentos sedativos debe usarse la dosis más baja efectiva y la duración del tratamiento debe ser tan corta como sea posible.

Debe hacerse un seguimiento cuidadoso a los pacientes en caso de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Se recomienda informar a los pacientes y sus cuidadores que estén atentos a tales síntomas (ver sección 4.5).

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opiodes puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opiodes (ver sección 4.8). Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

En los pacientes que presentan abuso de opiodes la sustitución con buprenorfina puede prevenir los síntomas de abstinencia. A raíz de esto, se ha producido algún caso de abuso de buprenorfina, por lo que se debe tener precaución a la hora de prescribírselo a pacientes sospechosos de tener problemas de drogodependencia.

Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto se pueden ver modificada en pacientes con alteraciones de la función hepática. Por lo tanto, dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Población pediátrica

Ya que Buprenorfina no ha sido estudiada en pacientes menores a 18 años, no se recomienda el uso de productos farmacológicos en menores de esta edad.

Pacientes con fiebre/calor externo

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

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opiodes pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño incluyendo apnea central del sueño (CSA, por sus siglas en inglés) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opiodes aumenta el riesgo de CSA de manera dependiente de la dosis. En pacientes que presentan CSA, considere disminuir la dosis total de opiodes.

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina y otros agentes 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, puede provocar síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una cuidadosa observación 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 autónoma, anomalías neuromusculares y / o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, dependiendo de la gravedad de los síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento

El parche transdérmico no se debe exponer a excesivo calor (por ejemplo, sauna o radiación infrarroja).

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

4.5 Interacción con otros productos farmacológicos y otras formas de interacción

Cuando se administraron inhibidores de la MAO dentro de los últimos 14 días previos a la administración del opioide petidina se observaron interacciones potencialmente mortales que afectaban al sistema nervioso central y a las funciones respiratoria y cardiovascular. No se pueden descartar las mismas interacciones entre los inhibidores de la MAO y buprenorfina (ver sección 4.3).

La buprenorfina se debe utilizar con precaución cuando se coadministra con medicamentos 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, ya que se incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Medicamentos sedativos como las benzodiazepinas o productos farmacológicos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos para la sedación como las benzodiazepinas o productos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte a causa del efecto depresor en el SNC. Debe limitarse la dosis y duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Esto también se aplica al alcohol.

Cuando se administra conjuntamente con inhibidores o inductores de CYP 3A4, la eficacia de

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Buprenorfina puede aumentar (inhibidores) o debilitar (inductores).

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducidas por algunos anestésicos generales (ej. Halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes relativos al uso de buprenorfina 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.

La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses de embarazo puede producir síndrome de abstinencia en el neonato. Por lo tanto, buprenorfina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

Buprenorfina se excreta en la leche materna. En los estudios realizados en ratas, se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia. Buprenorfina no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se conoce el efecto de buprenorfina sobre la fertilidad en humanos. La buprenorfina no afectó la fertilidad en estudios en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

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

Incluso si se utiliza siguiendo las instrucciones, buprenorfina puede afectar las reacciones del paciente hasta el punto de que la seguridad vial y la capacidad para utilizar maquinaria se puedan ver disminuidas.

Esto es aplicable especialmente al comienzo del tratamiento, cuando haya algún cambio de dosis y cuando buprenorfina se utilice junto con otras sustancias que actúan a nivel central incluyendo el alcohol, tranquilizantes, sedantes e hipnóticos.

Los pacientes que se vean afectados (por ejemplo, sensación de mareo o somnolencia o visión doble o borrosa) no deben conducir o usar máquinas mientras usan buprenorfina y por lo menos durante las 24 horas posteriores a la retirada del parche.

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los pacientes que tengan una dosis estable no tendrían necesariamente que seguir estas instrucciones siempre y cuando los síntomas arriba indicados no se hayan observado.

4.8 Efectos no deseados

Se notificaron las siguientes reacciones adversas tras la administración de buprenorfina en ensayos clínicos y tras la comercialización. Las frecuencias son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy raras ($< 1/10,000$)

Desconocidas (que no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles)

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

Las reacciones adversas locales notificadas más frecuentemente fueron eritema, y prurito

b)

Trastornos del sistema inmunológico Muy raras: reacciones alérgicas graves*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: pérdida de apetito

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: confusión, trastornos del sueño, inquietud

Raras: efectos psicoticomiméticos (alucinaciones, ansiedad, pesadillas), disminución de la libido

Muy raras: dependencia, cambios de humor

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, dolor de cabeza

Poco frecuentes: sedación, somnolencia

Raras: dificultad en la concentración, trastornos del habla, adormecimiento, desequilibrio, parestesia (sensación de calor u hormigueo en la piel)

Muy raras: contracción muscular, alteraciones del gusto

Trastornos oculares

Raras: alteraciones visuales, visión borrosa, edema palpebral

Muy raras: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: otalgia

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos cardiacos/vasculares

Poco frecuentes: trastornos circulatorios (tales como hipotensión o incluso, raramente, colapso circulatorio)

Raras: sofocos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea

Raras: depresión respiratoria

Muy raras: hiperventilación, hipo

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: vómitos, estreñimiento

Poco frecuentes: sequedad de boca

Raras: pirosis

Muy raras: arcadas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: eritema, prurito

Frecuentes: exantema, diaforesis

Poco frecuentes: erupciones

Raras: urticaria

Muy raras: pústulas, vesículas

Desconocido: Dermatitis por contacto, decoloración de la piel por aplicación

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: retención urinaria, alteraciones de la micción

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: disminución de la erección

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema, cansancio

Poco frecuentes: debilidad

Raras: síntomas de abstinencia, reacciones en el lugar de administración

Muy raras: dolor torácico

* ver sección c)

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

Buprenorfina tiene un bajo riesgo de dependencia. Después del tratamiento con buprenorfina, es

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 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

4.9 Sobredosis

Buprenorfina tiene un amplio margen de seguridad. Debido a la tasa de liberación controlada de pequeñas cantidades de buprenorfina en la circulación sanguínea es improbable que se produzcan concentraciones altas o tóxicas de buprenorfina en la sangre. La concentración sérica máxima de buprenorfina tras la aplicación del parche transdérmico de 35-mcg/h de buprenorfina es diez veces menor que la concentración alcanzada tras la administración intravenosa de la dosis terapéutica de 0,3 mg de buprenorfina.

Síntomas

Principalmente, en la sobredosis de buprenorfina se esperan síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan a nivel central (opioides). Estos son: depresión respiratoria, sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, colapso cardiovascular y marcada miosis.

Tratamiento

Aplicar las medidas de emergencia generales. Mantener las vías aéreas libres (aspiración), mantener la respiración y circulación dependiendo de los síntomas. La naloxona tiene un efecto limitado sobre los efectos depresores respiratorios causados por buprenorfina. Se necesita la administración de altas dosis, bien en bolos repetidos, o bien en infusión intravenosa (por ejemplo empezando con una administración intravenosa en bolo de 1 a 2 mg. Una vez se ha conseguido un efecto antagonista adecuado, se recomienda la administración por infusión intravenosa para mantener constantes los niveles plasmáticos de naloxona). Por lo tanto, se debe establecer una ventilación adecuada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: opioides, derivados de oripavina

Código ATC: N02AE01

Mecanismo de acción

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

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Eficacia y seguridad clínica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales del ingrediente activo

Buprenorfina se une a proteínas plasmáticas en un 96%.

Buprenorfina se metaboliza en el hígado en N-dealquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y en metabolitos glucuronido-conjugados. Dos tercios del principio activo se eliminan inalterados por las heces y un tercio se elimina a través del aparato urinario como conjugado no modificado de buprenorfina o buprenorfina de-alquilada. Existen indicios de recirculación enterohepática.

Los estudios en ratas gestantes y no gestantes han mostrado que 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 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.

Características de la Buprenorfina en voluntarios sanos

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

Tras la aplicación inicial de buprenorfina las concentraciones plasmáticas de buprenorfina se incrementan gradualmente, y después de 12 a 24 horas las concentraciones plasmáticas alcanzan la concentración mínima eficaz de 100 pg/ml. A partir de los estudios realizados en voluntarios sanos con buprenorfina 35 mcg/h, se ha determinado una $C_{m\acute{a}x}$ media de 200 a 300 pg/ml y una $t_{m\acute{a}x}$ media de 60 a 80 h. En un estudio cruzado realizado en voluntarios se aplicó Buprenorfina 35 mcg/h y Buprenorfina 70 mcg/h. A partir de este estudio se demostró la proporcionalidad de la dosis en las distintas concentraciones.

Después de haber retirado buprenorfina, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina disminuyen de forma regular y se eliminan con una vida media de aproximadamente 30 horas (en el intervalo 22-36). Debido a la continua absorción de buprenorfina procedente del depósito en la piel la eliminación es más lenta que después de la administración intravenosa.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Los estudios toxicológicos normalizados no han mostrado indicios de ningún riesgo potencial

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

particular en humanos. En ensayos en los que se utilizaron dosis repetidas de buprenorfina en ratas se redujo el aumento del peso corporal.

Los estudios sobre la fertilidad y la capacidad reproductora general en ratas no mostraron efectos perjudiciales. Los estudios en ratas y conejos revelaron signos de fetotoxicidad y un incremento de la pérdida post implantación

Los estudios en ratas mostraron una disminución del crecimiento intrauterino, retrasos en el desarrollo de algunas funciones neurológicas y una alta mortalidad peri/postnatal en neonatos después del tratamiento de las madres durante la gestación o la lactancia. Existen indicios de que el alumbramiento complicado y una lactancia reducida contribuyen a estos efectos. No hubo evidencia de embriotoxicidad incluida la teratogenicidad en ratas o conejos.

Los ensayos in vitro e in vivo sobre el potencial mutagénico de buprenorfina no indicaron ningún efecto clínico relevante.

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

Los datos toxicológicos disponibles no indican un potencial sensibilizador de los aditivos del parche transdérmico.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido levulínico, Óleil oleato, Povidona k-90 20,0 mg, Poliacrílico adhesivo con agente reticulante Polímero acrílico adhesivo duro-tak 87-900^a, Lámina de PET 25,0 cm²/parche, Lámina de PET, siliconizada, Parche de recubrimiento cotran 9698ó Smith & nephew 50,92 cm²/parche, Tinta de impresión

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Vida en estantería

24 meses, almacenado a no más de 25°C

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Este producto farmacológico no requiere condiciones de almacenamiento especiales.

Mantener fuera del alcance de los niños
Sujeto a control de estupefacientes

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 35 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Para mayor información dirigirse al área médica de Sandoz: consultas.medicas@sandoz.com

Fabricado por:

Hexal AG., ubicado en Industriestrasse 25, 83607
Holzkirchen, Alemania.

Importado por:

NOVARTIS CHILE S.A., ubicado en Rosario Norte N° 615,
Pisos 9, Las Condes, Santiago, Chile.

Almacenado y Distribuido por:

NOVOFARMA SERVICE S.A. Av. Víctor Uribe 2280,
Quilicura, Santiago, Chile.

Res- Exe. RW N° 28445/21