

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

PREQIFIN® Sistema Terapéutico Transdérmico 5 mcg/Hora

PREQIFIN® Sistema Terapéutico Transdérmico 10 mcg/Hora

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche transdérmico libera 5 microgramos/10 microgramos de buprenorfina por hora.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Parche transdérmico

4. ESPECIFICACIONES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento del dolor no oncológico de intensidad moderada o severa, cuando se requiere la administración de un opioide.

4.2 Posología y método de administración

Posología

La buprenorfina debe administrarse cada 7 días.

Pacientes mayores de 18 años de edad

Debe usarse la concentración de buprenorfina (Buprenorfina 5 mcg/h parche transdérmico) más baja como dosis inicial. Debería considerarse el historial de opiáceos del paciente (ver sección 4.5), así como la condición actual general y el estado clínico del paciente.

La buprenorfina no debe usarse en dosis más altas a las recomendadas.

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Titulación

Durante la iniciación y titulación de buprenorfina los pacientes deben utilizar las dosis recomendadas para los analgésicos suplementarios de acción rápida (ver sección 4.5) según sea necesario hasta que se logre la eficacia analgésica con buprenorfina.

La dosis se puede aumentar como se indica luego de 3 días, ya que este es el tiempo requerido para que una dosis determinada alcance su efecto máximo. Los posteriores aumentos de dosis podrán titularse según la necesidad de administrar analgésicos suplementarios y la respuesta analgésica del paciente al parche transdérmico.

Para aumentar la dosis se debe reemplazar el parche transdérmico por un parche de mayor potencia, o aplicar una combinación de parches en distintos lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches transdérmicos al mismo tiempo, hasta una dosis total máxima de 40 µg / h. Es necesario monitorear a los pacientes de manera cuidadosa y regular para evaluar la dosis óptima y la duración del tratamiento.

Si no se puede lograr un control apropiado del dolor con Buprenorfina, la terapia con Buprenorfina debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

Conversión desde opiáceos

La buprenorfina puede usarse como alternativa al tratamiento con otros opiáceos. Dichos pacientes deberían comenzar con la concentración más baja disponible (parche transdérmico de buprenorfina 5 mcg/h) y continuar tomando analgésicos suplementarios de acción rápida (ver sección 4.5) durante la titulación, según se requiera.

Duración de la administración

La administración de buprenorfina durante un período superior al necesario está absolutamente prohibida. En caso de necesitar tratamiento contra el dolor a largo plazo con buprenorfina debido a la naturaleza y gravedad de la enfermedad, se debe realizar un monitoreo cuidadoso y regular (con interrupciones en el tratamiento, si es necesario) para establecer la duración y alcance del tratamiento.

Descontinuación

Después de sacar el parche transdérmico, las concentraciones serosas de buprenorfina disminuyen gradualmente, por lo que el efecto analgésico se mantiene durante algún tiempo, lo cual debe ser tomado en cuenta cuando se continúe con otros opiáceos posterior al tratamiento con buprenorfina. Como norma general, no debe administrar un opiáceo dentro de 24 horas después de sacar el parche transdérmico. Actualmente, hay información limitada respecto de la dosis inicial de otros opiáceos administrados después de haber sacado el parche transdérmico (ver sección 4.5).

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores

No se requiere ajuste en la dosis de buprenorfina en pacientes adultos mayores.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando Buprenorfina se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave podrían acumular buprenorfina durante el tratamiento con dicho medicamento. Dichos pacientes podrán acceder a una terapia alternativa, y, en caso de que se utilice, la buprenorfina debe administrarse con precaución.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de los parches transdérmicos de buprenorfina en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Método de administración

Uso transdérmico.

Parche transdérmico para ser utilizado durante 7 días. El parche no debe dividirse ni cortarse en pedazos.

Aplicación del parche transdérmico

PREQIFIN® debe aplicarse en piel no irritada y que se encuentre intacta, en la parte externa superior del brazo, en la parte superior del pecho, en la parte superior de la espalda o en el costado del pecho, pero no en piel con cicatrices grandes. PREQIFIN® debe aplicarse en un área de piel con muy poco vello. Si esto no es posible, deberá cortarse el vello con tijeras, no afeitarse.

El lugar de la aplicación debe limpiarse solo con agua. No debe usarse jabón, alcohol, aceite, lociones o elementos abrasivos. La piel debe estar seca antes de aplicar el parche transdérmico. PREQIFIN® debe aplicarse inmediatamente después de sacarla de la bolsita sellada. Luego de sacar la capa protectora, presione firmemente el parche transdérmico con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos para asegurar que se ha logrado un contacto completo, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del parche transdérmico comienzan a despegarse, podrán ajustarse con cinta adhesiva para piel, para asegurar un período de uso de 7 días.

Bañarse, ducharse o nadar no debería afectar al parche transdérmico. Si el parche se cae debe

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

usar uno nuevo y usarlo durante 7 días.

Durante el uso de Buprenorfina, los pacientes deben evitar la exposición del sitio de aplicación de Buprenorfina a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso de Buprenorfina estando los pacientes en tina calientes y en el sauna.

No debe aplicar un parche transdérmico en el mismo lugar de la piel durante las siguientes 3-4 semanas (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

PREQIFIN® está contraindicado en:

- hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- pacientes opiáceos-dependientes y que están en tratamiento de abstinencia de drogas narcóticas
- enfermedades que comprometen o podrían comprometer gravemente el sistema y funciones respiratorias
- pacientes que están ingiriendo inhibidores de la MAO o que los ingirieron en las últimas dos semanas (ver sección 4.5).
- pacientes que sufren miastenia gravis
- pacientes que sufren delirium tremens.
- Embarazo.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

La Buprenorfina debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

La buprenorfina debe usarse con especial cuidado en pacientes con intoxicación alcohólica aguda, lesión cerebral, shock, nivel reducido de conciencia de origen incierto, lesiones intracraneales o aumento en la presión intracraneal, o en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

La buprenorfina podría disminuir los umbrales de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo.

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

La disnea severa se ha asociado con la buprenorfina, especialmente por vía intravenosa. Se han registrado varias muertes de adictos que se han inyectado sobredosis de buprenorfina, normalmente de manera concomitante con benzodiazepinas.

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

También se han registrado muertes por sobredosis de etanol y benzodicepinas en combinación con 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.

Riesgo del uso concomitante de medicinas sedantes, como benzodicepinas o productos medicinales relacionados

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes, como benzodicepinas o productos medicinales relacionados podría ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse a pacientes que no tienen la opción de acceder a un tratamiento alternativo. Si se toma la decisión de prescribir buprenorfina de manera concomitante con medicamentos sedantes, debe usarse la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser la más breve posible.

Es necesario llevar a cabo un acucioso seguimiento a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, es altamente recomendado informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Debido a que los inhibidores CYP3A4 podrían aumentar las concentraciones de buprenorfina (ver sección 4.5), los pacientes ya tratados con inhibidores de CYP3A4 deben recibir unas dosis de buprenorfina que hayan sido sometidas a titulación de manera muy cuidadosa, ya que una dosis reducida podría ser suficiente en estos pacientes.

No se recomienda administrar buprenorfina como analgésico en el periodo inmediatamente después de una cirugía o en otras situaciones caracterizadas por un estrecho índice terapéutico o un requerimiento analgésico que varíe rápidamente.

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Existen estudios controlados en humanos y en animales que indican que la buprenorfina tiene un menor potencial de dependencia en comparación con los analgésicos agonistas puros. Se han observado efectos euforigénicos limitados con buprenorfina en humanos. Esto podría ocasionar abuso del producto en pacientes con historial de abuso de drogas o alcohol o enfermedades mentales serias (o que se sospeche que hayan padecido lo anterior), por lo que se debe tener especial cuidado al momento de prescribirlo.

Como con todos los opiáceos, el uso crónico de buprenorfina podría causar dependencia física. Los efectos del retiro del fármaco (síndrome de abstinencia), en caso de que se manifestaran, suelen ser leves y comienzan después de dos días y podrían durar hasta dos semanas. Los efectos incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y trastornos gastrointestinales.

La buprenorfina no debe usarse en dosis más altas a las recomendadas.

Los atletas deben estar conscientes de que este medicamento puede dar positivo en pruebas antidopaje.

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.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

La buprenorfina (transdérmica - dosis baja) puede causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (CSA, por sus siglas en inglés) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de buprenorfina (transdérmica - dosis baja) aumenta el riesgo de CSA de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que presentan CSA, considere disminuir la dosis total de opioides.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El uso de buprenorfina con IMAOs o en pacientes que han recibido IMAOs durante las dos

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

semanas anteriores está prohibido (ver sección 4.3).

Efecto de otras sustancias activas en la farmacocinética de la buprenorfina.

La buprenorfina se metaboliza principalmente por medio de la glucuronidación y en menor grado (alrededor de 30%) por la CYP3A4. El tratamiento concomitante con los inhibidores de CYP3A4 podría ocasionar concentraciones de plasma elevadas, lo cual aumenta la eficacia de buprenorfina.

Los estudios con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol no mostraron aumentos clínicos significativos en la media máxima (C_{max}) o total (AUC) de la exposición de buprenorfina después de haber administrado buprenorfina con ketoconazol, en comparación con la administración de buprenorfina sola.

No se ha estudiado la interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4. La co-administración de buprenorfina con los inductores de enzimas (por ejemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían aumentar la depuración, lo cual podría disminuir su eficacia.

Las reducciones en el flujo sanguíneo hepático inducido por anestesia general (por ejemplo, halotano) y otros productos medicinales podrían reducir la velocidad de eliminación de buprenorfina por medio del hígado.

Interacciones farmacodinámicas

La buprenorfina debe usarse cuidadosamente con:

- *Otros depresores del sistema nervioso central:*
Otros derivados del opio (analgésicos y antitusígenos que contienen morfina, dextropropoxifeno, codeína, dextrometorfano o noscapina). Ciertos antidepresivos, antagonistas H_1 -receptor sedantes, alcohol, ansiolíticos, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas. Estas combinaciones aumentan la actividad depresiva del sistema nervioso central.
- *Medicinas sedantes, como benzodiacepinas o productos medicinales relacionados:*
El uso concomitante de opiáceos con medicamentos sedantes, como benzodiacepinas o productos medicinales relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto adictivo depresor del sistema nervioso central. La dosis y duración de este uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

En dosis analgésicas típicas, la buprenorfina funciona como un agonista receptor μ puro. En los estudios clínicos con buprenorfina, los sujetos que recibían opiáceos agonistas μ completos (hasta 90 mg de morfina oral o equivalente de morfina oral al día) cambiaron su tratamiento a la buprenorfina. No hubo informes de síndrome de abstinencia o de retiro de opiáceos durante la conversión desde opiáceo de entrada a buprenorfina (ver sección 4.4).

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

La buprenorfina debe usarse con precaución cuando se coadministra con:

- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS) o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal (ver sección 4.4).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo.

No existen datos del uso de buprenorfina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en humanos.

Durante la última etapa del embarazo, es posible que la ingesta de altas dosis de buprenorfina induzca depresión respiratoria en el neonato después de un corto período de administración. El uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo podría causar síndrome de abstinencia neonatal por el retiro de opiáceos.

Por lo tanto, la buprenorfina no debe administrarse durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan un método anticonceptivo efectivo.

Lactancia

La buprenorfina se excreta en la leche humana. Se han realizado estudios en ratas que demuestran que la buprenorfina puede inhibir la lactancia. Además, existen datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales que comprueban la excreción de buprenorfina en la leche (ver sección 5.3). Por lo tanto, el uso de buprenorfina durante la lactancia debe evitarse.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

La buprenorfina afecta considerablemente la capacidad de conducir y usar maquinaria. Incluso cuando se usa de acuerdo con las instrucciones, la buprenorfina podría afectar las reacciones del paciente de tal manera que podría perjudicar la seguridad vial y la capacidad de operar maquinaria. Esto aplica especialmente al comienzo del tratamiento y cuando se administra junto con otras sustancias que actúan de manera central, incluyendo el alcohol, tranquilizantes,

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

sedantes e hipnóticos.

El médico debería hacer recomendaciones al respecto de manera individual. No es necesaria una restricción general cuando se administra una dosis estable.

Los pacientes que están afectados y que sufren efectos secundarios (e.g. mareos, vértigo, visión borrosa) durante el inicio del tratamiento o la titulación a una dosis más alta no deben conducir ni usar maquinaria por al menos 24 horas después de haberse sacado el parche.

4.8 Efectos indeseados

Las reacciones adversas que podrían asociarse a la terapia con buprenorfina en uso clínico son similares a las observadas con el uso de otros analgésicos opiáceos, incluyendo la depresión respiratoria (especialmente cuando se usa con otros depresores del sistema nervioso central) e hipotensión (ver sección 4.4).

Se han presentado los siguientes efectos no deseados: Muy común ($\geq 1/10$)
Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raro ($< 1/10.000$)
Desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco común: Hipersensibilidad
Raro: Reacción anafiláctica
Desconocido: Reacción anafilactoide

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Anorexia
Raro: Deshidratación

Trastornos psiquiátricos

Común: Confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad
Poco común: Labilidad afectiva, trastornos del sueño, inquietud, agitación, euforia, alucinaciones, disminución en la libido, pesadillas, agresión.
Raro: Trastorno psicótico
Muy raro: Farmacodependencia, cambios en el ánimo
Desconocido: Despersonalización

Trastornos del sistema nervioso

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Muy común: Dolor de cabeza, mareos, somnolencia
Común: Temblores
Poco común: Sedación, disgeusia, disartria, hipoestesia, disminución de la memoria, migraña, síncope, coordinación anormal, trastornos atencionales, parestesia
Raro: Trastornos del equilibrio y del habla.
Muy raro: Contracciones musculares involuntarias
Desconocido: Convulsiones

Trastornos oculares

Poco común: Sequedad ocular, visión borrosa
Raro: Trastornos en la vista, edema de párpado, miosis

Trastornos auditivos y laberínticos

Poco común: Tinnitus, vértigo
Muy raro: Dolor de oídos

Trastornos cardíacos

Poco común: Palpitaciones, taquicardia
Raro: Angina de pecho

Trastornos vasculares

Poco común: Hipotensión, colapso cardiovascular, hipertensión, rubores
Raro: Vasodilatación, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: Disnea
Poco común: Tos, sibilancia, hipo
Raro: Depresión respiratoria, falla respiratoria, agravamiento del asma, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Estreñimiento, náuseas, vómitos
Común: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad bucal
Poco común: Flatulencia
Raro: Disfagia, íleo
Desconocido: Diverticulitis

Trastornos hepatobiliares

Desconocido: Cólico biliar

Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos

Muy común: Prurito, eritema

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Común: Salpullido, sudor, exantema
Poco común: Sequedad de la piel, urticaria, dermatitis de contacto
Raro: Edema facial
Muy raro: Pústulas, vesículas
Desconocido: Dermatitis por contacto, decoloración de la piel por aplicación

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo

Común: Debilidad muscular
Poco común: Dolor muscular, espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Poco común: Incontinencia urinaria, retención, urinaria, intermitencia urinaria

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Raro: Disfunción eréctil, disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy común: Reacción en el lugar de la aplicación¹
Común: Cansancio, condiciones asténicas, edema periférico, fatiga, edema.
Poco común: Pirexia, rigores, síndrome de abstinencia, dermatitis en el lugar de aplicación*, dolor en el pecho
Raro: Enfermedad tipo influenza
Desconocido: Síndrome de abstinencia neonatal

Investigaciones

Poco común: Aumento en la alanina aminotransferasa, descenso del peso

Lesión, envenenamiento y complicaciones relacionadas con el procedimiento

Poco común: Lesiones accidentales, caídas

* En algunos casos se han registrado reacciones alérgicas locales con signos evidentes de inflamación. En dichos casos, el tratamiento con buprenorfina debe suspenderse.

¹ Se incluye eritema, edema, prurito y salpullido en el lugar de aplicación.

El riesgo de dependencia física con buprenorfina es bajo. Es poco probable que se manifieste el síndrome de abstinencia después de discontinuar la buprenorfina. Esto puede deberse a que la buprenorfina se disocia lentamente de los receptores opiáceos y que sus concentraciones plasmáticas disminuyen de manera gradual (normalmente en el transcurso de 30 horas después de que se ha retirado el último parche). Sin embargo, después del uso de buprenorfina a largo plazo no se debe descartar la posibilidad de que se manifiesten los síntomas de abstinencia asociados a la abstinencia de opiáceos. Éstos incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y trastornos gastrointestinales.

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se esperan que los síntomas sean similares a los de otros analgésicos de acción central. Éstos incluyen depresión respiratoria, sedación, mareos, náuseas, vómitos, colapso cardiovascular y miosis marcada.

Tratamiento

Retirar todos los parches de la piel del paciente. Instalar y mantener una vía aérea para el paciente, ayudar o controlar la respiración según lo indicado y mantener una temperatura adecuada y un equilibrio de los fluidos. Se debe usar oxígeno, fluidos endovenosos, vasopresores y otras medidas de apoyo según se indique.

Es posible que un antagonista específico de los opiáceos, como la naloxona, pueda revertir los efectos de la buprenorfina, aunque la naloxona podría ser menos efectiva que otros agonistas opiáceos μ . El tratamiento con naloxona endovenosa continua debería comenzar con la dosis normal, pero es posible que se requieran dosis más altas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: opioides derivados de oripavina Código SCA:
N02AE01

Mecanismo de acción

La buprenorfina es un opiáceo parcialmente agonista, que actúa en el receptor opiáceo μ . También tiene actividad antagonista en el receptor opiáceo κ .

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cada parche transdérmico libera buprenorfina de manera constante por hasta 7 días. Durante la primera aplicación se logra un estado estacionario. Después de retirar el parche transdérmico de buprenorfina, las concentraciones disminuyen en aproximadamente 50% luego de 12 horas (rango 10-24 horas).

Absorción

Luego de aplicar la buprenorfina, ésta se disemina desde el parche transdérmico a través de la piel. En estudios farmacológicos clínicos, el tiempo medio para que los parches transdérmicos de buprenorfina de 10 mcg/h liberen concentraciones detectables de buprenorfina (25 pg/ml) fue de aproximadamente 17 horas. El análisis de los residuos de buprenorfina en los parches transdérmicos después de 7 días de uso muestra un 15% de liberación de la carga original. Un estudio de biodisponibilidad sobre la administración endovenosa confirma que esta cantidad se absorbe de manera sistémica. Las concentraciones de buprenorfina permanecen relativamente

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

constantes durante la aplicación del parche durante 7 días.

Lugar de aplicación

Un estudio en sujetos sanos demostró que el perfil farmacocinético de la buprenorfina liberada por el parche transdérmico es similar cuando se aplica en la parte superior externa del brazo, en la parte superior del pecho, en la parte superior de la espalda o en el costado del pecho (línea axilar media, 5° espacio intercostal). La absorción varía un poco, dependiendo del lugar de aplicación y la exposición es aproximadamente 26% mayor cuando se aplica en la parte alta de la espalda en comparación con el costado del pecho.

En un estudio en sujetos sanos que usaron el parche transdérmico de buprenorfina en el mismo lugar de manera constante, se observó que la exposición aumentó casi al doble, con un periodo de 14 días de reposo. Por esta razón se recomienda la rotación de los lugares de aplicación. No debe aplicarse un nuevo parche transdérmico en el mismo lugar durante 3 a 4 semanas.

En un estudio en pacientes sanos, la aplicación de una almohadilla térmica directamente sobre el parche transdérmico provocó un aumento pasajero de entre un 26% y un 55% en las concentraciones de buprenorfina en la sangre. Las concentraciones volvieron a la normalidad dentro de 5 horas después de retirar el calor. Por esta razón no se recomienda aplicar fuentes de calor, como botellas de agua caliente, almohadillas térmicas o frazadas eléctricas, directamente al parche transdérmico. La aplicación de una almohadilla térmica sobre el lugar donde se había puesto el parche transdérmico luego de retirarlo no alteró la absorción desde la piel.

Distribución

Existe evidencia de recirculación enterohepática.

Estudios en ratas no preñadas y preñadas han demostrado que la buprenorfina pasa las barreras hematoencefálicas y de la placenta. Las concentraciones en el cerebro (que contienen solo buprenorfina sin variaciones) después de la administración parenteral, fueron de 2 a 3 veces mayores que en la administración oral. Después de la administración intramuscular u oral, aparentemente la buprenorfina se acumula en el lumen gastrointestinal fetal, probablemente debido a excreción biliar, ya que la circulación enterohepática no se ha desarrollado totalmente.

La buprenorfina se adhiere a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 96%.

Estudios sobre buprenorfina endovenosa han demostrado un gran volumen de distribución, lo cual implica una extensa distribución de buprenorfina. En un estudio sobre buprenorfina endovenosa en sujetos sanos, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 430 l, lo que refleja el gran volumen de distribución y la lipofilia de la sustancia activa. Luego de la administración endovenosa, la buprenorfina y sus metabolitos se secretan hacia la bilis y luego se distribuye al fluido cefalorraquídeo durante varios minutos. Las concentraciones de buprenorfina en el líquido cefalorraquídeo parecen ser de aproximadamente un 15% a un 25% de las concentraciones plasmáticas simultáneas.

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Biotransformación y eliminación

El metabolismo de la buprenorfina en la piel luego de su aplicación es insignificante. Luego de la aplicación transdérmica, la buprenorfina se elimina por medio del metabolismo hepático, con la subsiguiente excreción biliar y renal de los metabolitos solubles. El metabolismo hepático, por medio de las enzimas CYP3A4 y UGT1A1/1A3, resulta en dos metabolitos primarios: norbuprenorfina y buprenorfina 3 O-glucurónido, respectivamente. La norbuprenorfina es glucoronizada antes de su eliminación. La buprenorfina también se elimina en las heces. En un estudio con pacientes en post-operatorio, se demostró que la eliminación total de la buprenorfina era de aproximadamente 55.l/h.

La norbuprenorfina es el único metabolito activo conocido de la buprenorfina.

Efecto de la buprenorfina en la farmacocinética de otras sustancias activas

Según estudios in vitro en microsomas y hepatocitos humanos, la buprenorfina no tiene el potencial de inhibir el metabolismo catalizado por las enzimas CYP450, CYP1A2, CYP1A2, CYP2A6 y CYP3A4 en concentraciones obtenidas con el uso del parche transdérmico de buprenorfina de 20 mcg/h. No se ha estudiado el efecto del metabolismo catalizado por CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observaron efectos en la fertilidad o en el rendimiento reproductivo general en ratas tratadas con buprenorfina. No se observaron efectos de toxicidad embrio-fetal en estudios sobre toxicidad de buprenorfina en el desarrollo embrio-fetal realizados en ratas y conejos. En un estudio de toxicidad del desarrollo pre y post natal en ratas con buprenorfina no hubo mortalidad de los cachorros, ni en su disminución del peso corporal, del apetito en la madre ni tampoco signos clínicos.

Genotoxicidad

Una serie de pruebas estándar de genotoxicidad indicó que la buprenorfina no es genotóxica.

Carcinogenicidad

En estudios en ratas y ratones a largo plazo no hubo evidencia de un potencial carcinogénico significativo en humanos.

Toxicidad sistémica y cutánea

En estudios de dosis única y continua en ratas, conejos, cobayos, perros y cerdos miniatura, el parche transdérmico de buprenorfina ocasionó mínimos eventos sistémicos, o ninguno, pero se observó irritación cutánea en todas las especies examinadas. Los datos toxicológicos disponibles no muestran un potencial de sensibilización de los aditivos de los parches transdérmicos.

PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 5 mcg/Hora
PREQIFIN® (BUPRENORFINA) SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/Hora
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Preqifin 10 mcg/hr Acido levulínico, Oleil oleato, Povidona, Poliacrilato adhesivo con agente reticulante, Lamina de PET 12,5 cm²/ parche, Lámina de PET, siliconizada, Parche de recubrimiento cotran 9698 ó Smith & nephew 32,92 cm²/parche, Tinta de impresión .

Preqifin 5 mcg/hr: Ácido levulínico, Povidona, Oleil oleato, Polímero acrílico adhesivo con agente reticulante, Lámina de PET 6,25 cm²/parche, Lámina de PET, siliconizada c.s.p, Parche de recubrimiento cotran 9698 ó Smith & nephew 21,92 cm²/parche, Tinta de impresión.

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Vida útil de almacenamiento

PREQIFIN® Sistema Terapéutico Transdérmico 5 mcg/Hora

18 meses, almacenado a no más de 25°C

PREQIFIN® Sistema Terapéutico Transdérmico 10 mcg/Hora

24 meses, almacenado a no más de 25°C

6.4 Precauciones de almacenamiento

Este producto farmacológico no requiere condiciones de almacenamiento especiales.

Mantener fuera del alcance de los niños

Sujeto a control de Psicotrópicos

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.Ex. RW N° 28267/21