

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRUGESIC**BUPRENORFINA****SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:**

BRUGESIC sistema terapéutico transdérmico 5 mcg/hora
BRUGESIC sistema terapéutico transdérmico 10 mcg/hora

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

BRUGESIC sistema terapéutico transdérmico 5 mcg/hora
Cada parche de BRUGESIC 5 mcg/h contiene 5 mg de Buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 5 microgramos de Buprenorfina por hora durante 7 días.

BUPRENORFINA sistema terapéutico transdérmico 10 mcg/hora
Cada parche de BRUGESIC 10 mcg/h contiene 10 mg de Buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 10 microgramos de Buprenorfina por hora durante 7 días.

3. Forma Farmacéutica

Sistema transdérmico
BRUGESIC es un sistema transdérmico rectangular o cuadrado que consiste en un forro protector y capas funcionales incluyendo una matriz adhesiva que contiene buprenorfina.

4. Datos clínicos**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento del dolor no oncológico de intensidad moderado o severo, cuando se requiere la administración de un opioide.

4.2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

BRUGESIC debe aplicarse en piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. BRUGESIC debe aplicarse en un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello. Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse, no rasurarse. Los sitios de aplicación deben rotarse cada vez que se cambie o se agregue un parche. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora**

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el parche.

BRUGESIC debe llevarse continuamente por 7 días. BRUGESIC debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del parche empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un parche se desprende por completo debe aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el parche. Durante el uso de BRUGESIC, los pacientes deben evitar la exposición del sitio de aplicación de BRUGESIC a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de BRUGESIC. No se han analizado los efectos del uso de BRUGESIC estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible de BRUGESIC, BRUGESIC 5 (5 mcg/hora) debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con BRUGESIC, los pacientes pueden continuar con el régimen existente de AINE o paracetamol según sea necesario.

La dosis de BRUGESIC no debe incrementarse a intervalos menores a los 3 días cuando se hayan alcanzado los niveles de estado estacionario. Los cambios de la dosis de BRUGESIC pueden ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos complementarios P.R.N. ("pro re nata" por la razón necesaria) y la respuesta analgésica del paciente a BRUGESIC.

Para aumentar la dosis, un parche más grande debe reemplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche.

La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada.

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

Descontinuación:

Después de haber retirado el parche de BRUGESIC, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con BRUGESIC sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado el parche de BRUGESIC.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia de BRUGESIC en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal:

No se requiere ningún ajuste de dosis especial de BRUGESIC en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

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

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con BRUGESIC. Debe considerarse una terapia alternativa y BUPRENORFINA debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

4.3 CONTRAINDICACIONES

BRUGESIC está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes (consulte la Sección 6.1).
- Embarazo.
- Pacientes dependientes de opioides y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos.
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o pueden estarlo.
- Pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante las dos últimas semanas.
- Pacientes que padezcan miastenia grave.
- Pacientes que padezcan delirium tremens.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

BRUGESIC debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

BRUGESIC debe utilizarse con particular cuidado en pacientes con traumatismo craneoencefálico, lesiones intracraneales o un aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel de conciencia reducido de origen incierto o en pacientes con insuficiencia hepática severa (consulte la Sección 4.2).

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora**

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

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodicepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodicepinas en combinación con la buprenorfina (consulte la Sección 4.9). Se requiere cuidado al prescribir BRUGESIC 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.

BRUGESIC no se recomienda para la analgesia en el periodo 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debería ejercerse cuidado al utilizar los opiáceos en pacientes que toman IMAOs o que han recibido IMAOs en las dos semanas previas.

BRUGESIC debe dosificarse con cuidado en pacientes que están tomando otros depresores del SNC en forma concurrente u otros fármacos que podrán causar depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, o potencialmente producir el coma. Tales agentes incluyen los sedante o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiacinas, anti-eméticos de acción central, benzodicepinas y alcohol.

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.

La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora**

farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (C_{máx}) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de NORSPAN con ketoconazol en comparación con NORSPAN por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de NORSPAN e inductores de enzimas (e.j. fenobarbital, carbamacepina, fenitoína y rifampina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

BRUGESIC no debe utilizarse durante el embarazo. Se debe evitar el uso de buprenorfina durante la lactancia.

Se ha demostrado que la buprenorfina atraviesa la placenta en los seres humanos. La buprenorfina ha sido detectada en la sangre, orina y meconio de recién nacidos y también en la leche materna a concentraciones bajas (consulte la Sección 5.3)

4.7 Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

La buprenorfina puede afectar la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos son eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica.

A continuación se presentan las frecuencias:

Muy frecuente:	≥ 10%
Frecuente:	≥1 %, <10%
Poco frecuente:	≥0.1 %, < 1%
Raro:	≥0.01 %, < 0.1 % (casos aislados)
Muy raro:	< 0.01%

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Reacción alérgica (incluyendo hinchazón orofaríngea y lengua hinchada)

Raro: Respuestas anafilácticas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Frecuente: *Anorexia*
Raro: *Deshidratación*

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: *Confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad*
Poco Frecuente: *Labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de libido, pesadillas, agresividad.*
Raro: *Trastorno psicótico*
Desconocido: *Despersonalización*

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: *Mareo, cefalea, somnolencia*
Frecuente: *Temblores*
Poco frecuente: *Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia*
Desconocido: *Convulsiones*

Trastornos oculares

Poco frecuente: *Sequedad del ojo, visión borrosa*

Raro: *Miosis*

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: *Tinnitus, vértigo*

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: *Palpitaciones, taquicardia*
Raro: *Angina de pecho*

Trastornos vasculares

Poco frecuente: *Enrojecimiento, hipertensión, hipotensión*
Raro: *Vasodilatación, hipotensión ortostática*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: *Disnea*
Poco frecuente: *Tos, hipos, silbido*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora

Raro: Falla respiratoria, depresión respiratoria, asma agravada, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Estreñimiento, náusea, vómito
Frecuente: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca
Poco frecuente: Flatulencia
Raro: Disfagia, íleo
Desconocido: Diverticulitis

Trastornos hepatobiliares

Desconocido: Cólico biliar

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy frecuente: Prurito
Frecuente: Rash, sudoración
Poco frecuente: Piel seca, urticaria, dermatitis de contacto
Raro: Edema facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: Calambres musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Raro: Disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy frecuente: Reacción en el lugar de aplicación^T
Frecuente: Condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico
Poco frecuente: Edema, pirexia, calofrío intenso, síndrome de abstinencia, dermatitis del lugar de aplicación**, dolor de pecho
Raro: Enfermedad similar a la influenza

Investigaciones

Poco frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa, disminución de peso

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuente: Lesión accidental (incluyendo caída)

T Incluye: eritema del lugar de aplicación, edema del lugar de aplicación, prurito del lugar de aplicación, sarpullido del lugar de aplicación.

** En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con BUPRENORFINA

4.9 Sobredosis

Las manifestaciones de una sobredosis de buprenorfina son una extensión de sus acciones farmacológicas. En algunos casos de sobredosis de buprenorfina no ocurrió la depresión respiratoria. Sin embargo, la depresión respiratoria, incluyendo la apnea, ha ocurrido en otras situaciones de sobredosis. Los síntomas adicionales incluyen sedación, somnolencia, náusea, vómito, colapso cardiovascular y miosis marcada.

Retirar el parche en contacto con la piel del paciente y desecharlo apropiadamente. Establecer y mantener una vía aérea permeable, asistir o controlar la respiración según sea indicado y mantener una temperatura corporal adecuada y conseguir un equilibrio de fluidos corporales. El oxígeno, fluidos intravenosos, vasopresores y otras medidas de apoyo deben emplearse como sea indicado.

Un antagonista opioide específico tal como la naloxona puede revertir los efectos de la buprenorfina, aunque la naloxona sola puede ser menos eficaz en invertir los efectos de la buprenorfina que otros agonistas μ -opioides. El tratamiento con naloxona administrada por vía intravenosa continua se debe iniciar con las dosis usuales pero es posible que se requieran dosis elevadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco terapéutico: **Opioides**, derivados de oripavina.
Código ATC: N02AE01

La buprenorfina es un agonista parcial μ -opioide. Asimismo presenta actividad antagonista en el receptor kappa-opioide. Se clasifica como una sustancia psicotrópica bajo la convención internacional.

Sistema endocrínológico

Los opiáceos pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenales o -gonadales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora**

Algunos de los cambios que se pueden observar incluyen un incremento de prolactina sérica y disminuciones de los niveles plasmáticos de cortisol y testosterona. Síntomas clínicos pueden manifestarse debido a estos cambios hormonales.

Otros efectos farmacológicos

Estudios *in vitro* y con animales indican efectos diferentes a los opiáceos naturales, tales como la morfina, en los componentes del sistema inmunológico; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Se desconoce si la buprenorfina, un opiáceo semisintético, tiene efectos inmunológicos similares a la morfina.

Cómo otros analgésicos opioides, la buprenorfina tiene un riesgo potencial de depresión respiratoria. Sin embargo, la evidencia sugiere que la buprenorfina es una agonista parcial con respecto a su actividad depresora respiratoria y se ha reportado un efecto techo a partir de dosis intravenosas mayores a 2 µg/hora. La depresión respiratoria parece ocurrir en raras ocasiones a dosis terapéuticas de la preparación transdérmica (mayores a 40 µg/hora)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cada parche de BRUGESIC ofrece un suministro constante de buprenorfina por hasta 7 días. El estado estacionario se alcanza durante la primera aplicación. Después de retirar el parche de BUPRENORFINA, las concentraciones de buprenorfina disminuyen, reduciéndose en aproximadamente 50% en 12 horas (rango 10-24 h). La absorción no varía en forma significativa entre los lugares de aplicación especificados. La exposición media (ABC) en cada uno de los lugares de aplicación se encuentra entre aproximadamente ± 11% de la exposición media para los cuatro lugares.

Después de la aplicación de BRUGESIC, la buprenorfina se difunde desde el parche a través de la piel.

La buprenorfina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. El metabolismo de buprenorfina en la piel después de la aplicación de BRUGESIC es insignificante.

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

5.3 DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA**Toxicidad Sistémica y dérmica**

En estudios de toxicidad de dosis única y repetida en ratas, conejos, cuyos, perros y cerdos enanos, BRUGESIC ocasionó eventos sistémicos adversos mínimos o ningunos, mientras que se observó una irritación cutánea en todas las especies examinadas. Los datos toxicológicos no indicaron un potencial de sensibilización de los aditivos de los parches transdérmicos.

Genotoxicidad y Carcinogenicidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BRUGESIC SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10 mcg/hora

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

Reproducción y desarrollo de toxicidad

No se observó efectos en la fertilidad o desempeño reproductivo en ratas tratadas con buprenorfina. No se observaron efectos de toxicidad embriofetal en ratas o conejos. En un estudio toxicológico en ratas pre y post-natal con buprenorfina, hubo mortalidad de crías y disminución del peso de las crías a dosis maternas, que llevaron a la reducción del consumo de alimentos y signos clínicos.

6. Datos Farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes, ~~conforme a la última fórmula aprobada en el registro:~~
Povidona K90, ácido levulinico, oleil oleato, ~~poliacrilato I DT 387-2054, poliacrilato II DT 387-2287~~, **polímero acrílico adhesivo, c.s.**

6.2 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de ~~30~~25°C.

6.3 Instrucciones de uso/manejo***Desecho después del uso:***

Cuando se cambia el sistema transdérmico, retirar el parche de BUPRENORFINA utilizado, doblarlo sobre sí mismo (Juntando los lados adhesivos) y desecharlo en forma segura, fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"