

# BUPRENORFINA

5 mg - 10 mg - 20 mg - 30 mg - 40 mg Parches (Sistema Transdérmico)

Industria Alemana (Psicotrónicos - Lista III) Venta Bajo Receta Archivada

## FÓRMIII A CHANTITATIVA

Cada Parche Transdérmico de 5 mg proporciona 5 mcg/hora de hupreporfina y contiene:

Ácido Levulínico	5,0 mg
Oleato de oleílo	7,5 mg
Povidona K90	5,0 mg
Poliacrilato entrecruzado (DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato	
con agente reticulante)	27,1 mg
Poliacrilato no entrecruzado (DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato	
sin agente reticulante)	222,2 mg

Cada Parche Transdérmico de 10 mg proporciona 10 mgg/hora de buprenorfina y contiene:

Ácido Levulínico	10,0 m
Oleato de oleílo	15 m
Povidona K90	10,0 m
Poliacrilato entrecruzado (DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato	
con agente reticulante)	54,3 m
Poliacrilato no entrecruzado (DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato	
sin agente reticulante)	334,3 m

Cada Parche Transdérmico de 20 mg proporciona 20 mcg/hora de buprenorfina y contiene:

Cada Parche Transdérmico de 30 mg proporciona 30 mcg/hora de buprenorfina y contiene:

Ácido Levulínico	30 mc
Olelil oleato	45 mg
Povidona K90	30 mc

DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato (con agente reticulante) DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato (sin agente reticulante) 765.6 mg

Cada Parche Transdérmico de 40 mg proporciona 40 mcg/hora de buprenorfina y contiene:

for a second	
Ácido Levulínico	40 mg
Olelil oleato	60 mg
Povidona K90	40 mg
DuroTak 387-2054 adhesivo de poliacrilato (con agente reticulante)	213,5 mg
DuroTak 387-2051 adhesivo de poliacrilato (sin agente reticulante)	964 mg

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Analgésico opioide Código ATC: NO2 Ae01

## INDICACIONESTERAPÉUTICAS

Tratamiento de dolores moderados a severos que no responden adecuadamente a los analgésicos no-opioides

Restiva® no es adecuado para el tratamiento del dolor agudo.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La Buprenorfina es un opioide agonista parcial, que actúa a nivel del receptor mu- opioide. También posee actividad sobre el recentor kappa opioide

## PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La buprenorfina es un opioide agonista parcial que actúa sobre el receptor opioide mu. También tiene actividad antagonista en el receptor opioide kappa.

Se ha demostrado la eficacia en siete estudios determinantes de fase III de hasta 12 semanas de duración en pacientes con dolores no malignos de diversas etiologías. Estos incluyen pacientes con dolor de espalda y OA moderada y grave. Restivaº demostró una reducción clínicamente significativa en los puntajes de dolor (aproximadamente 3 puntos en la escala BS-11) y un control significativamente mayor del dolor en comparación con placebo.

También se ha realizado un estudio de extensión abierto a largo plazo (n=384) en pacientes con dolores no malignos. Con una dosificación crónica, 63 % de los pacientes mantuvieron el control del dolor durante 6 meses, 39 % de los pacientes, durante 12 meses, 13 % de los pacientes, durante 18 meses, v 6 %, durante 21 meses, Aproximadamente 17 % se estabilizaron con la dosis de 5 mg, 35 % con la dosis de 10 mg y 48 % con la dosis de 20 mg.

#### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Existe evidencia de recirculación enterohenática

Estudios en ratas preñadas y no preñadas, han demostrado que la buprenorfina pasa las barreras hematoencefálica y placentaria. Las concentraciones en el cerebro (que contiene solamente buprenorfina no modificada) luego de la administración parenteral fueron de 2 a 3 veces mayores que después de la administración oral. Luego de la administración intramuscular u oral. la buprenorfina aparentemente se acumula en la luz gastrointestinal fetal, presumiblemente debido a la excreción biliar, va que la circulación enterohepática no se ha desarrollado

Cada Parche suministra una dosis estable de buprenorfina durante un máximo de siete días. El estado estacionario se alcanza durante la primera aplicación. Una vez retirado el parche de Restiva®, las concentraciones de buprenorfina caen, y se reducen aproximadamente el 50 % en 12 horas (rango 10-24 horas)

Absorción: Luego de la aplicación de Restiva®, la buprenorfina difunde desde el parche a través de la piel. En los estudios farmacológicos clínicos, el tiempo medio en el que "Restiva" 10 microgramos/h" liberó huprenorfina para lograr concentraciones plasmáticas detectables de (25 picogramos/ml) fue de aproximadamente 17 horas. El análisis de la buprenorfina residual. en los parches luego de 7 días de uso, muestra un 15 % de la carga original suministrada. En comparación con administración intravenosa, un estudio de biodisponibilidad confirma que esta cantidad es absorbida sistémicamente. Las concentraciones de buprenorfina permanecen relativamente constantes durante la aplicación del Parche por 7 días.

Sitio de aplicación: Un estudio en sujetos sanos demostró que el perfil farmacocinético de la huprenorfina liberada por Restiva® és similar cuando se la aplica en el antebrazo del lado. exterior, parte superior del pecho, parte superior de la espalda o el costado del tórax (línea medio-axilar. 5to espacio intercostal). La absorción varía hasta cierto punto dependiendo del sitio de aplicación y es aproximadamente el 26 % más alto cuando se aplica en la parte superior de la espalda, comparada con el costado del tórax.

En un estudio con sujetos sanos que recibieron Restiva® en forma repetida en el mismo sitio, se observó una exposición de casi el doble con un período de descanso farmacológico de 14 días. Por esta razón, se recomienda la rotación del lugar de aplicación, y no debe aplicarse un parche nuevo en la misma zona de piel durante 3-4 semanas.

En un estudio con sujetos sanos, la aplicación de una almohadilla eléctrica directamente sobre el parche transdérmico provocó un incremento transitorio de 26 - 55% de las concentraciones de buprenorfina en sangre. Las concentraciones regresaron a su nivel normal dentro de las 5 horas luego de haber retirado la fuente de calor. Por esta razón, no se recomienda aplicar fuentes de calor directas tales como bolsas de aqua caliente, almohadillas térmicas o frazadas eléctricas directamente sobre el parche. La aplicación de una almohadilla eléctrica sobre el lugar de aplicación de Restiva® una vez removido el parche inmediatamente después de retirar el parche no alteró la absorción de lo depositado en la piel.

Distribución: La buprenorfina está ligada a las proteínas plasmáticas en un 96% aproximadamente

Los estudios con buprenorfina intravenosa, se demostró un gran volumen de distribución, lo que apunta a una distribución extensa de la buprenorfina. En un estudio sobre la administración intravenosa de buprenorfina en sujetos sanos, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 430 L, lo que refleja un gran volumen de distribución y la lipofilicidad de la sustancia activa.

Luego de la administración intravenosa, la buprenorfina y sus metabolitos son secretados en la bilis y en un plazo de varios minutos, son distribuidos al líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones de buprenorfina en el líquido cefalorraquídeo parecen ser aproximadamente entre el 15% al 25% de las concentraciones en plasmáticas recurrentes.

BIOTRANSFORMACIÓN Y ELIMINACIÓN: El metabolismo de la buprenorfina en la piel luego de la aplicación de Restivaº es insignificante. Luego de la aplicación transdérmica, la buprenorfina se elimina mediante el metabolismo hepático, con la posterior excreción biliar y renal de los metabolitos solubles. El metabolismo hepático a través de las enzimas CYP3A4 y de la UGT1A1/1A3, da lugar a dos metabolitos primarios, la norbuprenorfina y la 3-0-glucorónido de buprenorfina respectivamente.

La norbuprenorfina se glucoronida antes de la eliminación. La buprenorfina es también eliminada a través de las heces. En un estudio en pacientes postquirúrgicos, se demostró que la eliminación total de hunrenorfina es de aproximadamente 55 L/h. Norhunrenorfina es el único metabolito activo de la hunrenorfina

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

Basándose en los estudios in vitro realizados en henatocitos y microsomas humanos, la huprenorfina no tiene el notencial de inhibir el metabolismo catalizados nor las enzimas del CYP450, CYP1A2, CYP2A6 v CYP3A4 en concentraciones alcanzadas con el uso del parche transdérmico de Restiva® 20 mcg /h. No se ha estudiado el efecto sobre el metabolismo catalizado por CYP2C8, CYP2C9 v CYP2C19.

## Datos preclínicos de seauridad

Toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo

No se han observado efectos en la fertilidad o el desempeño reproductivo general de ratas tratadas con buprenorfina. En estudios de toxicidad para el desarrollo embriofetal realizados en ratas y coneios con buprenorfina, no se observaron efectos tóxicos embriofetales. En un estudio de toxicidad para el desarrollo pre y pospatal en ratas con buprenorfina, se observó mortalidad de las crías, reducción del peso corporal de las crías y reducción concomitante de la ingesta de alimento de las madres y signos clínicos

Genotoxicidad Un conjunto de análisis de genotoxicidad estándar indicó que la buprenorfina no es genotóxico. Carcinogenicidad

En estudios a largo plazo en ratas y ratones, no se observó ningún potencial carcinogénico relevante para los seres humanos.

## Toxicidad sistémica v dérmica

En estudios de dosis únicas y repetidas de toxicidad en ratas, conejos, cobayos, perros y cerdos enanos, los acontecimientos adversos sistémicos de Restiva fueron nulos o mínimos, mientras que se observó irritación cutánea en todas las especies analizadas. Los datos toxicológicos disponibles no indicaban un potencial sensibilizante de los aditivos de los parches transdérmicos.

## CONTRAINDICACIONES:

Restiva® está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa buprenorfina o a cualquiera de los excipientes. (Ver formula cuali-cuantitativa)
- Pacientes con dependencia a los opioides y en tratamiento por abstinencia de parcóticos.
- Pacientes con enfermedades que implican insuficiencia grave real o potencial de la función y el centro respiratorio. Pacientes tratados con inhibidores de la Monoaminooxidasa al momento del tratamiento o en las dos últimas semanas (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- En pacientes con miastenia gravis.
- En pacientes con delirium tremens.

# POSOLOGÍA. DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Restiva® debe ser administrado cada 7 días.

Pacientes a partir de los 18 años.

Debería utilizarse la dosis más baja de Restiva<sup>®</sup> (Parches transdérmico 5 mcg/h) como la dosis inicial. Deberán considerarse los antecedentes del paciente con el tratamiento con opioides (véase la sección Interacción con otros medicamentos v otras formas de interacción), así como la condición general actual y el estado médico del paciente.

Aiuste de dosis:

Durante el inicio del tratamiento con Restiva® puede ser necesario administrar analgésicos complementarios de corta acción (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) según sea necesario hasta alcanzar la eficacia analgésica con Restiva\*. La dosis puede aumentarse como se indica después de 3 días, cuando se establece el efecto máximo de una dosis dada. Los ajustes subsiguientes de la dosis podrán realizarse en base a la necesidad de analgésicos complementarios y la respuesta analgésica del paciente al parche. Para aumentar la dosis, debe reemplazarse el parche que se está usando por uno más grande o debe aplicarse una combinación de parches en distintos lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches al mismo tiempo, hasta una dosis máxima total de

No se debe aplicar un nuevo parche en el mismo sitio de la piel durante las siguientes 3-4 semanas (véase la sección Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes deben ser cuidadosa y regularmente monitoreados para evaluar la dosis óptima y la duración del tratamiento.

#### Conversión respecto de opinides:

Restiva® puede ser utilizado como una alternativa al tratamiento con otros opioides. En estos pacientes, deberá continuarse el tratamiento con analgésicos complementarios de corta duración (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción) durante la titulación según sea necesario con la dosis disponible más baia (Restiva® 5 mcg/h Parche Transdérmico) y continuar utilizando

#### Población pediátrica.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Restiva® en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles

#### Pacientes añosos:

No se requiere ajuste de dosis de Restiva® en pacientes de la tercera edad.

#### Insuficiencia renal:

No se necesita ajuste de dosis especial de Restiva® en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia Henática:

La buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y duración de su acción puede verse afectada en pacientes con insuficiencia hepática. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento con Restiva®.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden acumular buprenorfina durante el tratamiento con Restiva®. Se debe considerar la utilización de una terapéutica diferente, y Restiva® En este tipo de pacientes, deberá considerarse una terapia alternativa y deberá administrarse Restiva® con precaución, o no administrarlo.

#### Método de administración Vía de administración

El parche transdérmico deberá utilizarse durante 7 días. El parche no debe dividirse o recortarse.

#### Anlicación del Parche:

Restiva® debe ser aplicado a la piel intacta y sin irritaciones en la parte superior externa del brazo, la parte superior del pecho, parte superior de la espalda o el costado del tórax, pero en ningún caso en partes de la piel con cicatrices importantes.

El parche de Restiva® debe ser aplicado en un área de la piel que casi no presente vello. Si no hay ninguna zona con esas características, el yello de esa zona debe cortarse con tijera.

#### nero no rasurarse

Si la zona de aplicación debe ser higienizada, debe hacerse con agua limpia solamente. No se deben utilizar jabones, aceites, lociones o aparatos abrasivos. La piel debe estar seca antes de aplicar el parche.

Restiva® debe ser aplicado inmediatamente luego de su remoción de la bolsa individual sellada. Luego de la remoción de la capa protectora, el parche transdérmico debe ser presionado firmemente en el lugar con la palma de la mano durante aproximadamente 30 segundos, asegurándose que el contacto sea completo, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del parche comienzan a despegarse, se los debe reasegurar con cinta médica para asegurar el neríodo de uso de 7 días

El parche debe ser utilizado de forma continua durante 7 días. Bañarse, ducharse o nadar no tendrían por qué afectar el Parche. Si el Parche se cae, se debe aplicar uno nuevo, que deberá ser utilizado durante 7 días.

#### Duración de la administración:

Restiva® no debe, bajo ninguna circunstancia ser administrado por más tiempo que el absolutamente necesario. Si se necesita un tratamiento prolongado con Restiva®, en vista de la naturaleza y la severidad de la enfermedad, es necesario controlar regularmente y con cuidado la administración del medicamento (y hacer pausas en el tratamiento) para establecer si es necesario y hasta cuándo.

#### Suspensión del tratamiento

Luego de la remoción del Parche, las concentraciones séricas de buprenorfina disminuven gradualmente y, por lo tanto, se mantiene el efecto analgésico por cierta cantidad de tiempo. Esto debe ser considerado cuando la terania con Restiva® deba ser seguida de otros opioides. Como regla general, no debe administrarse el opioide subsiguiente hasta que havan transcurrido 24 horas luego de la remoción del parche. Actualmente, sólo se encuentra disponible información limitada sobre la dosis de inicio de otros opioides administrados luego de la discontinuación del Parche Transdérmico (Véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

## Pacientes con fiebre o expuestos al calor externo:

Mientras se use el Parche, los pacientes deben ser advertidos acerca de evitar exponer el sitio de aplicación a fuentes de calor externas, tales como almohadillas eléctricas, frazadas eléctricas, lámparas de calor, saunas, bañeras de jacuzzi, y colchones de agua caliente, entre otros, ya que se puede presentar un incremento en la absorción de buprenorfina. Cuando se trate a pacientes con fiebre, se debe tener presente que la fiebre también incrementa la absorción, resultando en un incremento de las concentraciones en plasma de buprenorfina y por lo tanto un incremento en el riesgo de reacciones a los opioides.

## ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

Restiva® debe ser utilizado con precaución en pacientes con intoxicación alcohólica aguda lesiones de las cabezas, shock, nivel reducido de conciencia de origen desconocido, lesiones intracraneales o hipertensión intracraneal, o en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver sección Posología y forma de administración)

## Síndrome serotoninéraico

La administración concomitante de Restiva® y otros agentes serotoninérgicos tales como los inhibidores de la monoaminooxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o antidepresivos tricíclicos pueden

provocar síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (véase la sección interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si hay una justificación clínica para el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos, se recomienda una observación estricta del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y al aumentar la dostria.

Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

En caso de sospecha de síndrome serotoninérgico, debería considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

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

Se ha relacionado la depresión respiratoria significativa con la buprenorfina, particularmente por via intravenosa. Se ha producido una serie de muertes por sobredosis cuando personas adictas se administraron una dosis abusiva de buprenorfina por via intravenosa, en general de forma concomitante con benzodiazepinas. También se han informado muertes adicionales por sobredosis debido a la administración concomitante de etanol y benzodiazepinas con buprenorfina.

Dado que los inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones de buprenorfina (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), los pacientes previamente tratados con inhibidores de CYP3A4 deberían tener un ajuste cuidadoso de la dosis de Restiva® va que quizás una dosis reducida sea suficiente para ellos.

No se recomienda Restiva\* para la analgesia en el período postoperatorio inmediato o en otras situaciones caracterizadas por un indice terapéutico estrecho o una demanda analgésica muy cambiante.

Mediante estudios controlados en humanos y animales, se determinó que el potencial de dependencia de la buprenorfina es más bajo que el de los analgésicos agonistas puros. En seres humanos, se han observado efectos eufórigénicos limitados al administrar buprenorfina. Esto puede dar lugar a un uso abusivo del producto, y deberá procederse con precaución al indicar el producto a pacientes con antecedentes confirmados o presuntos de abuso de sustancias o alcoholismo o enfermedad mental trave.

Como con todos los opioides, el uso crónico de buprenorfina puede generar el desarrollo de dependencia física. El sindrome de abstinencia, si se produce, suele ser leve, comienza después de 2 días y puede durar hasta 2 semanas. Los sintomas de abstinencia incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblores y trastornos gastrointestinales. Restiva" no debes er administrado en dossi más altas que las indicadas.

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

Restiva® no se debe utilizar en forma concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa o en pacientes que hayan recibido dicho medicamento dentro de las dos semanas anteriores (Véase la sección Interacciones).

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

La buprenorfina se metaboliza principalmente por glucoronización y en menor grado (alrededor del 30%) por la enzima CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4 puede provocar elevación en las concentraciones plasmáticas con aumento del efecto teranésticio de la buprenorfina.

Los estudios sobre el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol no mostraron aumentos clínicamente relevantes en la exposición media máxima (Cmáx) o total (ABC) de la buprenorfina tras la administración de Restiva® con ketoconazol en comparación con la administración exclusiva de Restiva®.

No se ha estudiado la interacción entre la buprenorfina y los inductores enzimáticos de CYP3A4. La coadiministración de Restiva "y los inductores enzimáticos (ej.: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían provocar una mayor depuración, que podría generar una reducción del a eficacia.

Las reducciones de la irrigación sanguínea hepática inducidas por algunos anestésicos generales (ej.: halotano) y otros medicamentos podrían provocar una menor tasa de eliminación hepática del buyereorfina.

#### Interacciones farmacodinámicas:

Deberá procederse con precaución al co-administrar Restiva® con:

Medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o antidepresivos triciclicos, ya que aumenta el riesgo de sindrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso); otros depresores del sistema nervioso central: otros derivados de los opioides (nallagésicos y antitusivos que contienen, por ejemplo, morfina, dextropropoxífeno, codeína, dextrometorfano o noscapina); y algunos antidepresivos, antagonistas del receptor H1, achool, ansiólitos, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas. Estas combinaciones aumentan la actividad depresora del SNC. Benzodiazepinas: Esta combinación puede potenciar la depresión respiratoria de origen central (véase la sección Advertencias sepociales v precauciones de uso).

Con dosis analgésicas típicas, se describe que la buprenorfina funciona como un agonista del receptor mu puro. En estudios clínicos sobre Restiva", los pacientes que recibieron opioides de agonistas completos de mu (hasta 90 mg de morfina oral o equivalentes de la morfina oral por día) pasaron a recibir Restiva". No se informaron casos de síndrome de abstinencia o abstinencia a los opioides durante la conversión desde la opioide inicial a Restiva (véase la sección Advertencias especiales y prezauciones de uso).

#### Fertilidad, embarazo y lactancia:

No existen datos sobre él uso de Restiva® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado cierta toxicidad reproductiva (véase la sección Datos preclínicos de seguridad). El riesgo o potencial en humanos es desconocido.

En embarazo avanzados, las altas dosis de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso con un periodo corto de administración. El uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo puede provocar sindrome de abstinencia neonatal por opioides. Por lo tanto, no debería administrarse Restiva "durante el embarazo y en mujeres de potencial reproductivo que no estén utilizando anticoncentivos efectivos.

#### Lactanci

La buprenorfina se excreta en la leche materna. En estudios en ratas han demostrado que la buprenorfina puede inhibir la lactancia. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos en animales disponibles han mostrado la excreción de la buprenorfina en la leche (véase la sección Datos preclínicos de seguridad). Por lo tanto, debe evitarse el uso de Restiva® durante el embarazo y la lactancia.

#### Frankli A.

No hay datos disponibles sobre el efecto de la buprenorfina en la fertilidad en humanos. En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario inicial, no se observaron efectos en los parámetros reproductivos en ratas macho o hembra (véase la sección Datos preclínicos de securidad).

#### FFECTOS SORRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS:

Restiva® influye levemente en la facultad para conducir y operar máquinas. Aun cuando sea utilizado de acuerdo a las instrucciones, Restiva® puede afectar las reacciones del paciente pacientes a un grado tal que pueda verse afectada la capacidad para conducir y para operar máquinas. Eso aplica particularmente al comienzo del tratamiento y en conjunto con otras sustancias que actúan de forma central, tales como el alcohol, los tranquilizantes, los sedantes y los hipnóticos. El médico debe individualizar su recomendación para cada caso en particular. Una restricción general no es necesaria en los casos en que se utilitic una dosis estable.

Aquellos pacientes que se vean afectados y que experimenten efectos secundarios (ej.: vértigo, mareos, visión borrosa) durante el inicio del tratamiento o el incremento gradual a una dosis más alta no deberían conducir u operar máquinas durante al menos las primeras 24 horas después de retirar el parche.

## REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas graves que pueden estar asociadas con el tratamiento de Restiva® en el uso clínico son similares a las observadas con otros analgésicos opioides, incluyendo la depresión respiratoria (especialmente cuando es utilizado con otros depresores del SNC) y la hinotensión (véase la sección Advertencias especiales vo precauciones de uso).

### Se han producido los siguientes efectos no deseados:

Muy frecuentes ( $\geq$ 1/10), frecuentes ( $\geq$ 1/100 a <1/100), no frecuente ( $\geq$ 1/1000 a <1/100), muy pocos frecuentes ( $\geq$ 1/10.000 a <1/1000), extremadamente poco frecuente ( $\leq$ 1/10.000); frecuencia desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Categoría de órgano, aparato o sistema MedDRA	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100, <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000, <1/100)	Muy poco frecuente (≥1/10.000, <1/1000)	Extremadamente poco frecuente (<1/10.000)	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensi- bilidad	Reacción anafiláctica		Reacción anafilactoide
Trastornos metabólicos y nutricionales		Anorexia		Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Confusión Depresión Insomnio Nerviosismo Ansiedad Agitación	Labilidad afectiva Trastorno del sueño Inquietud Euforia Alucinaciones Disminución de Ia libido Pesadillas Agresividad	Trastorno psicótico	Drogodepen- dencia Cambios del humor	Despersonali- zación
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareos Somnolencia	Temblor	Sopor Disgeusia Disartria Hipoestesia Alteración de la memoria Migraña	Trastornos del equilibrio Trastornos del habla	Contracciones musculares involuntarias	Convulsiones

			Síncope Coordinación anormal Alteración de la atención Parestesia			
Trastornos de la vista			Sequedad en los ojos Visión borrosa	Alteraciones de la vista Edema palpebral Miosis		
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos Vértigo		Dolor de oídos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones Taquicardia	Angina de pecho		
Trastornos vasculares			Hipotensión Colapso circulatorio Hipertensión Rubor	Vasodilatación Hipotensión ortostática		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Tos Sibilancias Hipo	Depresión respiratoria Insuficiencia respiratoria Exacerbación del asma Hiperventilación Rinitis		
Trastornos gastrointesti- nales	Estreñimiento Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Diarrea Dispepsia Sequedad en la boca	Flatulencias	Disfagiaileo		Diverticulitis
Trastornos hepatobiliares						Cólicos biliare
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Prurito Eritema	Erupción Sudoración Exantema	Piel seca Urticaria Dermatitis de contacto	Edema facial	Pústulas Vesículas	
Trastornos musculo- esqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular	Mialgia Espasmos musculares			
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria Retención urinaria Micción irregular			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Disfunción eréctil Disfunción sexual		

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Reacción en el lugar de aplicación <sup>1</sup>	Fatiga Condiciones asténicas Edema periférico	Fatiga Fiebre Escalofrios Edema Sindrome de abstinencia Dermatitis en el lugar de aplicación* Dolor de pecho	Enfermedad similar a la gripe	Sindrome de abstinencia farmacológic neonatal
Exploraciones			Aumento de la alanina aminotrans- ferasa Pérdida de peso		
Lesión, intoxicación y complicacio- nes por intervenciones			Lesión accidental Caída		

\*En algunos casos, se produjeron reacciones alérgicas locales tardias con signos marcados de inflamación. En dichos casos, debió interrumpirse el tratamiento con Restiva\* incluye eritema, edema, prunto y erupción en el lugar de aplicación.

La bujernorfina tiene uin bajo 'riesgo de dependencia fisca. Tras finalizar el tratamiento con Restiva" es improbable que se produzcan sintomas de abstinencia. Esto puede deberse a que la disociación de la bujernorfina de los receptores es lenta y la disminución de las concentraciones plasmáticas de bujernorfina es gradual (generalmente, se extiende durante un periodo de 10 horas después de la extracción del último parche.) Sin embrago, tras un uso a lagra polazo de Restiva", no pueden excluirse totalmente sintomas de abstinencia similares a los que se producen con la abstinencia con piloides. Estos sintomas incluyen agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, tembloresy trastomos apstrointestinales.

## Informe de posibles reacciones adversas

Es importante informar posibles reacciones adversas tras la autorización del medicamento. De esta manera, es posible monitorear de forma continua el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del producto. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier reacción adversa posible por medio de la pádina web del ANIMAT.

#### DEDEDUCIC:

Sontomos: Se deben esperar síntomas similares a los de otros analgésicos que actúan de forma central. Incluyen depresión respiratoria, sedación, mareos, náuseas, vómitos, colapso cardiovasculary miosis marcada.

Tratamiento: Remover todos los Parches de la piel del paciente. Verifique y mantenga una vía aérea abierta, brinde ventilación asistida o controlada de acuerdo con lo que se indica y mantenga una temperatura corporal adecuada y el equilibrio de los fluidos. Deberán emplearse medidas complementarias para el oxígeno, los fluidos intravenosos, los vasos supresores y otras medidas cenún se indique.

Interludas seguirse indique.

Un antagonista especifico de los opioides, tales como la naloxona, puede revertir los efectos de la buprenorfina, si bien la naloxona puede ser menos efectiva para revertir los efectos de la buprenorfina que otros agonistas de opioides mu. El tratamiento con naloxona intravenosa continua debería iniciarse con las dosis habituales, pero es posible que se requieran dosis más altas.

# ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

# HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

## HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

## CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

## .\_\_\_\_, .\_.

Precauciones especiales para la eliminación y manipulación
No debe utilizarse el parche si el precipto del sobre está dañado

#### Descartar después de utilizar:

Al cambiar el parche, debería retirarse el parche pegado en la piel, doblar el parche por la mitad con el lado adhesivo hacia adentro y desechar el parche de forma segura y fuera del alcance y de la vista de los niños.

# Precauciones especiales de almacenamiento:

Almacenar a temperatura ambiente hasta 25°C.

#### Naturaleza y contenido del envase

Parche Transdérmico en sobre sellado a prueba de niños, compuesto por una parte superior y una inferior idénticas de laminado termosellable, compuesto (desde el exterior hacia adentro) por papel, PET, copolímero de base de polietileno, aluminio y poli (ácido acrílico coetileno). 5, 10 y 20 mg que liberan 5, 10 y 20 mg due liberan 5, 10 y 20 mg due liberan 5, 10 y 20 mg de se superior de Buprenorfina, respectivamente. Envases conteniendo 1, 2, 4 o 5 parches. Cada parche se presenta en su respectiva bolsa sellada

ESTE MEDICAMENTO SÓLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO UTILIZARSE SI EL ENVOLTORIO SELLADO INDIVIDUAL DEL PARCHE HA SIDO ABIERTO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.244 Directora Técnica: Verónica Grimoldi, Bioquímica y Farmacéutica.

Elaborado por: LTS Lohmann Therapie - Systeme AG.

Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach, Alemania.

Importado y comercializado por: **BIOSIDUS S.A.U.** Constitución 4234, (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina.

Fecha y disposición de aprobación del prospecto: disp. 2948/2023, abril del 2023.