

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NORSPAN®

Buprenorfina

Sistema terapéutico transdérmico

1. Nombre de los productos

NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 5 mcg/hora

NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 10 mcg/hora

NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 20 mcg/hora

2. Composición Cualitativa y Cuantitativa

NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 5 mcg/hora

Cada parche de NORSPAN 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.

NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 10 mcg/hora

Cada parche de NORSPAN 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.

NORSPAN sistema terapéutico transdérmico 20 mcg/hora

Cada parche de NORSPAN 20 mcg/h contiene 20 mg de buprenorfina en una matriz que contiene el fármaco que libera una cantidad nominal de 20 microgramos de buprenorfina por hora durante 7 días.

3. Forma Farmacéutica

Sistema transdérmico

NORSPAN 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. Dosis y vía de administración

Método de administración

Para asegurar una analgesia eficaz de la buprenorfina y minimizar el potencial de reacciones cutáneas (ver sección 4.4), se deben seguir las siguientes instrucciones de uso:

NORSPAN debe aplicarse en la 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. NORSPAN 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.

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.

NORSPAN debe llevarse continuamente por 7 días. NORSPAN 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 ducha o la natación no afectan el parche. Durante el uso de NORSPAN, los pacientes deben evitar la exposición del sitio de aplicación de NORSPAN a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, botellas de agua calientes¹, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso de NORSPAN estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

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

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

Durante el proceso de titulación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días. Los cambios de la dosis de NORSPAN 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 NORSPAN.

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.

Descontinuación:

Después de haber retirado el parche de NORSPAN, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con NORSPAN 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 NORSPAN.

Niños:

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

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando NORSPAN 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 NORSPAN. Debe considerarse una terapia alternativa y NORSPAN debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

4.3. Contraindicaciones

NORSPAN está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto con parches transdérmicos de buprenorfina (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

Norspan debe usarse con precaución en pacientes con:

- Función respiratoria severamente deteriorada,
- Apnea del sueño,
- Administración conjunta de depresores del SNC (ver más abajo y sección 4.5),
- Agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO, ver más abajo y sección 4.5),
- Tolerancia, dependencia física y abstinencia (ver abajo),
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol (ver más abajo),²
- Lesión en la cabeza, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto,
- Función hepática severamente alterada (ver sección 4.2),
- Estreñimiento.

Depresión respiratoria

El riesgo primario de exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides puede aumentar el riesgo de ACS en función de la dosis en algunos pacientes. Los opioides también pueden empeorar la apnea del sueño preexistente (ver sección 4.8). En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Administración conjunta de depresores del SNC

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de recetar opioides concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se desconoce si se puede esperar tal gravedad a partir de la formulación transdérmica de buprenorfina.

Se debe acompañar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

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 el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver sección 4.5).

También se recomienda precaución en pacientes que han recibido IMAO en las dos semanas anteriores.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa 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, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

La buprenorfina es un agonista de los receptores μ -opioides.

El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. El uso de este producto [preparación] puede conducir a la dependencia física, trastorno por consumo de opioides (TCO) y puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta de la terapia. Una dosis más alta y una duración más larga del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TCO. Cuando un paciente ya no necesita terapia con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia. El abuso o el uso indebido intencionado de buprenorfina puede provocar sobredosis y/o muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con buprenorfina y durante el mismo, se deben acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción del mismo. Antes y durante el tratamiento, también se debe informar al paciente sobre los riesgos y signos del TCO. Si aparecen estos signos, se debe aconsejar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y sustancias psicoactivas (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TCO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

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.

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol

Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica [adicción] a los analgésicos opioides, incluida la buprenorfina. La buprenorfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides. La buprenorfina puede ser buscada y abusada por personas con trastornos de adicción latentes o manifiestos. Norspan debe usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastorno por mal uso de sustancias (incluido el mal uso de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes o antecedentes personales de trastorno de salud mental.

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 benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina (consulte la Sección 4.9). Se requiere cuidado al prescribir NORSPAN 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.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

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

Las reacciones en el lugar de aplicación con Norspan generalmente se presentan por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto) y su apariencia típica puede incluir eritema, edema, prurito, erupción, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de dolor / ardor en el lugar de aplicación. La causa más común es la irritación de la piel (dermatitis de contacto irritante), y estas reacciones se resuelven espontáneamente después de la eliminación del Norspan.

Norspan también puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo IV inmunomediada). La dermatitis de contacto alérgica puede desarrollarse con un retraso significativo (pueden pasar meses después del inicio del tratamiento con Norspan) y puede manifestarse con síntomas similares a la dermatitis de contacto irritante, o con síntomas más intensos, como lesiones similares a "quemaduras" con ampollas y secreción. que puede extenderse fuera del sitio de aplicación y que puede no resolverse rápidamente después de la eliminación del Norspan. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores para que controlen los lugares de aplicación para detectar tales reacciones. Si se sospecha dermatitis de contacto alérgica, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico relevantes para determinar si se ha producido

sensibilización y su causa real (buprenorfina y / u otros componentes del parche). Si se ha confirmado la dermatitis de contacto alérgica, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3). El tratamiento continuo con Norspan en personas que experimentan dermatitis alérgica de contacto puede provocar complicaciones, como ampollas en la piel, heridas abiertas, hemorragias, ulceraciones e infecciones posteriores. Las lesiones mecánicas durante la extracción del parche (por ejemplo, laceración) también son posibles en pacientes con piel frágil. La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiper e hipopigmentación post-inflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y gruesas, escamosas, que pueden parecerse mucho a las cicatrices.

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

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

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

La hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de buprenorfina puede ocurrir, en particular, en dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio del opioide.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, hipotensión, coma y muerte debido al efecto depresivo aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4). Depresores del SNC incluyen otros opioides, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluyendo benzodiazepinas), anestésicos generales, antipsicóticos, antidepresivos, fenotiazinas, antieméticos de acción central, gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) y alcohol.

El uso concomitante de buprenorfina con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (e.j. antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos anti-Parkinson) puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

La buprenorfina debe usarse con precaución cuando se coadministra con medicamentos serotoninérgicos, como IMAOs, ISRS, IRSN o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver sección 4.4).

También se recomienda precaución en pacientes que han recibido IMAO en las dos semanas anteriores.

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 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, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

4.6. Fertilidad, Embarazo y lactancia

NORSPAN 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).

El uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo puede originar el síndrome de abstinencia de opioides en recién nacidos.

Fertilidad

No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de la buprenorfina en la fertilidad. En ratas, no se ha observado ningún efecto sobre la fertilidad con buprenorfina (ver 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. Efectos adversos

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

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente:	Hipersensibilidad (incluyendo inflamación orofaríngea y de lengua)
Raro:	Respuestas anafilácticas

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
Muy raro:	Despersonalización, dependencia de drogas (ver sección 4.4)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente:	Mareo, cefalea, somnolencia
Frecuente:	Temblor
Poco frecuente:	Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia
Muy raro:	Convulsiones, hiperalgesia, síndrome de apnea del sueño.

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

Frecuente	Disnea
Poco frecuente:	Tos, hipos, silbido
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
Muy raro:	Diverticulitis

Trastornos hepatobiliares

Muy raro:	Cólico biliar
-----------	---------------

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy frecuente:	Prurito
Frecuente:	Rash o sarpullido, sudoración
Poco frecuente:	Piel seca, urticaria
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[†] **
Frecuente: Condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico
Poco frecuente: Edema, pirexia, escalofríos, síndrome de abstinencia, dolor de pecho
Raro: Enfermedad similar a la influenza
Muy raro: Síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos, tolerancia a las drogas.

Investigaciones

Poco frecuente: Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), disminución de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuente: Lesión accidental (incluyendo caída)

† Incluye: signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica): eritema, edema, prurito, sarpullido, vesículas, sensación de dolor/ardor en el lugar de aplicación.

** En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío (dermatitis de contacto alérgica) con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con NORSPAN (ver secciones 4.3 y 4.4).

Dependencia de medicamentos

El uso repetido de buprenorfina puede conducir a la dependencia de medicamentos, incluso en dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia de medicamentos puede variar dependiendo de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

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, náuseas, vómitos, 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: derivados de oripavina.

Código ATC: N02AE01

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

Sistema endocrino

Los opiáceos pueden influir en los ejes hipotálamo-pituitario-adrenales o –gonadales. 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 un 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/kg. 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 NORSPAN ofrece un suministro constante de buprenorfina por hasta 7 días. El estado estable se alcanza durante la primera aplicación. Después de retirar el parche de NORSPAN, las concentraciones de buprenorfina inicialmente disminuyen a una tasa, aproximadamente 50% en 12 horas. Después de esto, se ha reportado que las vidas medias de eliminación promedias están entre 30 y 45 horas.

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 $\pm 11\%$ de la exposición media para los cuatro lugares; parte superior externa del brazo, parte superior del pecho, parte superior de la espalda y el lado del pecho.

Después de la aplicación de NORSPAN, 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 NORSPAN 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, cobayos, perros y cerdos enanos, NORSPAN 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 genotóxica. En estudios a largo plazo en ratas y ratones no hubo evidencia de potencial carcinogénico relevante para los seres humanos.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se observó efectos en la fertilidad o desempeño reproductivo en ratas tratadas con buprenorfina. No se observaron efectos de toxicidad embrionofetal en ratas o conejos. En un estudio de toxicidad de buprenorfina en el desarrollo pre- y post-natal en ratas pre y post-natal, 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

Matriz adhesiva con buprenorfina, ácido levulínico (ácido 4-oxopentanoico), oleil oleato, povidona k-90, poliacrilato con cross linker (Durotak 387-2054), matriz adhesiva sin buprenorfina poliacrilato sin cross linker (Durotak 387-2051), lámina de polietileno tereftalato, papel siliconado c.s.p.

6.2. Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

6.3. Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C.

6.4. Naturaleza y contenido del envase

Cada parche de NORSPAN se empaca en un sobre laminado de aluminio/metacrilato aniónico termosellado.

6.5. Instrucciones de uso/manejo

Desecho después del uso:

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