

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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.

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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

NORSPAN 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. 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 regadera 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, 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/h) 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.

La dosis de NORSPAN 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 NORSPAN pueden ajustarse individualmente con base en la necesidad de

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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.

Si no se puede lograr un control apropiado del dolor con NORSPAN, la terapia con NORSPAN 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 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 de edad.

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:

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

- 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 en 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 utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

NORSPAN 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.

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

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 benzodiazepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiazepinas 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.

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.

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

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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.

NORSPAN 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, benzodiacepinas 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 farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) 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.

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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).

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:	Reacción alérgica (incluyendo hinchazón orofaríngea y lengua hinchada)
Raro:	Respuestas anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Frecuente:	Anorexia
Raro:	Deshidratación

Trastornos psiquiátricos

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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

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

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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
-------	-------------------

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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, 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
-----------------	--

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuente:	Lesión accidental (incluyendo caída)
-----------------	--------------------------------------

† 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 NORSPAN.

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.

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

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

En un estudio de control positivo de los efectos de NORSPAN en el intervalo de QT en sujetos normales, 40 ug/hr se asoció con una prolongación del intervalo de QTc de 5.9 mseg en comparación con placebo. Diez mcg por hora no se distinguieron de placebo.

Sistema endocrinológico

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.

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Cada parche de NORSPAN 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 NORSPAN, 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 $\pm 11\%$ de la exposición media para los cuatro lugares.

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

En estudios de toxicidad de dosis única y repetida en ratas, conejos, cuyos, perros y cerdos enanos, NORSPAN ocasionó eventos sistémicos adversos mínimos o ningunos, mientras que se observó una irritación cutánea en todas las especies examinadas. No se observaron efectos teratógenos en ratas o conejos. Sin embargo, en la literatura se reportó mortalidad perinatal para ratas tratadas con buprenorfina.

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.

Los datos toxicológicos no indicaron un potencial de sensibilización de los aditivos de los parches transdérmicos.

6. Datos Farmacéuticos

6.1. Lista de excipientes

Ácido levulínico, oleil oleato, povidona K90, Duro-Tak 387-2054 (adhesivo de poliacrilato con agente reticulante), Duro-Tak 387-2051 (adhesivo de poliacrilato sin

Ref.: RF648328/15 Reg I.S.P. N° F-22125/15
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NORSPAN SISTEMA TERAPÉUTICO TRANSDÉRMICO 10
mcg/HORA

agente reticulante), etanol, etilacetato, acetil acetato de aluminio, Tejido de polietileno tereftalato, polietileno tereftalato

6.2. Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

6.3. Período de eficacia

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

6.6. 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.