

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales EFG  
Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

*Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales EFG*  
Cada comprimido sublingual contiene 2 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 0,5 mg de naloxona (como clorhidrato dihidrato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido sublingual contiene 42 mg de lactosa (como monohidrato).

*Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales EFG*  
Cada comprimido sublingual contiene 8 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 2 mg de naloxona (como clorhidrato dihidrato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido sublingual contiene 168 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual.

*Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales EFG*  
Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos y biconvexos, con una ranura en una de las caras y un diámetro de 6,5 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

*Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales EFG*  
Comprimidos de color blanco a blanquecino, redondos y biconvexos, con una ranura en una de las caras y un diámetro de 11,5 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de sustitución de la dependencia de opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico. La intención del componente de naloxona es disuadir del uso inadecuado por vía intravenosa. Buprenorfina/naloxona está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años, que han dado su conformidad para recibir tratamiento por su adicción.

#### 4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la dependencia/adicción a los opioides.

*Precauciones que deben adoptarse antes de la inducción*

Antes del inicio del tratamiento, debe prestarse atención al tipo de dependencia de los opioides (es decir, opioide de acción prolongada o rápida), el tiempo desde el último uso de un opioide y el grado de dependencia de los opioides. Para evitar que se precipite la abstinencia, la inducción con

buprenorfina/naloxona o solo buprenorfina debe realizarse cuando se evidencien signos objetivos y claros de abstinencia (demostrados, p. ej., por una puntuación que indique una abstinencia de leve a moderada en la Escala Clínica de Abstinencia de Opioides, Clinical Opioid Withdrawal Scale –COWS).

- Para los pacientes dependientes de la heroína o de los opioides de acción rápida, la primera dosis buprenorfina/naloxona debe tomarse cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no menos de seis horas después de la última vez que el paciente haya consumido opioides.
- Para los pacientes que reciben metadona, la dosis debe reducirse hasta un máximo de 30 mg/día antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina/naloxona. Al comenzar la administración de buprenorfina/naloxona, debe tenerse en cuenta la semivida prolongada de la metadona. La primera dosis de buprenorfina/naloxona debe tomarse solo cuando aparezcan los signos de abstinencia, pero no menos de 24 horas después de la última vez que el paciente haya consumido metadona. Buprenorfina puede precipitar los síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes de la metadona.

## Posología

### *Tratamiento de inicio (inducción)*

La dosis inicial recomendada en adultos y adolescentes mayores de 15 años es de dos comprimidos de Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 2 mg/0,5 mg. Esto se puede conseguir utilizando dos comprimidos sublinguales de 2 mg/0,5 mg de buprenorfina/naloxona como dosis única, que se puede repetir otras dos veces el día 1, para minimizar los síntomas de abstinencia no deseados y conseguir que el paciente siga con el tratamiento. Durante el inicio del tratamiento, se recomienda la supervisión diaria de la administración del fármaco, a fin de garantizar la colocación sublingual correcta de la dosis y observar la respuesta del paciente al tratamiento, como guía para un ajuste eficaz de la dosis según el efecto clínico.

### *Estabilización de la dosis y tratamiento de mantenimiento*

Tras el tratamiento de inducción el día 1, se debe estabilizar al paciente en una dosis de mantenimiento adecuada, mediante un ajuste de la dosis para conseguir una dosis que mantenga al paciente en el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides; dicho ajuste de la dosis está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente. La dosis única diaria máxima no debe superar 24 mg de buprenorfina.

Durante el tratamiento de mantenimiento, puede ser necesario reestabilizar periódicamente al paciente en una dosis de mantenimiento nueva en respuesta a los cambios en las necesidades del paciente.

### *Administración de la dosis menos de una vez al día*

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de buprenorfina/naloxona se puede reducir a una administración del doble de la dosis diaria cada dos días, ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado para recibir una dosis diaria de 8 mg/2 mg se le pueden dar 16 mg/4 mg en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración de buprenorfina/naloxona se puede reducir a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y el miércoles debe ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes debe ser el triple de la dosis diaria ajustada individualmente, sin administrar ninguna dosis en los días intermedios.

Sin embargo, la dosis administrada en un día no debe ser superior a 24 mg. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada > 8 mg/día.

### *Retirada del tratamiento*

Después de haber alcanzado una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la dosis se puede reducir gradualmente hasta una dosis de mantenimiento menor; en algunos casos favorables, el tratamiento se puede interrumpir. La disponibilidad del comprimido sublingual en dosis de 2 mg/0,5 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la dosis. Para los pacientes que pueden requerir una dosis de

buprenorfina menor, se puede utilizar el comprimido sublingual de 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe supervisar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

#### *Cambios entre buprenorfina y buprenorfina/naloxona*

Cuando se utiliza por vía sublingual, buprenorfina/naloxona y buprenorfina tienen efectos clínicos similares y son intercambiables; sin embargo, antes de cambiar entre buprenorfina/naloxona y buprenorfina, el médico prescriptor y el paciente deben ponerse de acuerdo con respecto al cambio y se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis.

#### *Cambios entre el comprimido sublingual y la película (si procede)*

Los pacientes que cambien entre los comprimidos sublinguales y la película de este medicamento deben comenzar con la misma dosis que el medicamento administrado con anterioridad. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis al cambiar entre medicamentos. Debido a la biodisponibilidad relativa posiblemente mayor de la película de buprenorfina/naloxona en comparación con los comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona, se debe supervisar a los pacientes que cambien de los comprimidos sublinguales a la película por si presentan una sobredosis. Se debe supervisar a los pacientes que cambien de la película a los comprimidos sublinguales por si presentan síntomas de abstinencia u otros síntomas indicativos de una infradosificación. En los estudios clínicos, se demostró que la farmacocinética de la película de buprenorfina/naloxona no era siempre similar a las concentraciones respectivas de los comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona, ni similar a las combinaciones (ver sección 5.2). Si se cambia entre la película de buprenorfina/naloxona y los comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona, se debe supervisar al paciente por si fuera necesario un reajuste de la dosis. Se desaconseja la combinación de diferentes formulaciones o la alternancia entre formulaciones de película y de comprimidos sublinguales.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en los pacientes mayores de 65 años. No se puede hacer una recomendación posológica.

##### *Insuficiencia hepática*

Debido a que en pacientes con insuficiencia hepática la farmacocinética de buprenorfina/naloxona puede estar alterada, se recomiendan dosis iniciales menores y un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Buprenorfina/naloxona está contraindicada en los pacientes con una insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

No se requiere modificar la dosis de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución al administrar dosis a pacientes con deterioro renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.4 y 5.2).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de buprenorfina/naloxona en niños menores de 15 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

El médico debe informar al paciente de que la vía sublingual es la única vía de administración eficaz y segura de este medicamento (ver sección 4.4). El comprimido debe colocarse debajo de la lengua hasta que se disuelva por completo. Los pacientes no deben tragar ni consumir alimentos o bebidas hasta que el comprimido se haya disuelto en su totalidad. La dosis se puede conseguir con varios comprimidos de Buprenorfina/Naloxona Aurovitas de diferentes concentraciones, que se pueden tomar a la vez o en dos partes divididas; la segunda parte debe tomarse directamente después de que se haya disuelto la primera parte.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.  
Insuficiencia respiratoria grave.  
Deterioro hepático grave.  
Alcoholismo agudo o *delirium tremens*.  
Administración concomitante de antagonistas opioides (naltrexona, nalmefeno) para el tratamiento de la dependencia del alcohol o de opioides.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Mal uso, abuso y uso ilícito

Se puede hacer un mal uso o un abuso de buprenorfina de manera parecida a otros opioides, legales o ilegales. Algunos riesgos del mal uso y del abuso son la sobredosis, la diseminación de infecciones víricas transmitidas por la sangre o infecciones localizadas y sistémicas, la depresión respiratoria y la lesión hepática. El mal uso de buprenorfina por alguien que no sea el paciente al que está dirigido el tratamiento supone un riesgo adicional de que los nuevos drogodependientes usen buprenorfina como droga principal de abuso, y puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilegal o si no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede incitar al mal uso por el paciente, lo que puede causar la sobredosis o el abandono del tratamiento. Un paciente que recibe una dosificación insuficiente de buprenorfina/naloxona puede seguir respondiendo a los síntomas de abstinencia no controlados, automedicándose con opioides, alcohol u otros sedantes-hipnóticos como las benzodiazepinas.

Para minimizar el riesgo de mal uso, abuso y uso ilícito, se deben tomar las precauciones adecuadas al recetar y dispensar buprenorfina, como evitar prescribir varias renovaciones de la receta al principio del tratamiento y realizar visitas de seguimiento al paciente con una monitorización clínica adecuada a las necesidades del paciente.

La asociación de buprenorfina con naloxona en este medicamento tiene la finalidad de disuadir del mal uso y abuso de buprenorfina. Se espera que el mal uso de este medicamento por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que con buprenorfina sola, ya que la naloxona en este medicamento puede precipitar la abstinencia en las personas dependientes de la heroína, la metadona u otros agonistas de los opioides.

#### Depresión respiratoria

Se han notificado varios casos de muertes causadas por depresión respiratoria, especialmente cuando buprenorfina se ha usado en asociación con benzodiazepinas (ver sección 4.5) o cuando buprenorfina no se ha usado de acuerdo con el prospecto. Se han notificado también muertes asociadas a la administración concomitante de buprenorfina y otros depresores, como el alcohol u otros opioides. Si se administra buprenorfina a algunos sujetos que no son dependientes de opioides y que no toleran los efectos de los opioides, se puede provocar una depresión respiratoria potencialmente mortal.

Este medicamento debe usarse con precaución en los pacientes con asma o insuficiencia respiratoria (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía pulmonar, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, depresión respiratoria preexistente o cifoescoliosis [curvatura de la columna vertebral que provoca dificultad respiratoria]).

Buprenorfina/naloxona puede provocar depresión respiratoria grave, posiblemente mortal, en niños y personas no dependientes si la ingieren de forma accidental o intencionada. Se debe aconsejar a los pacientes que guarden el blíster en un lugar seguro, que no lo abran nunca anticipadamente, que lo mantengan alejado del alcance de los niños y de otros miembros del hogar y que no tomen este medicamento en presencia de niños. En caso de ingestión accidental o sospecha de ingestión, debe ponerse en contacto de forma inmediata con un servicio de urgencias.

#### Depresión del sistema nervioso central

Buprenorfina/naloxona puede causar somnolencia, especialmente si se toma junto con alcohol o con otros depresores del sistema nervioso central (como benzodiazepinas, sedantes o hipnóticos, ver secciones 4.5 y 4.7).

### Riesgo del uso concomitante de sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de buprenorfina/naloxona y sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de estos sedantes se debe reservar a los pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas alternativas. Si se decide prescribir buprenorfina/naloxona de forma concomitante con sedantes, se debe utilizar la dosis eficaz más baja de los sedantes y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes por si presentan signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores que deben estar atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina/naloxona y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

### Dependencia

Buprenorfina es un agonista parcial del receptor  $\mu$  (mu) de los opiáceos y la administración crónica produce la dependencia del tipo de opioides. Estudios realizados en animales, así como la experiencia clínica, han demostrado que buprenorfina puede producir dependencia, pero a un nivel más bajo que un agonista completo, p. ej., la morfina.

No se recomienda la suspensión repentina del tratamiento, ya que ello puede causar un síndrome de abstinencia que puede tener un inicio retardado.

### Hepatitis y efectos hepáticos

Se han notificado casos de lesión hepática aguda en los adictos dependientes de los opioides, tanto en ensayos clínicos como en informes de reacciones adversas posteriores a la comercialización.

El espectro de anomalías varía desde aumentos asintomáticos y transitorios de las transaminasas hepáticas a notificaciones de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y muerte. En muchos casos, la presencia de deterioro mitocondrial preexistente (enfermedad genética, anomalías de las enzimas hepáticas, la infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, el abuso de alcohol, la anorexia, el uso concomitante de otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos) y el uso actual de drogas por inyección puede cumplir una función de causalidad o contributaria. Estos factores subyacentes deben tenerse en cuenta antes de prescribir buprenorfina/naloxona y durante el tratamiento. En caso de sospecha de una reacción hepática, se requiere de una evaluación biológica y etiológica adicionales. En función de los resultados, el medicamento puede suspenderse por precaución, a fin de evitar los síntomas de abstinencia y evitar la vuelta al consumo de drogas. Si el tratamiento continúa, se debe vigilar atentamente la función hepática.

### Precipitación del síndrome de abstinencia de opioides

Al iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona, el médico debe ser consciente del perfil agonista parcial de buprenorfina y que puede precipitar la abstinencia en los pacientes dependientes de los opioides, sobre todo si se administra menos de seis horas después del último consumo de heroína u otros opioides de

acción corta, o si se administra menos de 24 horas después de la última dosis de metadona. Se debe vigilar claramente a los pacientes durante el periodo de cambio de buprenorfina o metadona a la asociación de buprenorfina y naloxona, ya que se han notificado síntomas de abstinencia. Para evitar que se precipite la abstinencia, la inducción con buprenorfina/naloxona debe realizarse cuando se evidencien signos objetivos de abstinencia (ver sección 4.2).

Los síntomas de abstinencia también pueden asociarse a una dosificación subóptima.

#### Insuficiencia hepática

En un estudio postcomercialización se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de buprenorfina y naloxona. Tanto buprenorfina como naloxona se metabolizan extensamente en el hígado, y se observaron niveles plasmáticos superiores, tanto de buprenorfina como de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave en comparación con los sujetos sanos. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de precipitación de la abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causados por el aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas basales de la función hepática y documentar el estado con respecto a la hepatitis vírica. Los pacientes que dan positivo para la hepatitis vírica, los que reciben medicamentos concomitantes (ver sección 4.5) y/o los que padecen una disfunción hepática tienen mayor riesgo de daño hepático. Se recomienda supervisar periódicamente la función hepática (ver sección 4.4).

Buprenorfina/Naloxona Aurovitas se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.3 y 5.2). El uso de buprenorfina/naloxona en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicado.

#### Insuficiencia renal

Puede haber una prolongación de la eliminación renal, ya que el 30% de la dosis administrada se elimina por vía renal. Los metabolitos de buprenorfina se acumulan en los pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda tomar precauciones al administrar dosis a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Inhibidores de la CYP3A4

Los medicamentos que inhiben la enzima CYP3A4 pueden dar lugar a un aumento de las concentraciones de buprenorfina. También puede ser necesaria una disminución de la dosis de buprenorfina/naloxona. En los pacientes ya tratados con inhibidores de la CYP3A4 se debe ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona, ya que en estos pacientes una dosis reducida puede ser suficiente (ver sección 4.5).

#### Efectos de clase

Los opioides pueden producir hipotensión ortostática en los pacientes ambulatorios. Los opioides pueden elevar la presión del líquido cefalorraquídeo, lo que puede provocar convulsiones, por tanto, los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con lesiones craneales, lesiones intracraneales, otras circunstancias en las que la presión cefalorraquídea pueda elevarse, o en pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipotensión, hipertrofia prostática o estenosis uretral.

La miosis inducida por opioides, los cambios en el nivel de consciencia o los cambios en la percepción del dolor como un síntoma de una enfermedad pueden interferir en la evaluación del paciente o dificultar el diagnóstico o el curso clínico de enfermedades concomitantes.

Los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con mixedema, hipotiroidismo o insuficiencia corticosuprarrenal (p. ej., enfermedad de Addison).

Se ha demostrado que los opioides aumentan la presión intracoleocal y deben utilizarse con precaución en pacientes con disfunción de las vías biliares.

Los opioides deben administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada o pacientes debilitados.

Basándose en la experiencia con morfina (ver sección 4.5), el uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) podría producir una exageración de los efectos de los opioides.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de manera dosis dependiente. Debe considerarse una disminución de la dosis total de opioides en pacientes que presenten ACS.

#### Población pediátrica

##### Uso en los adolescentes (de 15 a <18 años de edad)

Debido a la falta de datos en adolescentes (de 15 a <18 años de edad), se debe supervisar de forma más estrecha a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

#### Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido sublingual; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Buprenorfina/naloxona no debe tomarse junto con:

- Bebidas alcohólicas o medicamentos que contienen alcohol, ya que este aumenta el efecto sedante de buprenorfina (ver sección 4.7).

Este medicamento debe usarse con precaución cuando se coadministra con:

- Benzodiazepinas: esta asociación puede causar la muerte debido a una depresión respiratoria de origen central. Por lo tanto, las dosificaciones deben limitarse y esta asociación debe evitarse en los casos en los que haya un riesgo de mal uso. Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiazepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiazepinas simultáneamente con este producto solo siguiendo las instrucciones del médico (ver sección 4.4).
- Otros depresores del sistema nervioso central, otros derivados opioides (p. ej., metadona, analgésicos y antitusivos), ciertos antidepresivos, antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> sedantes, barbitúricos, ansiolíticos aparte de las benzodiazepinas, neurolépticos, clonidina y sustancias relacionadas: estas asociaciones aumentan la depresión del sistema nervioso central. La disminución del nivel de alerta puede hacer que la conducción y el uso de máquinas sea peligroso.
- Además, puede resultar difícil obtener una analgesia adecuada al administrar un agonista completo de los opioides en pacientes que reciben buprenorfina/naloxona. Por consiguiente, existe la posibilidad de sobredosis con un agonista completo, especialmente cuando se intenta mitigar los efectos agonistas parciales de buprenorfina o cuando los niveles plasmáticos de buprenorfina están decreciendo.
- Medicamentos 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, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad

potencialmente mortal (ver sección 4.4).

- Naltrexona y nalmefeno son antagonistas de los opioides que pueden bloquear los efectos farmacológicos de buprenorfina. La administración concomitante de otros medicamentos durante el tratamiento con buprenorfina/naloxona está contraindicada debido a la interacción potencialmente peligrosa que puede precipitar el inicio súbito de síntomas prolongados e intensos de abstinencia de los opioides (ver sección 4.3).
- Inhibidores de la CYP3A4: un estudio de interacción de buprenorfina con ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) produjo un aumento de la  $C_{máx}$  y del AUC (área bajo la curva) de buprenorfina (aproximadamente del 50% y 70% respectivamente) y, en menor grado, de la norbuprenorfina. Se debe vigilar atentamente a los pacientes que reciben Buprenorfina/Naloxona Aurovitas, y puede ser necesario disminuir la dosis si se asocia con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa como ritonavir, nelfinavir o indinavir, o antifúngicos azólicos como ketoconazol o itraconazol, antibióticos macrólidos).
- Inductores de la CYP3A4: el uso concomitante de inductores de la CYP3A4 con buprenorfina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, lo que podría provocar que el tratamiento de la dependencia de opioides con buprenorfina no sea óptimo. Se recomienda vigilar atentamente a los pacientes que reciben buprenorfina/naloxona cuando se administran simultáneamente inductores (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o rifampicina). Por consiguiente, puede ser necesario ajustar la dosis de buprenorfina o del inductor de la CYP3A4.
- El uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) podría producir una intensificación de los efectos de los opioides, si tenemos en cuenta la experiencia con la morfina.

#### Medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de buprenorfina/naloxona en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos.

Hacia el final del embarazo, buprenorfina puede inducir depresión respiratoria en el recién nacido, incluso después de un breve periodo de administración. La administración prolongada de buprenorfina durante los tres últimos meses del embarazo puede causar un síndrome de abstinencia en el recién nacido (p. ej., hipertensión, temblores neonatales, agitación neonatal, mioclonos o convulsiones). Por lo general, el síndrome se prolonga durante varias horas o varios días después del parto.

Debido a la larga semivida de buprenorfina, se debe considerar la vigilancia del neonato durante varios días al final del embarazo para evitar el riesgo de depresión respiratoria o síndrome de abstinencia. Además, el médico debe evaluar el uso buprenorfina/naloxona durante el embarazo. Buprenorfina/naloxona solo se debe utilizar durante el embarazo cuando el posible beneficio compensa los riesgos potenciales del feto.

### Lactancia

Se desconoce si naloxona se excreta en la leche materna. Buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. En las ratas, se ha observado que buprenorfina inhibe la lactancia. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

### Fertilidad



Estudios en animales han mostrado una disminución de la fertilidad de las hembras a dosis altas (exposición sistémica > 2,4 veces la exposición en el ser humano a la máxima dosis recomendada de 24 mg de buprenorfina, basada en el AUC). Ver sección 5.3.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de buprenorfina/naloxona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de leve a moderada cuando se administra a los pacientes dependientes de los opioides. Este medicamento puede causar somnolencia, mareos o deterioro del pensamiento, especialmente durante la inducción del tratamiento y el ajuste de la dosis. Si se toma junto con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, es probable que el efecto sea más pronunciado (ver secciones 4.4 y 4.5).

Se debe advertir a los pacientes acerca de la conducción o la utilización de maquinaria peligrosa en caso de que buprenorfina/naloxona afecte de forma adversa a su capacidad para realizar dichas actividades.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos pivotaes fueron estreñimiento y síntomas habitualmente relacionados con la abstinencia del fármaco(es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática se consideraron graves.

##### Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 resume las reacciones adversas notificadas a partir de los ensayos clínicos pivotaes, en los que 342 de 472 pacientes (72,5%) notificaron reacciones adversas y las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia poscomercialización.

La frecuencia de posibles efectos adversos que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), frecuencia desconocida (no puede determinarse según los datos disponibles).

**Tabla 1. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los ensayos clínicos y en la vigilancia poscomercialización de buprenorfina/naloxona**

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Gripe Infección Faringitis Rinitis	Infección de las vías urinarias Infección vaginal	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia Leucocitosis Leucopenia Linfadenopatía Trombocitopenia	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad	Shock anafiláctico
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			Disminución del apetito Hiperglucemia Hiperlipidemia	

			Hipoglucemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio	Ansiedad Depresión Disminución de la libido Nerviosismo Pensamiento anormal	Sueños anormales Agitación Apatía Despersonalización Drogodependencia Humor eufórico Hostilidad	Alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Migraña Mareos Hipertonía Parestesia Somnolencia	Amnesia Hipercinesia Convulsiones Trastorno del habla Temblores	Encefalopatía hepática Síncope
<i>Trastornos oculares</i>		Ambliopía Trastorno lacrimal	Conjuntivitis Miosis	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				Vértigo
<i>Trastornos cardiacos</i>			Angina de pecho Bradicardia Infarto de miocardio Palpitaciones Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipertensión Vasodilatación	Hipotensión	Hipotensión ortostática
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Tos	Asma Disnea Bostezos	Broncoespasmo Depresión respiratoria
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento Náuseas	Dolor abdominal Diarrea Dispepsia Flatulencia Vómitos	Úlceras en la boca Decoloración de la lengua	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Hepatitis Hepatitis aguda Ictericia Necrosis hepática Síndrome hepatorenal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Hiperhidrosis	Prurito Exantema Urticaria	Acné Alopecia Dermatitis exfoliativa Piel seca Masa cutánea	Angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Lumbalgia Artralgia Espasmos musculares Mialgia	Artritis	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Anomalía de la orina	Albuminuria Disuria Hematuria	

			Nefrolitiasis Retención urinaria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Disfunción eréctil	Amenorrea Trastorno de la eyaculación Menorragia Metrorragia	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Síndrome de abstinencia de drogas	Astenia Dolor torácico Escalofríos Pirexia Malestar Dolor Edema periférico	Hipotermia	Síndrome de abstinencia de drogas en el neonato
<i>Exploraciones complementarias</i>		Prueba de función hepática anómala Disminución del peso	Aumento de la creatinina en sangre	Aumento de las transaminasas
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Lesiones	Golpe de calor	

#### Descripción de otras reacciones adversas seleccionadas

En los casos de mal uso intravenoso del fármaco, se han notificado algunas reacciones adversas que se atribuyen al mal uso y no al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones sépticas (absceso, celulitis), y hepatitis aguda potencialmente grave, así como otras infecciones como neumonía o endocarditis (ver sección 4.4).

En los pacientes que presentan una drogodependencia marcada, la administración inicial de buprenorfina puede producir un síndrome de abstinencia parecido al relacionado con naloxona (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas

La depresión respiratoria, a consecuencia de la depresión del sistema nervioso central, es el principal síntoma que requiere la intervención en el caso de sobredosis, ya que puede causar paro respiratorio y la muerte. Los signos de sobredosis también pueden incluir somnolencia, ambliopía, miosis, hipotensión, náuseas, vómitos o trastornos del habla.

#### Manejo

Deben adoptarse medidas de apoyo generales, incluida la vigilancia estrecha del estado respiratorio y cardiaco del paciente. Se debe implementar el tratamiento sintomático de la depresión respiratoria y medidas habituales de cuidados intensivos. Deben asegurarse unas vías respiratorias permeables y respiración asistida o controlada. Se debe trasladar al paciente a un entorno en el que se disponga de instalaciones de reanimación completas.

Si el paciente vomita, se debe tener cuidado para evitar la aspiración del vómito.

Se recomienda el uso de un antagonista opioide (es decir, naloxona), a pesar del efecto modesto que puede tener para revertir los síntomas respiratorios de buprenorfina, frente a sus efectos sobre los agonistas completos de los opioides.

Si se utiliza naloxona, se debe tener en cuenta la duración prolongada del efecto de buprenorfina para determinar la duración del tratamiento y la vigilancia médica necesaria para corregir los efectos de una sobredosis. Naloxona puede eliminarse más rápidamente que buprenorfina, lo que podría permitir que los síntomas de la sobredosis de buprenorfina controlados previamente vuelvan a aparecer. Por ello, puede ser necesaria una infusión continuada. Si la infusión no es posible, se pueden requerir dosis repetidas de naloxona. La frecuencia de la infusión intravenosa continuada debe valorarse en función de la respuesta del paciente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros fármacos del sistema nervioso, fármacos usados en desórdenes adictivos, código ATC: N07BC51.

#### Mecanismo de acción

Buprenorfina es un agonista/antagonista parcial de los opioides, que se une a los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  (kappa) del cerebro. Su actividad en el tratamiento de mantenimiento de los opioides se atribuye a sus propiedades lentamente reversibles con los receptores  $\mu$  de los opioides que, durante un periodo prolongado, podrían minimizar la necesidad de los pacientes adictos a las drogas. Durante los estudios de farmacología clínica en personas dependientes de los opioides se observaron efectos techo de los agonistas de los opioides.

Naloxona es un antagonista de los receptores  $\mu$  opioides. Cuando se administra por vía oral o sublingual en las dosis habituales a pacientes que sufren abstinencia de opioides, naloxona presenta un efecto farmacológico pequeño o nulo por su metabolismo de primer paso casi completo. Sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa a personas dependientes de opioides, la presencia de naloxona en Buprenorfina/Naloxona Aurovitas produce unos marcados efectos antagonistas de opioides y abstinencia de opioides, dificultando así el abuso por vía intravenosa.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los datos de eficacia y seguridad de buprenorfina/naloxona proceden principalmente de un ensayo clínico de un año de duración, que incluye una comparación aleatorizada, doble ciego, de 4 semanas de duración, de buprenorfina/naloxona, buprenorfina sola y placebo, seguida de un estudio de seguridad de buprenorfina/naloxona de 48 semanas de duración. En este ensayo, a 326 heroinómanos fueron asignados aleatoriamente a 16 mg diarios el tratamiento con 16 mg/día de buprenorfina/naloxona, 16 mg de buprenorfina al día o placebo. Para sujetos aleatorizados a cualquiera de los tratamientos activos, la administración comenzó con 8 mg de buprenorfina en el día 1, y después 16 mg (dos dosis de 8 mg) de buprenorfina en el día 2. En el día 3, a los sujetos aleatorizados a recibir buprenorfina/naloxona fueron cambiados al comprimido combinado. Los sujetos fueron observados todos los días en la clínica (de lunes a viernes) para administrar la dosis y realizar evaluaciones de la eficacia. Se proporcionaron dosis para llevar a casa los fines de semana. La comparación principal del estudio consistió en evaluar la eficacia de buprenorfina y de buprenorfina/naloxona individualmente frente a un placebo. El porcentaje de muestras de orina tomadas tres veces por semana que dieron un resultado negativo para opioides no pertenecientes al estudio fue estadísticamente superior tanto para la asociación buprenorfina/naloxona frente a placebo ( $p < 0,0001$ ), como para buprenorfina frente a placebo ( $p < 0,0001$ ).

En un estudio doble ciego, con doble simulación y de grupos paralelos para comparar una solución etanólica de buprenorfina frente a un agonista completo como control activo, 162 sujetos fueron aleatorizados para recibir la solución etanólica sublingual de buprenorfina, a una dosis de 8 mg/día (una dosis que es aproximadamente comparable a una dosis de 12 mg/día de buprenorfina/naloxona), o dos dosis relativamente bajas de control activo, una de las cuales era lo suficientemente baja como para servir de

alternativa al placebo, durante una fase de inducción de 3 a 10 días, una fase de mantenimiento de 16 semanas y una fase de desintoxicación de 7 semanas. Buprenorfina se ajustó a la dosis de mantenimiento en el día 3; las dosis de control activo se ajustaron más gradualmente. Según la tasa de retención en el tratamiento y el porcentaje de muestras de orina recogidas tres veces por semana con un resultado negativo para opioides no pertenecientes al estudio, buprenorfina fue más eficaz que la dosis baja del control, a la hora de mantener a los heroinómanos en el tratamiento y reducir su consumo de opioides durante el tratamiento. La eficacia de 8 mg de buprenorfina al día fue similar a la de la dosis moderada de control activo, pero no se demostró la equivalencia..

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Buprenorfina*

#### Absorción

Buprenorfina, cuando se toma por vía oral, sufre un metabolismo de primer paso con N-desalquilación y glucuroconjugación en el intestino delgado y el hígado. Por lo tanto, el uso de este medicamento por vía oral es inadecuado.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 90 minutos tras la administración sublingual. Los niveles plasmáticos de buprenorfina aumentaron al aumentar la dosis sublingual de buprenorfina/naloxona. Tanto la  $C_{máx}$  como el AUC de buprenorfina aumentaron al incrementar la dosis (en el rango de 4 a 16 mg), aunque el aumento fue menos que proporcional a la dosis.

**Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios de buprenorfina**

Parámetro farmacocinético	Buprenorfina/Naloxona 4 mg	Buprenorfina/Naloxona 8 mg	Buprenorfina/Naloxona 16 mg
$C_{máx}$ , ng/ml	1,84 (39)	3,0 (51)	5,95 (38)
AUC <sub>0-48</sub> hora ng/ml	12,52 (35)	20,22 (43)	34,89 (33)

**Tabla 3. Cambios en los parámetros farmacocinéticos de las películas de buprenorfina/naloxona administradas por vía sublingual o bucal en comparación con los comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona.**

Dosis	Parámetro FC	Aumento de buprenorfina			Parámetro FC	Aumento de naloxona		
		Película sublingual comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con película sublingual		Película sublingual comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con comprimido sublingual	Película bucal comparada con película sublingual
1 x 2 mg/0,5 mg	$C_{max}$	22 %	25%	-	$C_{max}$	-	-	-
	AUC <sub>0-last</sub>	-	19%	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	-	-
2 x 2 mg/0,5 mg	$C_{max}$	-	21%	21%	$C_{max}$	-	17%	21%
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23%	16%	AUC <sub>0-last</sub>	-	22%	24%
1 x 8 mg/2	$C_{max}$	28%	34%	-	$C_{max}$	41%	54%	-

mg	AUC <sub>0-last</sub>	20%	25%	-	AUC <sub>0-last</sub>	30%	43%	-
1 x 12 mg/3 mg	C <sub>max</sub>	37%	47%	-	C <sub>max</sub>	57%	72%	9%
	AUC <sub>0-last</sub>	21%	29%	-	AUC <sub>0-last</sub>	45%	57%	-
1 x 8 mg/2 mg más 2 x 2 mg/0,5 mg	C <sub>max</sub>	-	27%	13%	C <sub>max</sub>	17%	38%	19%
	AUC <sub>0-last</sub>	-	23%	-	AUC <sub>0-last</sub>	-	30%	19%

Nota 1. «-» representa sin cambios cuando los intervalos de confianza del 90% de las razones de la media geométrica de los valores de la C<sub>máx</sub> y el AUC<sub>0-últ</sub> están dentro de los límites del 80% al 125%.

Nota 2. No hay datos para la película de la concentración de 4 mg/1 mg; en términos de su composición, es proporcional a la película de la concentración de 2 mg/0,5 mg y tiene el mismo tamaño que 2 películas de concentración 2 mg/0,5 mg.

### Distribución

Después de la absorción de buprenorfina se produce una fase de distribución rápida (semivida de distribución de 2 a 5 horas).

Buprenorfina es altamente lipofílica, lo que hace que atraviese rápidamente la barrera hematoencefálica. Un 96% aproximadamente de buprenorfina se une a las proteínas, principalmente a la alfaglobulina y betaglobulina.

### Biotransformación

Buprenorfina se metaboliza principalmente mediante N-desalquilación por CYP3A4 en los microsomas hepáticos. La molécula original y el metabolito desalquilado, principal, norbuprenorfina, se someten posteriormente a glucoronidación. Norbuprenorfina se une a los receptores opioides *in vitro*; sin embargo, se desconoce si norbuprenorfina contribuye al efecto global de buprenorfina/naloxona.

### Eliminación

La eliminación de buprenorfina es biexponencial o triexponencial, y tiene una semivida media en el plasma de 32 horas.

Buprenorfina se excreta en las heces (~70%) mediante excreción biliar de los metabolitos glucuroconjugados, y el resto (~30%) se excreta por la orina.

### Linealidad/No linealidad

La C<sub>máx</sub> y el AUC de buprenorfina aumentaron de forma lineal al aumentar la dosis (en el rango de 4 a 16 mg), aunque el aumento no fue directamente proporcional a la dosis.

### Naloxona

#### Absorción y distribución

Tras la administración sublingual de buprenorfina/naloxona, las concentraciones plasmáticas de naloxona son bajas y disminuyen rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas medias de naloxona fueron demasiado bajas para evaluar la proporcionalidad de la dosis.

No se ha demostrado que naloxona afecte a la farmacocinética de buprenorfina, y tanto los comprimidos sublinguales de buprenorfina como la película sublingual de buprenorfina/naloxona proporcionan concentraciones plasmáticas similares de buprenorfina.

### Distribución

Un 45% aproximadamente de naloxona se une a las proteínas, principalmente a la albúmina.

### Biotransformación

Naloxona se metaboliza en el hígado, principalmente mediante conjugación glucurónida, y se excreta por la orina. Naloxona se somete a glucoronidación directa a naloxona 3-glucurónido, así como N-desalquilación y reducción del grupo 6-oxo.

### Eliminación

Naloxona se excreta en la orina, con una semivida de eliminación media del plasma que varía entre 0,9 y 9 horas.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se dispone de datos acerca de las propiedades farmacocinéticas en pacientes de edad avanzada.

#### *Insuficiencia renal*

La eliminación renal desempeña una función relativamente pequeña (~30%) en la eliminación total de buprenorfina/naloxona. No se requiere modificar la dosis según la función renal, pero se recomienda tener precaución al administrar el fármaco a los pacientes que padecen un deterioro renal grave (ver sección 4.3).

#### *Insuficiencia hepática*

En un estudio poscomercialización, se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de buprenorfina y naloxona.

En la tabla 4 se resumen los resultados de un ensayo clínico en el que se determinó la exposición de buprenorfina y naloxona tras administrar un comprimido sublingual de 2 mg/0,5 mg de buprenorfina/naloxona en sujetos sanos y en sujetos con diversos grados de insuficiencia hepática.

<b>Tabla 4. Efectos de la insuficiencia hepática en los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina y naloxona tras la administración de buprenorfina/naloxona (cambio con respecto a sujetos sanos)</b>			
<b>Parámetro FC</b>	<b>Insuficiencia Hepática Leve (Child-Pugh Clase A) (n=9)</b>	<b>Insuficiencia Hepática Moderada (Child-Pugh Clase B) (n=8)</b>	<b>Insuficiencia Hepática Grave (Child-Pugh Clase C) (n=8)</b>
<b>Buprenorfina</b>			
$C_{m\acute{a}x}$	Aumento de 1,2 veces	Aumento de 1,1 veces	Aumento de 1,7 veces
$AUC_{last}$	Parecido al control	Aumento de 1,6 veces	Aumento de 2,8 veces
<b>Naloxona</b>			
$C_{m\acute{a}x}$	Parecido al control	Aumento de 2,7 veces	Aumento de 11, 3 veces
$AUC_{last}$	Aumento de 0,2 veces	Aumento de 3,2 veces	Aumento de 14 veces

En general, la exposición plasmática de buprenorfina aumentó aproximadamente 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave, mientras que la exposición plasmática de naloxona aumentó 14 veces con insuficiencia hepática grave.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Se ha investigado la asociación de buprenorfina y naloxona en estudios de toxicidad con dosis agudas y repetidas (hasta 90 días en las ratas) en animales. No se ha observado ningún aumento sinérgico de la toxicidad. Los efectos adversos se basaron en la actividad farmacológica conocida de las sustancias agonistas y/o antagonistas de los opioides.

La asociación (4:1) de clorhidrato de buprenorfina y clorhidrato de naloxona no fue mutagénica en un análisis de mutación bacteriana (prueba de Ames), y no fue clastógena en un análisis citogenético *in vitro* en los linfocitos humanos ni en una prueba intravenosa de micronúcleos en la rata.

Estudios de reproducción por administración oral de buprenorfina:naloxona (cociente 1:1) indicó que se produjo embrioletalidad en las ratas en presencia de toxicidad materna a todas las dosis. La dosis más baja estudiada representó múltiplos de exposición de 1x en el caso de buprenorfina y de 5x en el caso de naloxona, a la máxima dosis terapéutica en los seres humanos, calculada a partir de  $\text{mg}/\text{m}^2$ . No se observó un desarrollo de la toxicidad a dosis tóxicas para la madre en conejos. Además, no se ha observado ninguna teratogenia ni en ratas ni en conejos. No se ha realizado ningún estudio peri-posnatal con buprenorfina/naloxona; sin embargo, la administración por vía oral de buprenorfina a las madres, a dosis altas durante la gestación y la lactancia, produjo un parto difícil (posible a consecuencia del efecto sedante de buprenorfina), una mortalidad neonatal elevada y un ligero retraso del desarrollo de algunas funciones neurológicas (reflejo superficial de enderezamiento y respuesta de sobresalto) en las ratas neonatales.

La administración de buprenorfina/naloxona en la dieta de la rata, a niveles de dosis de 500 ppm o superiores, produjo una disminución de la fertilidad, demostrada por una reducción de las tasas de concepción de las hembras. Una dosis de 100 ppm en la dieta (exposición estimada de aproximadamente 2,4x en el caso de buprenorfina a una dosis para los seres humanos de 24 mg de buprenorfina/naloxona basada en el AUC, las concentraciones plasmáticas de naloxona fueron inferiores al límite de detección en las ratas) no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad en las hembras.

Se realizó un estudio de carcinogenia con la asociación de buprenorfina y naloxona en las ratas, a dosis de 7  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ , 30  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  y 120  $\text{mg}/\text{kg}$  al día, con múltiplos de exposición estimados de 3 veces a 75 veces, basados en una dosis sublingual diaria en seres humanos de 16 mg, calculada a partir de  $\text{mg}/\text{m}^2$ . En todos los grupos de dosificación se observaron aumentos estadísticamente significativos de la incidencia de adenomas benignos de células intersticiales (de Leydig) del testículo.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Manitol  
Almidón de maíz  
Povidona  
Ácido cítrico anhidro  
Citrato de sodio  
Estearato de magnesio  
Acesulfamo de potasio  
Sabor a limón  
Sabor a lima

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

36 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.



## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de OPA/Al/PVC/Al.  
7, 14 y 28 comprimidos sublinguales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Avda. de Burgos, 16-D  
28036 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales EFG: 84.793  
Buprenorfina/Naloxona Aurovitas 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales EFG: 84.792

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Febrero 2020

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Octubre 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)