

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Buprenorfina/Naloxona Zentiva 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 dihidratado).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido sublingual contiene 39,90 mg de lactosa (como monohidrato).

#### Buprenorfina/Naloxona Zentiva 8 mg/2 mg comprimidos sublinguales EFG

Cada comprimido sublingual contiene 8 mg de buprenorfina (como clorhidrato) y 2 mg de naloxona (como clorhidrato dihidratado).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido sublingual contiene 159,60 mg de lactosa (como monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual.

#### Buprenorfina/Naloxona Zentiva 2 mg/0,5 mg

Comprimidos de color blanco a blaquencino, redondos y biconvexos, con una ranura en una de las caras y un diámetro de aproximadamente 6,5 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

#### Buprenorfina/Naloxona Zentiva 8 mg/2 mg

Comprimidos de color blanco a blaquencino, redondos y biconvexos, con una ranura en una de las caras y un diámetro de aproximadamente 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 impedir el uso indebido por vía intravenosa. El tratamiento 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.

#### *Precauções 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 de 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. La 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 uno a dos comprimidos sublinguales de Buprenorfina/Naloxona Zentiva 2 mg/0,5 mg. Pueden administrarse de uno a dos comprimidos sublinguales adicionales de Buprenorfina/Naloxona Zentiva 2 mg/0,5 mg en el primer día, en función de los requerimientos concretos del paciente. 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.

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

Después de la inducción del tratamiento en el primer día, se debe estabilizar al paciente a una dosis de mantenimiento durante los siguientes días, mediante un ajuste progresivo de la dosis según el efecto clínico del paciente. El ajuste de la dosis, en pasos de 2 a 8 mg de buprenorfina, está guiado por la reevaluación del estado clínico y psicológico del paciente y no debe superar una única dosis máxima diaria de 24 mg de buprenorfina.

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

Después de haber conseguido una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración puede reducirse cada dos días, al doble de la dosis diaria ajustada individualmente. Por ejemplo, a un paciente estabilizado para recibir una dosis diaria de 8 mg de buprenorfina se le pueden dar 16 mg de buprenorfina en días alternos, sin ninguna dosis en los días intermedios. En algunos pacientes, después de conseguir una estabilización satisfactoria, la frecuencia de administración puede reducirse a tres veces por semana (por ejemplo, lunes, miércoles y viernes). La dosis del lunes y el miércoles deberá ser el doble de la dosis diaria ajustada individualmente, y la dosis del viernes deberá 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 de buprenorfina. Esta pauta puede no ser adecuada para los pacientes que requieren una dosis diaria ajustada > 8 mg/día de buprenorfina.

##### *Retirada del tratamiento*

Después de alcanzar una estabilización satisfactoria, si el paciente está de acuerdo, la administración

puede reducirse gradualmente hasta una dosis más baja de mantenimiento; en algunos casos favorables, el tratamiento puede suspenderse. La disponibilidad de dosis de 2 mg/0,5 mg y 8 mg/2 mg permite un ajuste descendente de la administración. Para los pacientes que pueden requerir una dosis más baja, pueden utilizarse 0,4 mg de buprenorfina. Debido a la posibilidad de recaídas, se debe vigilar a los pacientes después de la retirada médica del tratamiento.

### 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*

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda efectuar pruebas iniciales de función hepática y comprobar 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 existente tienen riesgo de aceleración de la lesión hepática. Se recomienda la vigilancia periódica de la función hepática (ver sección 4.4).

Ambos principios activos de Buprenorfina/Naloxona Zentiva, buprenorfina y naloxona, se metabolizan ampliamente en el hígado, y se han encontrado niveles plasmáticos mayores, tanto de buprenorfina como de naloxona, en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas del síndrome repentino de abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causados por el aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina.

Como las características farmacocinéticas de buprenorfina/naloxona pueden alterarse en los pacientes con deterioro hepático, se recomiendan dosis iniciales más bajas y un ajuste más cuidadoso de la dosis en los pacientes con un deterioro hepático de leve a moderado. La asociación de buprenorfina y naloxona está contraindicada en los pacientes con una insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere la modificación de la dosis de buprenorfina/naloxona en los pacientes con deterioro renal. Se recomienda precaución al administrar el fármaco a los 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

Buprenorfina/Naloxona Zentiva es para uso oral.

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 completamente. Los pacientes no deben ingerir ni consumir alimentos o bebidas hasta que el comprimido se haya disuelto en su totalidad. La dosis está formada por varios comprimidos de Buprenorfina/Naloxona Zentiva de diferente dosificación, que se pueden tomar a la vez o en dos porciones fraccionadas; la segunda porción debe tomarse directamente después de que la primera porción se haya disuelto.

### **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

##### Uso indebido, abuso y uso ilícito

Se puede hacer un uso indebido o un abuso de la buprenorfina de manera parecida a otros opioides, legales o ilícitos. Algunos riesgos del uso indebido 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 uso indebido de la buprenorfina por alguien que no sea el paciente al que está dirigido el tratamiento supone un riesgo adicional de que los nuevos drogodependientes usen la buprenorfina como droga principal de abuso, y puede ocurrir si el paciente distribuye directamente el medicamento para su uso ilícito o si el medicamento no se protege del robo.

El tratamiento subóptimo con buprenorfina/naloxona puede incitar al uso indebido del medicamento por el paciente, lo que puede llevar a 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 benzodiacepinas.

Para reducir al mínimo el riesgo de uso indebido, abuso y uso ilícito, los médicos deben tomar las precauciones adecuadas al prescribir y dispensar buprenorfina, como por ejemplo 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 Buprenorfina/Naloxona Zentiva tiene la finalidad de disuadir del uso indebido y abuso de la buprenorfina. Se espera que el uso indebido de Buprenorfina/Naloxona Zentiva por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de la buprenorfina sola, ya que la naloxona en Buprenorfina/Naloxona Zentiva puede precipitar la abstinencia en las personas dependientes de la heroína, la metadona u otros agonistas de los opioides.

##### Riesgo por el uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados:

El uso concomitante de Buprenorfina/Naloxona Zentiva 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 Buprenorfina/Naloxona Zentiva concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

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

El riesgo de depresión respiratoria también existe cuando no se utiliza la buprenorfina según la información de prescripción. 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 los tranquilizantes, sedantes o hipnóticos) (ver sección 4.5).

#### Dependencia

La 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 la 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 contributoria. 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 la 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 la buprenorfina y la naloxona. Debido a que tanto la buprenorfina como la naloxona se metabolizan ampliamente en el hígado, se encontraron niveles plasmáticos elevados, tanto de buprenorfina como de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave tras la administración de una dosis única. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas del síndrome repentino de abstinencia de opioides, toxicidad o sobredosis causados por el aumento de los niveles de naloxona y/o buprenorfina. Los comprimidos sublinguales de Buprenorfina/Naloxona Zentiva se deben 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).

#### 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 vigilar más atentamente a los pacientes de este grupo de edad durante el tratamiento.

#### Inhibidores de la CYP3A

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).

#### Advertencias generales relativas a la administración de opioides

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 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 conciencia 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 intracoledocal 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 monoaminooxidasa (IMAO) podría producir una exageración de los efectos de los opioides.

Buprenorfina/Naloxona Zentiva contiene lactosa y sodio

#### 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.

#### Sodio

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

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

Buprenorfina/Naloxona Zentiva 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).

Buprenorfina/Naloxona Zentiva debe usarse con precaución cuando se coadministra con:

- 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). Se debe advertir a los pacientes de que es sumamente peligroso autoadministrarse benzodiacepinas no recetadas mientras se está tomando este producto, y también se les debe advertir de que usen las benzodiacepinas 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 benzodiacepinas, 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 la buprenorfina o cuando los niveles plasmáticos de la buprenorfina están decreciendo.
- 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<sub>máx</sub> 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 Zentiva, 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, carbamacepina, 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.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No existen datos adecuados relativos al uso de Buprenorfina/Naloxona Zentiva 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, la 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 la naloxona se excreta en la leche materna. La buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. En las ratas, se ha observado que la buprenorfina inhibe la lactancia. Por lo tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Buprenorfina/Naloxona Zentiva.

#### 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 pueda afectar a su capacidad para realizar tales actividades.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos pivotales, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas con mayor frecuencia fueron estreñimiento y síntomas relacionados con frecuencia con la abstinencia de drogas (es decir, insomnio, cefalea, náuseas, hiperhidrosis y dolor). Se consideraron graves algunas notificaciones de convulsiones, vómitos, diarrea y valores elevados en las pruebas de la función hepática.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 resume las reacciones adversas notificadas a partir de los ensayos clínicos pivotales, 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 postcomercialización 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 Hiperglucemias Hiperlipidemia Hipoglucemias	
<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 Hipertonia Parestesia Somnolencia	Amnesia Hipercinesia Convulsiones Trastorno del habla Tremores	Encefalopatía hepática Síncope
<i>Trastornos oculares</i>		Ambliopía Trastorno lacrimal	Conjuntivitis Miosis	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				Vértigo
<i>Trastornos cardíacos</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 o 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 (ver sección 4.6)
<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 uso indebido intravenoso del fármaco, se han notificado algunas experiencias adversas que se atribuyen al uso indebido y no al medicamento, e incluyen reacciones locales, en ocasiones sépticas (absceso, celulitis), y hepatitis aguda potencialmente grave, así como otras infecciones agudas 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 la 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: <https://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 cardíaco 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 la 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 la buprenorfina para determinar la duración del tratamiento y la vigilancia médica necesaria para corregir los efectos de una sobredosis. La naloxona puede eliminarse más rápidamente que la 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 continua. Si la infusión no es posible, se pueden requerir dosis repetidas de naloxona. Las dosis iniciales de naloxona pueden ser de hasta 2 mg y se pueden repetir cada 2-3 minutos hasta que se alcance una respuesta satisfactoria, pero no debiendo excederse una dosis inicial de 10 mg. La frecuencia de la infusión intravenosa continua 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 reducir al mínimo la necesidad de los pacientes adictos a las drogas. En 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  $\mu$  de los opioides. Cuando se administra por vía oral o

sublingual en las dosis habituales a pacientes que sufren abstinencia de los opioides, la 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 los opioides, la presencia de naloxona en Buprenorfina/Naloxona Zentiva produce unos marcados efectos antagonistas de los opioides y abstinencia de los opioides, mediante los cuales se disuade del abuso por vía intravenosa.

#### Eficacia clínica

Los datos de eficacia y seguridad de buprenorfina/naloxona derivan principalmente de un ensayo clínico de un año de duración, que comprende una comparación aleatorizada, con doble enmascaramiento, de cuatro semanas de duración, de la asociación de buprenorfina y naloxona, buprenorfina sola y placebo, y después, un estudio de seguridad de 48 semanas de la asociación buprenorfina/naloxona. En este estudio, a 326 heroinómanos se les asignó aleatoriamente el tratamiento con 16 mg/día de buprenorfina/naloxona, 16 mg de buprenorfina al día o placebo. En los pacientes aleatorizados a cualquiera de los tratamientos activos, la administración comenzó con 8 mg de buprenorfina en el primer día, y después 16 mg (dos de 8 mg) de buprenorfina en el segundo día. En el tercer día, a los pacientes aleatorizados para recibir buprenorfina/naloxona se les cambió el tratamiento al comprimido de la asociación. Se atendió diariamente a los pacientes en la clínica (de lunes a viernes) para las evaluaciones de la dosificación y la eficacia. Se proporcionaron dosis para que los pacientes se las llevaran 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 tres veces por semana que fueron negativas para los opioides no pertenecientes al estudio fue estadísticamente más alto tanto con la asociación de buprenorfina y naloxona en comparación con el placebo ( $p < 0,0001$ ), como con buprenorfina en comparación con el placebo ( $p < 0,0001$ ).

En un estudio con doble enmascaramiento, doble placebo y con grupos paralelos de comparación entre una solución etanólica de buprenorfina con un control activo agonista completo, se asignó aleatoriamente a 162 pacientes para recibir la solución sublingual etanólica 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 como 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. Hacia el tercer día, se ajustó la dosis de buprenorfina hasta una dosis de mantenimiento; las dosis de control activo se ajustaron más gradualmente. Basándose en la retención en el tratamiento y en el porcentaje de muestras de orina tres veces por semana, negativas para los opioides no pertenecientes al estudio, la buprenorfina fue más eficaz que la dosis baja del control, para mantener a los heroinómanos en tratamiento y reducir su consumo de opioides mientras estaban en tratamiento. La eficacia de 8 mg/día de buprenorfina fue parecida a la de una dosis de control activo moderado, pero no se demostró la equivalencia.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Buprenorfina

#### *Absorción*

La buprenorfina, cuando se toma por vía oral, sufre un metabolismo hepático 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.

Se alcanzaron concentraciones plasmáticas máximas 90 minutos después de la administración por vía sublingual. Los niveles plasmáticos de buprenorfina aumentaron con la dosis sublingual de buprenorfina/naloxona. Tanto la  $C_{\text{máx}}$  como el AUC de buprenorfina aumentaron al incrementar la dosis (dentro de los límites de 4 a 16 mg), aunque el aumento fue menor que el valor proporcional a la dosis.

#### **Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de la buprenorfina.**

Parámetro farmacocinético	Buprenorfina/Naloxona Zentiva 4 mg	Buprenorfina/Naloxona Zentiva 8 mg	Buprenorfina/Naloxona Zentiva 16 mg
C <sub>máx.</sub> 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)

#### Distribución

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

#### Biotransformación y eliminación

La buprenorfina es metabolizada por 14-N-desalquilación y glucuroconjugación de la molécula original y del metabolito desalquilado. Los datos clínicos confirman que la CYP3A4 es responsable de la N- desalquilación de la buprenorfina. La N-desalquilbuprenorfina es un agonista de los receptores  $\mu$  de los opioides con una actividad intrínseca débil.

La eliminación de la buprenorfina es bi- o tri-exponencial, y tiene una semivida media en el plasma de 32 horas.

La buprenorfina se elimina por las heces mediante excreción biliar de los metabolitos glucuroconjungados (70%), el resto se elimina por la orina.

#### Naloxona

##### Absorción y distribución

Después de la administración por vía intravenosa, naloxona se distribuye rápidamente (semivida de distribución de aproximadamente 4 minutos). Despues de la administración por vía oral, la naloxona es escasamente detectable en el plasma; después de la administración de buprenorfina/naloxona por vía sublingual, las concentraciones plasmáticas de naloxona son bajas y disminuyen rápidamente.

#### Biotransformación

El medicamento se metaboliza en el hígado, principalmente mediante conjugación glucurónida, y se excreta por la orina. La naloxona tiene una semivida media en el plasma de 1,2 horas.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

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

##### Insuficiencia renal

La eliminación renal desempeña una función relativamente pequeña (aprox. 30%) en la eliminación total de buprenorfina/naloxona. No se requiere ninguna modificación de la dosis basada en 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 postcomercialización, se evaluaron los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de buprenorfina y naloxona.

**La tabla 3** recoge los resultados de un ensayo clínico en el que se determinó la exposición tras la administración de una dosis única de buprenorfina/naloxona 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales en pacientes sanos y en pacientes con insuficiencia hepática.

**Efectos de la insuficiencia hepática sobre los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina y naloxona tras la administración de buprenorfina/naloxona (cambio con respecto a pacientes sanos)**

Parámetro PK	Insuficiencia Hepática Leve (Child-Pugh Clase A) (n=9)	Insuficiencia Hepática Moderada (Child-Pugh Clase B) (n=8)	Insuficiencia Hepática Grave (Child-Pugh Clase C) (n=8)
<b>Buprenorfina</b>			
C <sub>máx</sub>	Aumento de 1,2 veces	Aumento de 1,1 veces	Aumento de 1,7 veces
AUC <sub>last</sub>	Parecido al control	Aumento de 1,6 veces	Aumento de 2,8 veces
<b>Naloxona</b>			
C <sub>máx</sub>	Parecido al control	Aumento de 2,7 veces	Aumento de 11,3 veces
AUC <sub>last</sub>	Disminución 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 embriofetalidad 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 mg/m<sup>2</sup>. 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 periparto 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 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, 30 y 120 mg/kg al día, con múltiples de exposición estimados de 3 a 75 veces, basados en una dosis sublingual diaria en seres humanos de 16 mg, calculada a partir de mg/m<sup>2</sup>. 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 (K = 29,7)  
Ácido cítrico anhidro  
Citrato de sodio  
Esterato de magnesio  
Acesulfamo de potasio  
Sabor a limón (contiene: preparados aromatizantes, maltodextrina, Acacia (E414))  
Sabor a lima (contiene: preparados aromatizantes, maltodextrina, Acacia (E414))

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

2 años.

### 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 o blísteres de dosis unitarias.

Tamaño de los envases:

7, 14, 28, 49 o 56 comprimidos sublinguales.  
7x1, 14x1, 28x1, 49x1 o 56x1 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

Zentiva, K.S.  
U kabelovny 130,  
Praga 10 – Dolní Měcholupy,  
Cz -102 37, República Checa

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN****9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Febrero 2021

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

Octubre 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la {Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)} (<http://www.aemps.gob.es/>)