



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-015707-17-2

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-015707-17-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/1992.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 1993).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM), en la que informa que por tratarse de una especialidad medicinal que contiene BUPRENORFINA forma farmacéutica y concentración SISTEMA TERAPÉUTICO DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO (PARCHE TRANSDERMAL) BUPRENORFINA 5 mcg/hora - BUPRENORFINA 10 mcg/hora - BUPRENORFINA 20 mcg/hora cuya forma farmacéutica posee características innovadoras en cuanto al sistema de liberación del principio activo por unidad de tiempo, en comparación a los productos que se comercializan en Anexo I o en nuestro país, se ratifica el encuadre en el Artículo 5° del mencionado Decreto para el registro del producto referente.

Que asimismo informa que el principio activo BUPRENORFINA, como monodroga o en asociación, se encuentra presente en productos ya registrados en nuestro país y otros pertenecientes al Anexo I del Decreto 150/92, en formas farmacéuticas y concentraciones similares, los cuales son comercializados con un cociente riesgo beneficio aceptable.

Que la DERM continua informando que los motivos que fundamentan la aprobación son los siguientes: a) El INAME ha tomado la intervención de su competencia y ha emitido su informe de aceptación; b) A fojas 868-874 el laboratorio adjunta el "Estudio Piloto de Farmacocinética comparativa con formulaciones transdermales de buprenorfina en voluntarios sanos"; c) A fojas 1279 adjunta la Toma de conocimiento de la Comisión de Ensayo Clínicos del protocolo presentado y con fecha 20/10/2020 el Servicio de Bioequivalencia interviene aceptando los estudios clínicos presentados.; d) A fs 1318-1320 consta el IF-2021-33918487-APN-DERM#ANMAT donde consta el informe de Farmacovigilancia que dictamina que este registro no requiere la aprobación del Plan de Gestión de Riesgo; e) Los antecedentes bibliográficos de BUPRENORFINA han dado origen a las consideraciones de seguridad que se encuentran en los textos de los prospectos aceptados.

Que asimismo la DERM informa que la especialidad medicinal está indicada en el tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento con opioides a largo plazo y cuando las opciones de alternativas al tratamiento sean inadecuadas.

Que por lo expuesto la DERM considera que el expediente se considera aceptable en concordancia con los requerimientos de la Disposición ANMAT N° 1128/95.

Que finalmente la DERM considera aceptable la aprobación como especialidad medicinal del producto BUPRENORFINA MONTE VERDE / BUPRENORFINA 5 mcg/hora - BUPRENORFINA 10 mcg/hora - BUPRENORFINA 20 mcg/hora, forma farmacéutica SISTEMA TERAPÉUTICO DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO (PARCHE TRANSDERMAL) y CONDICION DE VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTRÓPICOS LISTA III), con los rótulos de fs 1359, 1360 y 1361 (primarios) y fs 1353-1354, 1355-1356 y 1357-1358 (secundarios), prospectos de fs 1321-1344 e información para pacientes de fs. 1345-1352 acordes presentados, ya que cumplimenta con los requisitos de seguridad y eficacia compatible con un artículo 5° del Decreto 150/92.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRACION NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BUPRENORFINA MONTE VERDE y nombre/s genérico/s BUPRENORFINA, la que será elaborada en la República Argentina según los datos identificatorios Característicos que figuran como Anexo de la presente Disposición.

ARTICULO 2°- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s que consta/n en IF-2022-24669210-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-24668553-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-24668652-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-24668446-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-24668224-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-24668135-APN-DERM#ANMAT; prospectos/s que consta/n en IF-2022-24668882-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente que consta/n en IF-2022-24668794-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los datos Identificatorios característicos autorizados en el Artículo 1° de la presente disposición.

ARTICULO 4°- En los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6°- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7°- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con los documentos autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MONTE VERDE S.A.

Legajo N° 7265.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 5.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 2.44 mg de BUPRENORFINA.

Forma/s farmacéutica/s: SISTEMA DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

BUPRENORFINA 2.44 mg.

Excipientes: POLIVINILPIRROLIDONA 3.05 mg, ACIDO LEVULINICO 3.05 mg, MIRISTATO DE ISOPROPILO 3.05 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO NEUTRO 18.89 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO OXIDRILICO 160 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: SOBRE PE-ALU-POLYINERT.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; desde: 15° C. hasta: 25° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA III).

Vía/s de administración: TRANSDÉRMICA.

Clasificación ATC: N02AE01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento con opioides a largo plazo y cuando las opciones de alternativas al tratamiento sean inadecuadas.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

a) Elaborador:

Razón social: AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Legajo N° 7235.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANCHEZ 2043/47 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

b) Laboratorio de control de calidad.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 S/N ESQ. CALLE 8 LOCALIDAD DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Nombre Comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 10.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 4.88 mg de BUPRENORFINA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

BUPRENORFINA 4.88 mg.

Excipientes: POLIVINILPIRROLIDONA 6.09 mg, ACIDO LEVULINICO 6.09 mg, MIRISTATO DE ISOPROPILO 6.09 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO NEUTRO 37.78 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO OXIDRILICO 240 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: SOBRE PE-ALU-POLYINERT.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; desde: 15° C. hasta: 25° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA III).

Vía/s de administración: TRANSDERMICA.

Clasificación ATC: N02AE01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento con opioides a largo plazo y cuando las opciones de alternativas al tratamiento sean inadecuadas.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

a) Elaborador:

Razón social: AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Legajo N° 7235.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANCHEZ 2043/47 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

b) Laboratorio de control de calidad.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 S/N ESQ. CALLE 8 LOCALIDAD DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Nombre Comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 20.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 9.75 mg de BUPRENORFINA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

BUPRENORFINA 9.75 mg.

Excipientes: POLIVINILPIRROLIDONA 12.18 mg, ACIDO LEVULINICO 12.18 mg, MIRISTATO DE ISOPROPILO 12.18 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO NEUTRO 75.57 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO OXIDRILICO 360 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: SOBRE PE-ALU-POLYINERT.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 1, 2, 4 Y 5 PARCHES.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; desde: 15° C. hasta: 25° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA III).

Vía/s de administración: TRANSDERMICA.

Clasificación ATC: N02AE01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento con opioides a largo plazo y cuando las opciones de alternativas al tratamiento sean inadecuadas.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

a) Elaborador:

Razón social: AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Legajo N° 7235.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANCHEZ 2043/47 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

b) Laboratorio de control de calidad.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NAC. N° 40 S/N ESQ. CALLE 8 LOCALIDAD DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Industria: AGENTINA.

Expediente N°: 1-0047-0000-015707-17-2

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.03.25 13:20:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.25 13:20:23 -03:00



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

BUPRENORFINA MONTE VERDE 5 – 10 – 20 **BUPRENORFINA 5mcg/hora, 10 mcg/hora y 20 mcg/hora** **Sistema Terapéutico de Liberación Transdérmico (Parche Transdermal)**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
(Psicotrópicos Lista III)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es BUPRENORFINA MONTE VERDE y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar BUPRENORFINA MONTE VERDE.
- 3- ¿Cómo utilizar BUPRENORFINA MONTE VERDE?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1-¿QUÉ ES BUPRENORFINA MONTE VERDE Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

BUPRENORFINA MONTE VERDE contiene buprenorfina, un analgésico opioide que se utiliza para el tratamiento dolor lo suficientemente intenso como para requerir un tratamiento diario, las 24 horas y a largo plazo con un opioide, cuando otros tratamientos para el dolor, como los analgésicos no opioides o los opioides de liberación inmediata no disminuyen su dolor lo suficientemente bien o no los puede tolerar.

La acción prolongada de los parches de buprenorfina conlleva el riesgo de sobredosis y muerte. Incluso si se toma la dosis correcta existe cierto riesgo de adicción a los opioides, abuso y mal uso, que puede conducir a la muerte.

BUPRENORFINA MONTE VERDE no debe utilizarse para tratar el dolor agudo (de corta duración).

2- ANTES DE USAR BUPRENORFINA MONTE VERDE

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



No use los parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE

- Si presenta asma severo, dificultad para respirar, u otros problemas pulmonares.
- Si presenta una obstrucción intestinal o tiene estrechamiento del estómago o los intestinos.
- Si presenta hipersensibilidad a buprenorfina o a cualquiera de los componentes de este producto.

Tenga especial cuidado:

Busque ayuda médica de emergencia si se aplica más parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE de los que debe (sobredosis). Cuando comience a usar los parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE por primera vez, cuando se cambie su dosis o si se aplica demasiados parches (sobredosis), pueden ocurrir problemas respiratorios graves o potencialmente mortales que pueden llevar a la muerte.

Usar BUPRENORFINA MONTE VERDE al mismo tiempo que toma otros medicamentos opioides, benzodiazepinas y alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (incluidas las drogas ilegales) puede causar somnolencia intensa, pérdida del conocimiento, problemas respiratorios, coma y muerte.

Nunca le dé a nadie más sus parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE

Guarde los parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE de forma segura, fuera de la vista y del alcance de los niños, y en un lugar no accesible para otras personas, incluyendo las personas que visitan el hogar.

Antes de iniciar el tratamiento con los parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE le debe informar a su médico si usted tiene o tuvo:

- Lesiones en la cabeza y/o convulsiones.
- Problemas hepáticos, renales o tiroideos.
- Dificultad para orinar.
- Problemas en el páncreas o la vesícula biliar.
- Trastornos del ritmo cardíaco (síndrome de QT largo).
- Problemas como abuso de drogas (ya sea recetadas o ilícitas), adicción al alcohol, o trastornos mentales.
- Fiebre.

Es muy importante que le informe a su médico:

- Si está embarazada o planea quedar embarazada. El uso prolongado de BUPRENORFINA MONTE VERDE durante el embarazo puede causar síntomas de abstinencia en el recién nacido que podrían ser potencialmente mortales si no son reconocidos y tratados.
- Si se encuentra en período de lactancia, ya que BUPRENORFINA MONTE VERDE pasa a la leche materna y puede dañar a su bebé.
- Si está tomando otros medicamentos (con o sin receta médica), vitaminas o suplementos a base de hierbas, ya que el uso de

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



BUPRENORFINA MONTE VERDE con otros medicamentos puede causar efectos secundarios graves.

Tenga en cuenta que:

Al utilizar BUPRENORFINA MONTE VERDE no debe:

- Tomar baños de agua caliente, tomar sol, usar bañeras de hidromasaje, saunas, almohadillas térmicas, mantas eléctricas, camas de agua caliente o lámparas de bronceado. Estos le pueden causar una sobredosis que puede conducir a la muerte.
- Conducir o manejar maquinaria pesada, hasta que sepa cómo le afecta BUPRENORFINA MONTE VERDE, ya que le puede dar sueño, mareos, o desvanecimiento.
- Beber alcohol o usar medicamentos recetados o de venta libre que contengan alcohol. El uso de productos que contengan alcohol durante el tratamiento con BUPRENORFINA MONTE VERDE puede causarle una sobredosis y provocarle la muerte.

No debe cambiar su dosis. Aplique los parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE exactamente como le indique su médico. Vea las instrucciones de uso detalladas para obtener información acerca de cómo aplicar el parche de BUPRENORFINA MONTE VERDE.

No debe aplicar el parche de BUPRENORFINA MONTE VERDE si la bolsa protectora está rota o el parche está cortado, dañado o modificado de alguna manera.

No debe aplicar más de 1 parche al mismo tiempo, a menos que su médico se lo indique.

El parche de BUPRENORFINA MONTE VERDE debe ser usado de forma continua durante 7 días.

Llame a su médico si la dosis que está utilizando no controla su dolor.

No debe dejar de usar BUPRENORFINA MONTE VERDE sin consultar a su médico.

3- ¿CÓMO UTILIZAR BUPRENORFINA MONTE VERDE?

Asegúrese de leer, entender y seguir estas instrucciones de uso antes de utilizar BUPRENORFINA MONTE VERDE. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene alguna pregunta.

Antes de aplicar BUPRENORFINA MONTE VERDE:

- No use jabón, alcohol, lociones, aceites u otros productos para eliminar

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

el adhesivo sobrante de un parche, porque esto puede causar que se absorba mayor cantidad de buprenorfina a través de la piel.

- Cada parche está envuelto en una bolsa de protección. No extraiga el parche de la bolsa hasta que esté listo para usarlo.
- No use el parche si la bolsa protectora está rota o el parche está cortado, dañado o modificado de alguna manera.
- Los parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE están disponibles en diferentes concentraciones y tamaños. Asegúrese de que tiene el parche indicado para usted.

¿Dónde se aplica BUPRENORFINA MONTE VERDE?:

Los parches de BUPRENORFINA MONTE VERDE deben aplicarse en la parte exterior y superior del brazo, en la parte superior del pecho, en la parte superior de la espalda, o en el lateral debajo de la axila (Ver Figura A). Estos 4 sitios (presentes a ambos lados del cuerpo) proporcionan 8 posibles sitios de aplicación de BUPRENORFINA MONTE VERDE.

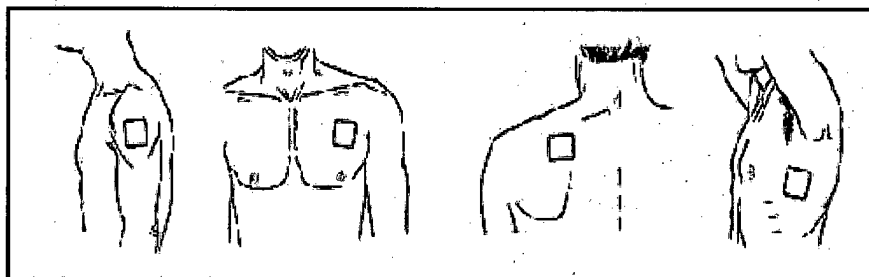


Figura A

No aplique más de 1 parche al mismo tiempo, a menos que su médico se lo indique.

Si su médico le indicó que lo haga, debe aplicar los 2 parches en el mismo sitio uno al lado del otro (ver figura B). Siempre debe aplicar y quitar los dos parches juntos, al mismo tiempo.

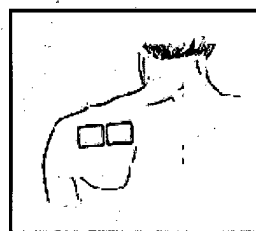


Figura B

Debe cambiar la zona de la piel donde se aplica BUPRENORFINA MONTE VERDE cada semana, asegurándose de que pasen por lo menos 3 semanas (21 días) antes de volver a utilizar el mismo sitio de la piel.

Aplicar BUPRENORFINA MONTE VERDE en un sitio de piel sin pelo o casi sin pelo. Si fuera necesario, se puede cortar el pelo en esa zona de la piel (Ver Figura C). No se afeite, ya que la piel no debe ser irritada. Utilice sólo agua para limpiar el sitio de aplicación. No debe usar jabones, alcohol, aceites, lociones o dispositivos abrasivos. Dejar que la piel se seque antes de aplicar el parche.

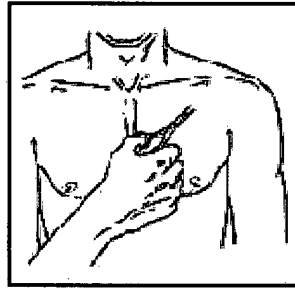


Figura C

En el sitio de aplicación, la piel debe estar libre de cortes e irritación (erupciones cutáneas, hinchazón, enrojecimiento, u otros problemas de la piel).

Cuando aplique BUPRENORFINA MONTE VERDE:

- Al aplicar un parche, anote la fecha y hora en que se lo aplica. Haga esto para recordar cuando debe ser eliminado el parche.
- Cambie el parche a la misma hora del día, una semana después de aplicarlo (exactamente 7 días).
- Después de retirar y desechar el parche, anote la fecha en que lo retiró y la concentración de buprenorfina de ese parche.

¿Cómo aplicar BUPRENORFINA MONTE VERDE?:

Si usted está usando un parche, no olvide quitarlo antes de aplicar uno nuevo.

Cada parche está envuelto en su propia bolsa de protección.

Si está utilizando dos parches, recuerde que debe aplicarlos en el mismo lugar uno al lado del otro.

Siempre aplique y quite los dos parches juntos al mismo tiempo.

Use las tijeras para cortar y abrir la bolsa de protección (ver figura D) y retirar el parche. No quite el parche de la bolsa hasta que esté listo para usarlo. No use parches que hayan sido cortados o dañados de alguna manera.

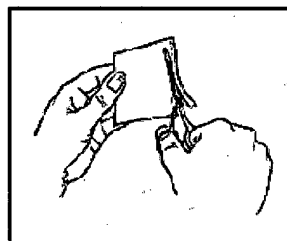


Figura D

El lado adhesivo de BUPRENORFINA MONTE VERDE está cubierto por una lámina protectora. Despegue cuidadosamente la mitad de la lámina. Intente no tocar la parte adhesiva del parche (ver figura E).

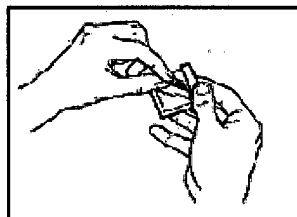


Figura E

Pegue el parche en el área de la piel que haya elegido y retire el resto de la lámina (ver figura F).

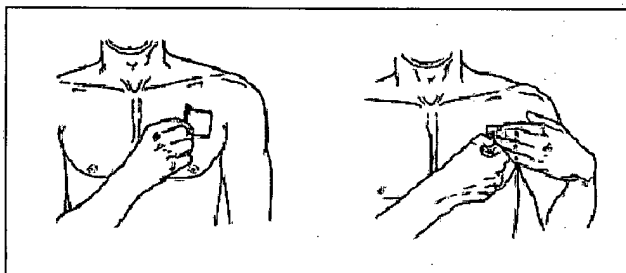


Figura F

Presione el parche contra su piel con la palma de su mano y cuente lentamente hasta 15 (ver figura G). Asegúrese que todo el parche transdérmico esté en contacto con su piel, especialmente los bordes. No frote el parche.

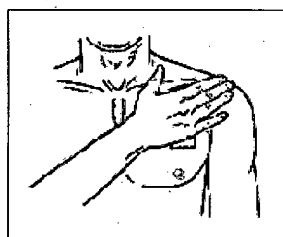


Figura G

Si se ha aplicado BUPRENORFINA MONTE VERDE correctamente, el riesgo de que se despegue es bajo. Usted puede ducharse, bañarse o nadar mientras lo lleva. Sin embargo, no exponga el parche transdérmico al calor extremo (ej.: sauna, lámparas infrarrojas, mantas eléctricas o bolsas de agua caliente).

Siempre lave sus manos después de aplicar o manipular un parche.

Si los bordes BUPRENORFINA MONTE VERDE comienzan a aflojarse:

- Aplique una cinta de primeros auxilios sólo en los bordes del parche.
- Si el parche continúa despegándose, puede cubrir el parche con apósitos adhesivos especiales.
- Nunca cubra un parche con cualquier otro vendaje o cinta.

En el caso improbable de que su parche transdérmico se cayera antes de que necesitara cambiarse, no utilice el mismo parche transdérmico de nuevo. Deséchelo y pegue un parche nuevo inmediatamente en un sitio de la piel diferente.

Asegúrese de informar a su médico lo que ha sucedido.

No reemplace el parche nuevo hasta 1 semana (7 días) después de que se lo colocó (o según las indicaciones de su médico).

Remoción de BUPRENORFINA MONTE VERDE:

Retire con cuidado el parche viejo.

Dóblelo por la mitad con el lado adhesivo hacia adentro.

Deséchelo con precaución, fuera de la vista y del alcance de los niños.

Si usa más BUPRENORFINA MONTE VERDE del que debe o lo ingiere accidentalmente:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE



CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Los posibles efectos secundarios de BUPRENORFINA MONTE VERDE son: Constipación, náuseas, somnolencia, vómitos, cansancio, dolor de cabeza, mareos, picazón, enrojecimiento o sarpullido donde se aplica el parche. Hable con su médico si usted tiene cualquiera de estos síntomas y fueran graves.

Busque atención médica de emergencia si usted tiene:

Dificultad para respirar, falta de aire, pulso acelerado, dolor en el pecho, hinchazón de la cara, lengua o garganta, somnolencia extrema, mareos al cambiar de posición, sensación de desmayo, agitación, temperatura corporal alta, dificultad para caminar, rigidez de los músculos o cambios mentales como confusión.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información, informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
PODERADA
M.N. 11552 C.M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Cada envase contiene:

El principio activo de BUPRENORFINA MONTE VERDE es buprenorfina.

Los demás componentes son:

Cada parche de BUPRENORFINA MONTE VERDE 5 contiene: adhesivo copolímero acrílico neutro, polivinilpirrolidona, ácido levulínico, miristato de isopropilo y adhesivo copolímero acrílico oxidrónico.

Cada parche de BUPRENORFINA MONTE VERDE 10 contiene: adhesivo copolímero acrílico neutro, polivinilpirrolidona, ácido levulínico, miristato de isopropilo y adhesivo copolímero acrílico oxidrónico.

Cada parche de BUPRENORFINA MONTE VERDE 20 contiene, adhesivo copolímero acrílico neutro, polivinilpirrolidona, ácido levulínico, miristato de isopropilo y adhesivo copolímero acrílico oxidrónico.

Presentación:

Envases conteniendo 1, 2, 4 y 5 parches en su respectivo sobre individual.

Los parches consisten en un sistema matricial cuadrado (BUPRENORFINA MONTE VERDE 5 y BUPRENORFINA MONTE VERDE 20) o rectangular (BUPRENORFINA MONTE VERDE 10) de color piel (beige), con las esquinas redondeadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Marina Lorena Manzur.

ELABORADO EN: Sanchez N° 2043 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AMARIN TECHNOLOGIES S.A.)

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: enero de 2021

Fecha de aprobación:/...../.....

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11502 - M.F. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-15707-17-2 Información para el paciente Buprenorfina Monte Verde

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.15 18:03:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 18:03:25 -03:00



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BUPRENORFINA MONTE VERDE 10

BUPRENORFINA 10 mcg/hora

Sistema Terapéutico de Liberación Transdérmico (Parche Transdermal)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
(Psicotrópicos Lista III)

Contenido: 1 parche.

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 10 libera 10 mcg/hora de Buprenorfina.

Este medicamento solo debe utilizarse bajo estricto control y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta. Para uso externo. No usar si el sobre está dañado. Conservar a temperatura no mayor a 25°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.

Certificado N°:

Laboratorio: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Marina Lorena Manzur.

Elaborado en Sanchez N° 2043 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AMARIN TECHNOLOGIES S.A.)

VENCIMIENTO:

LOTE:

Farm. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-15707-17-2 Rotulo primario Buprenorfina Monte Verde 10 mcg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.15 18:02:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 18:02:48 -03:00



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BUPRENORFINA MONTE VERDE 20

BUPRENORFINA 20 mcg/hora

Sistema Terapéutico de Liberación Transdérmico (Parche Transdermal)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
(Psicotrópicos Lista III)

Contenido: 1 parche.

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 20 libera 20 mcg/hora de Buprenorfina.

Este medicamento solo debe utilizarse bajo estricto control y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta. Para uso externo. No usar si el sobre está dañado. Conservar a temperatura no mayor a 25°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.

Certificado N°:

Laboratorio: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Marina Lorena Manzur.

Elaborado en Sanchez N° 2043 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AMARIN TECHNOLOGIES S.A.)

VENCIMIENTO:

LOTE:

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-15707-17-2 Rotulo primario Buprenorfina Monte Verde 20 mcg .

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.15 18:03:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 18:03:06 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO

BUPRENORFINA MONTE VERDE 5

BUPRENORFINA 5 mcg/hora

Sistema Terapéutico de Liberación Transdérmico (Parche Transdermal)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
(Psicotrópicos Lista III)

CONTENIDO: 1 parche.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 5 libera 5 mcg/hora y contiene Buprenorfina base 2,44 mg, adhesivo copolímero acrílico neutro 18,89 mg, polivinilpirrolidona 3,05 mg, ácido levulínico 3,05 mg, miristato de isopropilo 3,05 mg y adhesivo copolímero acrílico oxidrílico 160,00 mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Marina Lorena Manzur.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 44562 M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

ELABORADO EN: Sanchez N° 2043 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AMARIN TECHNOLOGIES S.A.)

1354

NOTA: mismo texto se utilizará para las presentaciones de 2, 4 y 5 parches.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-15707-17-2 Rotulo secundario Buprenorfina Monte Verde 5 mcg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.15 18:02:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 18:02:34 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO

BUPRENORFINA MONTE VERDE 10

BUPRENORFINA 10 mcg/hora

Sistema Terapéutico de Liberación Transdérmico (Parche Transdermal)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
(Psicotrópicos Lista III)

CONTENIDO: 1 parche.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 10 libera 10 mcg/hora y contiene Buprenorfina base 4,88 mg, adhesivo copolímero acrílico neutro 37,78 mg, polivinilpirrolidona 6,09 mg, ácido levulínico 6,09 mg, miristato de isopropilo 6,09 mg y adhesivo copolímero acrílico oxidrónico 240,00 mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Marina Lorena Manzur.



ELABORADO EN: Sanchez N° 2043 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AMARIN TECHNOLOGIES S.A.)

NOTA: mismo texto se utilizará para las presentaciones de 2, 4 y 5 parches.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11662 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-15707-17-2 Rotulo secundario Buprenorfina Monte Verde 10 mcg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.15 18:01:55 -03:00

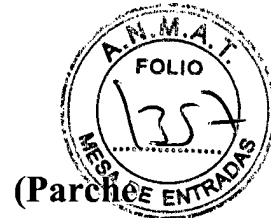
Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 18:01:55 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

BUPRENORFINA MONTE VERDE 20

BUPRENORFINA 20 mcg/hora

**Sistema Terapéutico de Liberación Transdérmico
(Parche Transdermal)**



Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
(Psicotrópicos Lista III)

CONTENIDO: 1 parche.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 20 libera 20 mcg/hora y contiene Buprenorfina base 9,75 mg, adhesivo copolímero acrílico neutro 75,57 mg, polivinilpirrolidona 12,18 mg, ácido levulínico 12,18 mg, miristato de isopropilo 12,18 mg y adhesivo copolímero acrílico oxidrílico 360,00 mg.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Marina Lorena Manzur.

ELABORADO EN: Sanchez N° 2043 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AMARIN TECHNOLOGIES S.A.)

NOTA: mismo texto se utilizará para las presentaciones de 2, 4 y 5 parches.

LORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 / M.P. 14128
MORTEL VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-15707-17-2 Rotulo secundario Buprenorfina Monte Verde 20 mcg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.15 18:01:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 18:01:41 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

BUPRENORFINA MONTE VERDE 5 – 10 – 20 BUPRENORFINA 5mcg/hora, 10 mcg/hora y 20 mcg/hora Sistema Terapéutico de Liberación Transdérmico (Parche Transdermal)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
(Psicotrópicos Lista III)

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 5 libera 5 mcg/hora y contiene Buprenorfina base 2,44 mg, adhesivo copolímero acrílico neutro 18,89 mg, polivinilpirrolidona 3,05 mg, ácido levulínico 3,05 mg, miristato de isopropilo 3,05 mg y adhesivo copolímero acrílico oxidrílico 160,00 mg.

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 10 libera 10 mcg/hora y contiene Buprenorfina base 4,88 mg, adhesivo copolímero acrílico neutro 37,78 mg, polivinilpirrolidona 6,09 mg, ácido levulínico 6,09 mg, miristato de isopropilo 6,09 mg y adhesivo copolímero acrílico oxidrílico 240,00 mg.

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 20 libera 20 mcg/hora y contiene Buprenorfina base 9,75 mg, adhesivo copolímero acrílico neutro 75,57 mg, polivinilpirrolidona 12,18 mg, ácido levulínico 12,18 mg, miristato de isopropilo 12,18 mg y adhesivo copolímero acrílico oxidrílico 360,00 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Analgésico. Opioide. Derivado de oripavina.

Clasificación ATC: N02AE01

INDICACIONES

Tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento con opioides a largo plazo y cuando las opciones de alternativas al tratamiento sean inadecuadas.

Limitaciones de uso

Debido a los riesgos de la adicción, el abuso y el mal uso de los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido al mayor riesgo de sobredosis y muerte con las formulaciones opioides de liberación prolongada, el uso de Buprenorfina Monte Verde se reserva para pacientes en los que las opciones de tratamiento alternativo (por ejemplo, analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) son ineficaces, no se toleran, o serían insuficientes para proporcionar un manejo apropiado del dolor.

Buprenorfina Monte Verde no está indicado como analgésico a demanda.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opioides mu. También es antagonista de los receptores opioides kappa, agonista de los receptores

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11582 M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



opioides delta, y agonista parcial de los receptores ORL-1 (nociceptina). Las contribuciones de estas acciones a su perfil analgésico no están claras.

Las principales acciones de valor terapéutico de la buprenorfina son la analgesia y sedación. Receptores opiáceos específicos del SNC y compuestos endógenos con actividad similar a la morfina se han identificado por todo el cerebro y la médula espinal y es probable que desempeñen un papel en la manifestación de los efectos analgésicos.

Farmacocinética

Absorción

Cada parche libera y proporciona buprenorfina durante 7 días. El estado de equilibrio durante la primera aplicación se alcanza el día 3.

Las concentraciones de buprenorfina en plasma después de la titulación no mostraron ningún cambio adicional en un período de 60 días de estudio.

Estudios de administración transdérmica, mostraron que la piel humana intacta es permeable a la buprenorfina. En estudios de farmacología clínica, el tiempo medio para que un parche de 10 mcg/hora alcance concentraciones cuantificables de buprenorfina (≥ 25 pg/ml) fue de aproximadamente 17 horas. La biodisponibilidad absoluta de buprenorfina, después de su aplicación durante 7 días, es de aproximadamente 15% en relación a la administración IV, para todas las dosis (5, 10 y 20 mcg/hora).

El período de descanso mínimo necesario para evitar la variabilidad de un mismo sitio en la absorción del fármaco es de 3 semanas (21 días).

Efectos del calor:

En un estudio con sujetos sanos, la aplicación de una compresa caliente directamente sobre el parche de 10 mcg/hora, causó un 26% - 55% de aumento en las concentraciones sanguíneas de buprenorfina. Las concentraciones volvieron a la normalidad dentro de las 5 horas posteriores al retiro del calor. Por este motivo, se debe instruir a los pacientes a no aplicar almohadillas de calor directamente sobre el parche durante su uso.

La fiebre puede aumentar la permeabilidad de la piel, dando lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de buprenorfina durante el tratamiento. Como resultado, los pacientes febriles tienen un mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas al uso de buprenorfina durante el tratamiento. Se debe controlar a los pacientes con enfermedad febril ante la aparición de efectos adversos y considerar un ajuste de la dosis.

Distribución:

La buprenorfina se une aproximadamente 96% a las proteínas plasmáticas, principalmente a alfa y beta-globulina. Estudios de buprenorfina por vía IV, han demostrado un gran volumen de distribución (aproximadamente 430 l), lo que implica una amplia distribución. Las concentraciones de buprenorfina en el LCR son aproximadamente el 15-25% de las concentraciones plasmáticas.

Metabolismo:

El metabolismo de la buprenorfina en la piel es insignificante.

La buprenorfina sufre principalmente N-desalquilación mediada por CYP3A4 convirtiéndose en norbuprenorfina y glucuronidación por isoenzimas-UGT (principalmente UGT1A1 y 2B7) a buprenorfina 3 β -O-glucuronido. Norbuprenorfina, el principal metabolito, también es glucuronizado

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



(principalmente UGT1A3) antes de la excreción. Norbuprenorfina es el único metabolito activo que se conoce de buprenorfina y es un depresor respiratorio en ratas, pero sólo a concentraciones al menos 50 veces mayores que las alcanzadas después de la aplicación a los seres humanos de un parche de 20 mcg/hora.

Eliminación:

Después de la administración IV, buprenorfina y sus metabolitos se excretan en la bilis y en la orina.

Después de la administración intramuscular de 2 mcg/kg dosis de buprenorfina, aproximadamente el 70% se excreta en las heces dentro de los 7 días. Aproximadamente el 27% se excreta en la orina.

Después de la aplicación transdérmica, buprenorfina se elimina por metabolismo hepático, con posterior excreción biliar y la excreción renal de los metabolitos solubles. Las concentraciones medias de buprenorfina disminuyen al 50% en un plazo de 10-24 horas, seguido de un descenso con una aparente vida media terminal de aproximadamente 26 horas. Dado que el metabolismo y la excreción de buprenorfina se producen principalmente a través de la eliminación hepática, las reducciones en el flujo sanguíneo hepático inducido por algunos anestésicos generales (por ejemplo, halotano) y otros fármacos pueden resultar en una disminución de la tasa de eliminación hepática de la droga, lo que lleva a un aumento de las concentraciones plasmáticas.

El aclaramiento total de buprenorfina es de aproximadamente 55 l/hora en los pacientes postoperatorios.

Poblaciones especiales:

Ancianos:

El perfil farmacocinético de buprenorfina es similar en sujetos adultos jóvenes y de edad avanzada sanos, aunque los sujetos de edad avanzada mostraron una tendencia hacia mayores concentraciones plasmáticas inmediatamente después de la eliminación buprenorfina.

Pediatría:

Buprenorfina no ha sido estudiada en niños y no se recomienda para uso pediátrico.

Género:

El perfil farmacocinético de buprenorfina es similar en ambos sexos.

Insuficiencia renal:

En un estudio donde se evaluó el efecto de la alteración de la función renal en la farmacocinética de buprenorfina después de un bolo IV y después de la administración en infusión IV continua, se determinó que las concentraciones de buprenorfina en plasma fueron similares en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal.

En un estudio del efecto de la hemodiálisis intermitente en las concentraciones plasmáticas de buprenorfina en pacientes con dolor crónico y con enfermedad renal en fase terminal que fueron tratados con parches transdérmicos con dosis de hasta 70 mcg/hora, no hubo diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas antes o después de la hemodiálisis.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Insuficiencia hepática:

En un estudio farmacocinético de buprenorfina en infusión intravenosa en pacientes con insuficiencia leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B), la exposición a buprenorfina y norbuprenorfina no aumentaron en los pacientes insuficiencia hepática leve y moderada.

Buprenorfina no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los parches de buprenorfina deben prescribirse únicamente por profesionales de la salud que tienen conocimiento en el uso de opioides potentes para el tratamiento del dolor crónico.

Las dosis de buprenorfina de 10 y 20 mcg/hora son para pacientes que hayan recibido tratamiento previo con opioides y en quienes se ha establecido tolerancia a un opioide de potencia comparable.

Se considera el tratamiento previo con opioides cuando han recibido, durante una semana o más, dosis diarias de hasta 80 mg/día de morfina oral o una dosis equianalgésica de otro opioide.

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos de tratamiento del paciente individual.

El régimen de dosificación inicial es individual para cada paciente. Se deben tener en cuenta: la severidad del dolor, la respuesta del paciente, la experiencia del tratamiento analgésico previo y factores de riesgo para la adicción, el abuso y el mal uso del paciente.

Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24-72 horas de iniciado el tratamiento con buprenorfina.

Los parches de buprenorfina son para uso transdérmico (sobre la piel intacta) solamente. Cada parche de buprenorfina está destinado a ser usado durante 7 días.

Se debe instruir a los pacientes a no utilizar el parche si el sello de la bolsa está roto o si el parche está cortado, dañado o modificado y que de ninguna manera debe cortar el parche de buprenorfina.

Se debe indicar a los pacientes que eviten exponer el parche de buprenorfina a fuentes de calor externas, agua caliente o luz solar directa por tiempo prolongado.

Inicio del tratamiento:

▪ Si el paciente inicia el tratamiento con un opioide

- Un parche de buprenorfina 5 mcg/hora.

▪ Si el paciente estaba recibiendo otro opioide y cambia a buprenorfina

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 / M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



- Se debe suspender el tratamiento previo con el otro opioide cuando se inicia la terapia con buprenorfina.
- Se debe tener en cuenta que existe la posibilidad de que la buprenorfina precipite la aparición de síntomas de retirada en estos pacientes.
- Si la dosis diaria total de opioides previa era **menor a 30 mg/día** de morfina oral o equivalente:
Iniciar el tratamiento con un parche de buprenorfina 5 mcg/hora en el siguiente intervalo de dosificación (véase la Tabla 1 más abajo, columna central).
- Si la dosis diaria total de opioides previa era **entre 30 y 80 mg/día** de morfina oral o equivalente:
Disminuir paulatinamente o mantener la dosis del opioide que está tomando durante 7 días, hasta lograr una dosis de 30 mg/día de morfina o equivalente antes de comenzar el tratamiento con buprenorfina. A continuación, iniciar el tratamiento con un parche de buprenorfina 10 mcg/hora en el siguiente intervalo de dosificación (véase la Tabla 1 a continuación, columna derecha). Si fuera necesario, los pacientes pueden utilizar analgésicos de acción corta hasta que se obtenga la eficacia analgésica con buprenorfina.
- Si la dosis diaria total de opioides previa era **mayor a 80 mg/día** de morfina oral o equivalente:
El parche de buprenorfina de 20 mcg/hora puede no proporcionar una analgesia adecuada para pacientes que requieren más de 80 mg/día de equivalentes de morfina oral. Considere el uso de un analgésico alternativo.

Tabla 1: Dosis inicial de Buprenorfina Monte Verde

Dosis diaria previa de analgésicos opioides (morfina oral o equivalente)	< 30 mg	30-80 mg
Dosis inicial recomendada de buprenorfina	5 mcg/hora	10 mcg/hora

▪ **Paso de metadona a buprenorfina**

- La vigilancia estricta es de particular importancia cuando se pasa de metadona a otros agonistas opioides.
- La relación entre la metadona y otros agonistas opioides puede variar ampliamente en función de la dosis de exposición previa. La metadona tiene una larga vida media y puede acumularse en el plasma.

Titulación y mantenimiento del tratamiento:

Se debe valorar individualmente la dosis de buprenorfina que proporciona una analgesia adecuada y minimiza las reacciones adversas.

Se debe reevaluar continuamente a los pacientes que reciben buprenorfina para evaluar el mantenimiento del control del dolor, la incidencia relativa de las reacciones adversas, y, también, para vigilar el desarrollo de adicción, abuso o uso indebido.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Es importante la comunicación frecuente entre el prescriptor, otros miembros del equipo de salud, el paciente y el cuidador/familiar durante los períodos de cambio de los analgésicos, incluyendo la valoración inicial.

Durante el tratamiento crónico, se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar la terapia con analgésicos opioides.

El intervalo mínimo de titulación de buprenorfina es de 72 horas, basado en el perfil farmacocinético y el tiempo en que alcanza los niveles del estado estacionario.

La dosis máxima de buprenorfina es 20 mcg/hora. La dosis de buprenorfina no debe exceder los 20 mcg/hora debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc.

Los pacientes que experimentan dolor progresivo pueden requerir el aumento de la dosis de buprenorfina, o pueden necesitar medicación de rescate como un analgésico de liberación inmediata, en una dosis adecuada. Si el nivel de dolor aumenta después de la estabilización de la dosis, se debe intentar identificar el origen antes de aumentar la dosis de buprenorfina.

Debido a que las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan dentro de las 72 horas, la dosis de buprenorfina puede ajustarse cada 3 días.

Los ajustes de la dosis se pueden hacer en incrementos de 5 o 10 mcg/hora mediante el uso de no más de dos parches. La dosis total de ambos parches no debe exceder 20 mcg/hora. Los pacientes deben ser instruidos para remover el parche en uso, y aplicar los dos nuevos parches al mismo tiempo, uno junto al otro en un sitio de aplicación diferente.

Si se observaran reacciones adversas inaceptables relacionadas con los opioides, las dosis posteriores se pueden reducir. La dosis se debe ajustar como para obtener un equilibrio adecuado entre el manejo del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

Reducción segura o discontinuación del tratamiento:

No suspenda abruptamente el tratamiento con buprenorfina en pacientes que puedan ser físicamente dependientes a los opioides. La suspensión rápida en pacientes que dependen físicamente de los analgésicos opioides ha provocado síntomas de abstinencia graves, dolor incontrolado y suicidio. La interrupción rápida también se ha asociado con intentos de encontrar otras fuentes de analgésicos opioides, que pueden confundirse con la búsqueda de drogas para el abuso. Los pacientes también pueden intentar tratar el dolor o los síntomas de abstinencia con opioides ilícitos, como heroína y otras sustancias.

Cuando se decide reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en un paciente dependiente a opioides que toma buprenorfina, hay una variedad de factores que deben considerarse, incluyendo la dosis que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento, el tipo de tratamiento, el dolor que se está tratando y los atributos físicos y psicológicos del paciente. Es importante garantizar la atención continua del paciente y acordar un programa de

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 / M.P. 14128
MONTEVERDE S.A.



reducción y un plan de seguimiento adecuados para que los objetivos y expectativas del paciente y del médico sean claros y realistas.

Cuando se suspendan los analgésicos opioides debido a la sospecha de un trastorno del uso, se debe evaluar y tratar al paciente, o derivarlo para una evaluación y tratamiento. El tratamiento debe incluir enfoques basados en la evidencia, como puede ser el tratamiento asistido con medicación. Los pacientes complejos con dolor comórbido y trastornos del uso pueden beneficiarse con la derivación a un especialista.

No existen programas estándar de reducción gradual de opioides que sean adecuados para todos los pacientes. La buena práctica clínica dicta un plan específico para el paciente para reducir gradualmente la dosis del opioide. Para los pacientes que usan buprenorfina y que son físicamente dependientes de los opioides, se debe iniciar la reducción gradual con un descenso lo suficientemente pequeño (por ejemplo, no más del 10% al 25% de la dosis diaria total) para evitar los síntomas de abstinencia y debe hacerse a intervalos de cada 2 a 4 semanas. Los pacientes que han estado tomando opioides durante períodos de tiempo más breves pueden tolerar una disminución más rápida.

Puede ser necesario proporcionar al paciente concentraciones de dosis más bajas para lograr una reducción gradual exitosa. Se debe reevaluar al paciente con frecuencia para controlar el dolor y los síntomas de abstinencia, en caso de que surjan. Los síntomas de abstinencia comunes incluyen inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. También pueden aparecer otros signos y síntomas, como irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria o la frecuencia cardíaca. Si surgen síntomas de abstinencia, puede ser necesario detener la disminución gradual durante un período de tiempo o aumentar la dosis del analgésico opioide a la dosis anterior y luego proceder con una disminución gradual más lenta. Además, se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier cambio de humor, aparición de pensamientos suicidas o uso de otras sustancias.

Cuando atienda a pacientes que toman analgésicos opioides, particularmente los que han sido tratados durante un período prolongado y/o con dosis altas para el dolor crónico, debe asegurarse de que exista un enfoque multidisciplinario para el manejo del dolor, incluyendo el apoyo para la salud mental (si fuera necesario), antes de iniciar una reducción gradual de los analgésicos opioides. Un enfoque multidisciplinario para el manejo del dolor puede optimizar el tratamiento del dolor crónico, así como ayudar a reducir con éxito el analgésico opioide.

Pacientes con insuficiencia hepática:

El uso de buprenorfina no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Como Buprenorfina Monte Verde solo se diseñó para la aplicación durante 7 días, se debe considerar el uso de un analgésico alternativo, que pueda permitir una mayor flexibilidad en la dosificación, en pacientes con insuficiencia hepática grave.

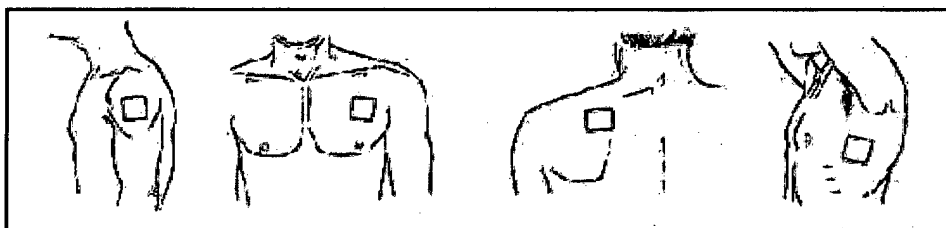
Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Administración de buprenorfina:

Se debe instruir a los pacientes para aplicar el parche inmediatamente después de la eliminación de la bolsa individualmente sellada y a no utilizar el parche de buprenorfina si el sello de la bolsa está roto o cortado, o si el parche está dañado o modificado de alguna manera.

Aplicar Buprenorfina Monte Verde en la parte superior y exterior del brazo, parte superior del pecho, parte superior de la espalda o debajo de la axila (ver Figura 1). Estos 4 sitios (cada uno presentes en ambos lados del cuerpo) proporcionan 8 posibles sitios de aplicación. Rotar los parches entre los 8 sitios de la piel descritos. Después de la remoción del parche, esperar un mínimo de 21 días antes de volver a aplicar sobre la misma zona de la piel.

Figura 1: Posibles sitios de aplicación de Buprenorfina Monte Verde



Aplicar el parche sobre un sitio de piel sin pelo o casi sin pelo. Si no hay ninguno disponible, el pelo debe ser cortado, no afeitado. No se debe aplicar el parche sobre la piel irritada. Si el sitio de aplicación debiera ser lavado, utilizar sólo agua. No usar jabones, alcohol, aceites, lociones o dispositivos abrasivos. Dejar que la piel se seque antes de aplicar el parche.

La exposición del parche de buprenorfina al agua, en situaciones como bañarse o ducharse, es aceptable.

Si se producen problemas con la adherencia del parche, los bordes pueden ser pegados con cinta de primeros auxilios. Si los problemas de falta de adherencia siguen, el parche se puede cubrir con apósitos adhesivos impermeables o semipermeables adecuados para 7 días de uso.

Si el parche se cayera durante el intervalo de dosificación de 7 días, se debe utilizar un nuevo parche, en un sitio diferente.

Al quitar el parche, se debe instruir a los pacientes para su correcta remoción. Si la cara adhesiva del parche, que contiene buprenorfina, entrara en contacto accidental con otros sitios de la piel, se debe lavar la zona con agua y no usar jabón, alcohol, u otros disolventes para eliminar el adhesivo, ya que pueden aumentar la absorción de la droga.

Instrucciones para la eliminación:

Los pacientes pueden desechar los parches usados, inmediatamente después de retirarlos, doblándolos por la mitad por el lado adhesivo de modo que queden pegadas ambas mitades entre sí y, a continuación, tirar el parche. Los parches que no fueran usados, deben ser removidos de sus sobres y descartados del mismo modo.



CONTRAINDICACIONES

- Depresión respiratoria significativa.
- Asma bronquial aguda o grave en un entorno no controlado o en ausencia de equipo de resucitación.
- Diagnóstico o sospecha de obstrucción gastrointestinal, incluyendo íleo paralítico.
- Hipersensibilidad (por ejemplo: anafilaxia) a la buprenorfina o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Adicción, abuso y mal uso

Buprenorfina Monte Verde contiene buprenorfina, una sustancia opiode, que expone a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y mal uso.

Debido a que los productos de liberación modificada, como los parches de Buprenorfina Monte Verde, liberan el opiode durante un período prolongado de tiempo, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte, debido a su mayor contenido de buprenorfina.

Aunque se desconoce el riesgo, la adicción puede aparecer tanto en pacientes a los que se les prescribió adecuadamente buprenorfina, como en los que obtienen la droga ilícitamente. La adicción puede aparecer tanto cuando el parche se utiliza a las dosis recomendadas, como cuando se usa mal o se abusa.

Antes de prescribir Buprenorfina Monte Verde, se debe evaluar el riesgo de cada paciente para desarrollar adicción, abusar o usar indebidamente un opiode. Además, se debe supervisar a todos los pacientes que reciben Buprenorfina Monte Verde para detectar el desarrollo de estos comportamientos. Los riesgos aumentan en pacientes con una historia personal o familiar de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a drogas o alcohol) o de enfermedad mental (por ejemplo: depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debe ser un obstáculo para el manejo correcto del dolor en un paciente determinado.

Los pacientes con mayor riesgo pueden recibir formulaciones opioides de liberación modificada como Buprenorfina Monte Verde, pero requieren un asesoramiento más detallado sobre los riesgos y el uso adecuado de los parches, junto con la supervisión intensiva para detectar signos de adicción, abuso o uso indebido.

El abuso o mal uso de Buprenorfina Monte Verde, como por ejemplo: colocarlo en la boca, masticarlo, tragarlo, o usarlo de un modo que no es el indicado puede causar asfixia, sobredosis y muerte.

Los agonistas opioides como buprenorfina, son buscados por los consumidores de drogas y personas con trastornos de adicción que pueden estar sujetas a desviación delictiva. Al momento de prescribir Buprenorfina Monte Verde, se deben tener en cuenta estos riesgos.

Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción de la droga en la menor dosis apropiada y el asesoramiento al paciente sobre la

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 17562 - M.F. 14128
MONTE VERDE S.A.



eliminación adecuada de los medicamentos sin usar.

Depresión respiratoria

Se han reportado casos de depresión respiratoria grave, potencialmente mortal, o mortal, asociados al uso de opioides, incluso cuando se utilizaron a las dosis recomendadas. La depresión respiratoria, si no es inmediatamente reconocida y tratada, puede conducir al paro respiratorio y muerte del paciente. El tratamiento de la depresión respiratoria puede incluir una estrecha observación, medidas de sostén y el uso de los antagonistas opiáceos, dependiendo de la situación clínica del paciente. El dióxido de carbono (CO₂) retenido por la depresión respiratoria inducida por opioides, puede exacerbar los efectos sedantes de los opioides.

Si bien la depresión respiratoria puede producirse en cualquier momento del tratamiento con buprenorfina, el riesgo es mayor durante el inicio o después de un aumento de la dosis. Al iniciar el tratamiento con buprenorfina especialmente durante las primeras 24-72 horas y después de cada aumento de dosis, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar signos o síntomas de depresión respiratoria.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, son esenciales una dosificación adecuada y la titulación de buprenorfina. Cuando el paciente estuvo previamente medicado con un opioide, una sobreestimación de cuánto Buprenorfina Monte Verde debe recibir, puede dar lugar a una sobredosis fatal con la primera dosis.

La exposición accidental a Buprenorfina Monte Verde, especialmente en los niños, puede causar depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis de buprenorfina.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluyendo la apnea del sueño central (CSA) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de una manera dependiente de la dosis. En los pacientes que presentan CSA, se debe considerar disminuir la dosis de opioides utilizando las mejores prácticas para su reducción gradual.

Síndrome neonatal de abstinencia a opiáceos

El uso prolongado de Buprenorfina Monte Verde durante el embarazo puede dar lugar a signos y síntomas de abstinencia en el recién nacido. El síndrome neonatal de abstinencia a opiáceos, a diferencia de síndrome de abstinencia a opiáceos en adultos, puede ser mortal si no se reconoce y se trata, y requiere un manejo de acuerdo con los protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Se debe observar a los recién nacidos para detectar signos de síndrome de abstinencia de opioides neonatales y tratarlo en consecuencia. Se debe aconsejar a las mujeres embarazadas que usan opioides durante un período prolongado sobre el riesgo de síndrome neonatal de abstinencia de opioides y asegurarse de que se disponga del tratamiento adecuado.

Riesgos del uso concomitante con benzodiazepinas u otros depresores del SNC

Se puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte por el uso concomitante de buprenorfina con benzodiazepinas u otros

Fátm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



depresores del SNC (por ejemplo, sedantes/hipnóticos no benzodiazepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides, alcohol). Debido a estos riesgos, solo se debe prescribir concomitante estos medicamentos en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Los estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el fármaco en comparación con el uso de analgésicos opioides solos. Debido a propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros fármacos depresores del SNC con analgésicos opioides.

Si se toma la decisión de prescribir una benzodiazepina u otro depresor del SNC concomitantemente con un analgésico opioide, se deben indicar las dosis efectivas más bajas y la duración mínima del uso concomitante. En pacientes que ya reciben un analgésico opioide, se debe prescribir una dosis inicial más baja de benzodiazepina u otro depresor del SNC que la indicada en ausencia de un opioide, y ajustar la dosis según la respuesta clínica. Si se inicia el tratamiento con un analgésico opioide en un paciente que ya toma una benzodiazepina u otro depresor del SNC, se debe prescribir una dosis inicial más baja del analgésico opioide y ajustar la dosis según la respuesta clínica. Se debe seguir de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Se debe informar tanto a los pacientes como a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se usan los parches de buprenorfina con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilegales). Aconseje a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria pesada hasta que se hayan determinado los efectos del uso concomitante de benzodiazepinas u otros depresores del SNC. Se debe examinar a los pacientes para detectar el riesgo de trastornos por uso de sustancias, incluyendo el abuso y el uso indebido de opioides, y advertirles del riesgo de sobredosis y muerte asociados con el uso adicional de depresores del SNC, incluyendo el alcohol y las drogas ilegales.

Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados

Está contraindicado el uso de buprenorfina en pacientes con asma bronquial aguda o grave en un entorno no controlado o en ausencia de equipo de reanimación.

Los pacientes tratados con buprenorfina con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y aquellos con una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente tienen un mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio, incluyendo apnea, incluso en las dosis recomendadas.

Es más probable que ocurra depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados porque pueden tener una farmacocinética alterada o un aclaramiento alterado en comparación con pacientes más jóvenes y sanos.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Se debe monitorear de cerca a estos pacientes, particularmente cuando se inicia y titula el tratamiento con buprenorfina y cuando se administra concomitantemente con otros medicamentos que deprimen la respiración. Alternativamente, se debe considerar el uso de analgésicos no opioides en estos pacientes.

Insuficiencia suprarrenal

Se han informado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, más a menudo después de más de un mes de uso. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas y signos inespecíficos que incluyen náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha de insuficiencia suprarrenal, se debe confirmar el diagnóstico con estudios complementarios lo antes posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, se debe tratar a los pacientes con dosis de reemplazo de corticosteroides. Se debe ir retirando el opioide para permitir que la función suprarrenal se recupere y continuar el tratamiento con corticosteroides hasta que se recupere la función suprarrenal. Se pueden probar otros opioides ya que algunos casos informaron el uso de un opioide diferente sin recurrencia de insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opioide en particular con mayor probabilidad de estar asociado con insuficiencia suprarrenal.

Prolongación del intervalo QTc

En un estudio sobre los efectos de buprenorfina sobre el intervalo QTc en sujetos sanos, se observó una prolongación del intervalo QTc clínicamente significativa con dosis de 40 mcg/hora (dos parches de 20 mcg/hora).

Se debe tener en cuenta estas observaciones cuando se prescriba Buprenorfina Monte Verde a pacientes con hipopotasemia o enfermedad cardíaca clínicamente inestable, incluyendo: fibrilación auricular inestable, bradicardia sintomática, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o isquemia miocárdica activa. Se debe evitar el uso de Buprenorfina Monte Verde en pacientes con antecedentes de síndrome de QT largo o con un miembro de la familia inmediata con esta condición, o en personas que toman antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo: quinidina, procainamida, disopiramida) o antiarrítmicos de clase III (por ejemplo: sotalol, amiodarona, dofetilida) u otra medicación con capacidad de prolongar el intervalo QTc.

Hipotensión grave

Buprenorfina puede causar hipotensión severa incluyendo hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un mayor riesgo en pacientes cuya capacidad para mantener la presión arterial ya ha sido comprometida por un volumen de sangre reducido o la administración concomitante de ciertos fármacos depresores del SNC (por ejemplo: fenotiazinas o anestésicos generales). Estos pacientes deben controlarse para detectar signos de hipotensión después de iniciar o ajustar la dosis de buprenorfina. En pacientes con shock circulatorio, buprenorfina puede causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Se debe evitar el uso de buprenorfina en pacientes con shock circulatorio.

Riesgos de uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 1128
MONTE VERDE S.A.



tumores cerebrales, lesiones en la cabeza o deterioro de la conciencia

En los pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, con presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales) buprenorfina puede reducir el estímulo respiratorio y, la retención de CO₂ resultante, puede aumentar aún más la presión intracraneal. Se debe controlar a estos pacientes para detectar signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente al iniciar la terapia con buprenorfina.

Los opioides también pueden enmascarar la evolución clínica en un paciente con una lesión en la cabeza. Se debe evitar el uso de buprenorfina en pacientes con alteración de la conciencia y coma.

Hepatotoxicidad

En individuos que recibieron la buprenorfina sublingual para el tratamiento de la dependencia de opiáceos, se han reportado casos de hepatitis citolítica y de hepatitis con ictericia, tanto en ensayos clínicos como en los informes de eventos adversos post-comercialización. El espectro de anomalías varía desde elevación transitoria asintomática de las transaminasas hepáticas a reportes de casos de insuficiencia hepática, necrosis hepática, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática. En muchos casos, la presencia de anomalías preexistentes de enzimas hepáticas, la infección por el virus de la hepatitis B o C, el uso concomitante de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos y el abuso de drogas inyectables, pudieron haber jugado un papel causal o contributivo. En los pacientes con mayor riesgo de hepatotoxicidad (por ejemplo, con antecedentes de consumo excesivo de alcohol, abuso de drogas intravenosas o enfermedad hepática), se deben hacer dosajes de los niveles basales de enzimas hepáticas y supervisar periódicamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Reacciones cutáneas en el sitio de aplicación

En casos raros, se han producido graves reacciones cutáneas en el sitio de aplicación con signos de inflamación marcada como "quemadura", "supuración" y "vesículas". El tiempo de inicio varía, desde días hasta meses después del comienzo del tratamiento con buprenorfina. Se debe instruir a los pacientes para que comuniquen rápidamente el desarrollo de reacciones graves en el lugar de aplicación y suspender el tratamiento.

Reacciones alérgicas/anafilácticas

Se han reportado casos de hipersensibilidad aguda y crónica a la buprenorfina, tanto en ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización. Los signos y síntomas más comunes incluyen: erupciones cutáneas, urticaria y prurito. Se han reportado casos de broncoespasmo, edema angioneurótico y shock anafiláctico. Una historia previa de hipersensibilidad a buprenorfina es una contraindicación para el uso de Buprenorfina Monte Verde.

Abstinencia

No suspenda bruscamente buprenorfina en un paciente que dependa físicamente de los opioides. Al suspender buprenorfina en un paciente físicamente dependiente, se debe reducir la dosis gradualmente. La disminución rápida de la dosis de buprenorfina en un paciente que depende físicamente de los opioides puede provocar un síndrome de abstinencia y la reaparición del dolor.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Además, el uso de buprenorfina, que es un analgésico opioide agonista parcial, en pacientes que están recibiendo un analgésico opioide agonista completo puede reducir el efecto analgésico y/o precipitar los síntomas de abstinencia. Evite el uso concomitante de buprenorfina con un analgésico opioide agonista completo.

Riesgo de uso con la aplicación de calor externo

Se debe aconsejar a los pacientes y sus cuidadores para evitar exponer el sitio de aplicación de Buprenorfina Monte Verde y sus alrededores, a fuentes de calor externas, tales como almohadillas de calor o mantas eléctricas, lámparas de calor o de bronceado, saunas, jacuzzis y camas de agua caliente mientras que usa el sistema, debido a que puede ocurrir un aumento en la absorción de la buprenorfina. Se debe aconsejar a los pacientes a no exponer el lugar de aplicación de Buprenorfina Monte Verde y el área que lo rodea, al agua caliente o a la luz solar directa, por tiempo prolongado.

Existe una posibilidad de que los aumentos de liberación de buprenorfina dependientes de la temperatura resulten en una posible sobredosis y, en casos extremos, provoquen la muerte.

Riesgo de uso en pacientes con fiebre

Se debe controlar a los pacientes que usan Buprenorfina Monte Verde ante la posibilidad de que desarrollen fiebre, o aumento de la temperatura corporal debida a esfuerzo extenuante, para evitar la aparición de efectos secundarios, y ajustar las dosis de buprenorfina si aparecen signos de depresión respiratoria o del sistema nervioso central.

Riesgo de uso en pacientes con condiciones gastrointestinales

Los parches de buprenorfina están contraindicados en pacientes con obstrucción gastrointestinal incluyendo íleo parálítico.

Buprenorfina puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Los opioides pueden causar incrementos en la amilasa sérica. Se debe controlar a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda, por empeoramiento de los síntomas.

Aumento del riesgo de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

Buprenorfina puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y puede aumentar el riesgo de convulsiones en otras situaciones clínicas asociadas con convulsiones. Se debe controlar a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para controlar el posible empeoramiento de las convulsiones durante el tratamiento con buprenorfina.

Uso en el tratamiento de la adicción

No se ha estudiado la utilización de buprenorfina en parches y no está aprobada para su uso en el tratamiento de los trastornos adictivos.

PRECAUCIONES

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de buprenorfina en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Uso geriátrico

En los estudios clínicos, la farmacocinética en pacientes > 65 años fue similar a la de los pacientes más jóvenes. Las frecuencias de reacciones adversas también fueron similares, excepto para la constipación y la retención urinaria, que fueron más comunes en los ancianos. Aunque no se requieren ajustes de dosis específicos en base a la edad, se debe tener cuidado en la población de edad avanzada para garantizar un uso seguro en este grupo etario.

La depresión respiratoria es el principal riesgo para los pacientes de edad avanzada tratados con opioides y se ha producido después de que se administraron grandes dosis iniciales a pacientes que no eran tolerantes a los opioides o cuando los opioides se administraron conjuntamente con otros agentes que deprimen la respiración. Se debe titular la dosis de buprenorfina lentamente en pacientes geriátricos y vigilar de cerca los signos de depresión respiratoria y sobre el sistema nervioso central.

Insuficiencia hepática

En un estudio en el que se utilizó buprenorfina intravenosa, los niveles plasmáticos máximos (C_{máx}) y la exposición (AUC) de buprenorfina en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada no aumentaron en comparación con los observados en sujetos con función hepática normal.

El uso de buprenorfina no ha sido evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Como Buprenorfina Monte Verde está ideado para 7 días de dosificación, se debe considerar el uso de una terapia analgésica alternativa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Abuso

Buprenorfina Monte Verde contiene buprenorfina, una sustancia con un potencial abuso similar a otros opioides. Buprenorfina Monte Verde puede ser objeto de abuso y está sujeta a mal uso, adicción y desviación delictiva.

Todos los pacientes tratados con opioides requieren una monitorización cuidadosa para detectar signos de abuso y adicción, ya que el uso de analgésicos opioides conlleva el riesgo de adicción, incluso en condiciones de uso médico apropiado.

Buprenorfina Monte Verde está destinado únicamente para uso transdérmico. El abuso de buprenorfina plantea un riesgo de sobredosis y muerte. Este riesgo se incrementa con el abuso concomitante de alcohol y otras sustancias, incluidos otros opioides y benzodiazepinas.

El abuso puede producirse mediante la aplicación del parche transdérmico en ausencia del propósito legítimo, o por ingestión, inhalación, o inyección de buprenorfina extraída del sistema transdérmico.

Dependencia

La terapia crónica con opiáceos puede permitir el desarrollo de tolerancia y dependencia física.

La dependencia física puede resultar en síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de buprenorfina. La abstinencia también puede precipitarse mediante la administración de fármacos con actividad antagonista opioide (por ejemplo, naloxona, nalmefeno) o analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, butorfanol, nalbufina).

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11552 - M.P. 1428
MONTE VERDE S.A.



El tratamiento con los parches de buprenorfina no debe suspenderse abruptamente en un paciente físicamente dependiente de opioides. La disminución rápida de la dosis de buprenorfina en un paciente que depende físicamente de los opioides puede provocar síntomas de abstinencia graves, dolor incontrolado y suicidio. La interrupción rápida también se ha asociado con intentos de encontrar otras fuentes de analgésicos opioides, que pueden confundirse con la búsqueda de drogas para el abuso. Al suspender buprenorfina, reduzca gradualmente la dosis utilizando un plan específico para el paciente que considere lo siguiente: la dosis de buprenorfina que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento y los atributos físicos y psicológicos del paciente. Para mejorar la probabilidad de una reducción gradual exitosa y minimizar los síntomas de abstinencia, es importante que el paciente acuerde el programa de reducción gradual de opioides. En pacientes que toman opioides durante un período prolongado en dosis altas, asegúrese de que exista un enfoque multidisciplinario para el manejo del dolor, incluyendo el apoyo para la salud mental (si fuera necesario), antes de iniciar una reducción gradual de analgésicos opioides.

Los bebés nacidos de madres que dependen físicamente de los opioides también serán físicamente dependientes y pueden presentar dificultades respiratorias y signos de abstinencia.

Conducción y manejo de maquinaria

Buprenorfina puede perjudicar las capacidades mentales y físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo o manejar maquinaria. Se debe advertir a los pacientes de no conducir o manejar maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de buprenorfina y sepan cómo van a reaccionar a la medicación.

INTERACCIONES

Benzodiazepinas:

Ha habido una serie de informes relativos a coma y muerte asociada con el mal uso y el abuso de la combinación de buprenorfina y benzodiazepinas. En muchos, pero no en todos estos casos, la buprenorfina fue mal utilizada mediante la auto-inyección de tabletas de buprenorfina trituradas. Los estudios preclínicos han demostrado que la combinación de benzodiazepinas y buprenorfina altera el efecto máximo en la depresión respiratoria inducida por la buprenorfina, por lo que los efectos respiratorios de la buprenorfina parecen similares a los de los agonistas completos. Se debe seguir de cerca a los pacientes que utilizan buprenorfina y benzodiazepinas de manera concomitante. Se debe advertir a los pacientes de que es extremadamente peligroso automedicarse con benzodiazepinas cuando se está bajo tratamiento con buprenorfina, y también advertir que utilicen las benzodiazepinas únicamente como indica su médico.

Otros depresores del SNC:

Debido al efecto farmacológico aditivo, el uso concomitante de buprenorfina con benzodiazepinas u otros depresores del SNC, incluyendo sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opioides, y alcohol, puede aumentar el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte. Se debe reservar la prescripción concomitante de estos medicamentos para su uso

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - N.º 14128
MONTE VERDE S.A.



en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Se deben limitar las dosis y la duración al mínimo requerido. Se debe controlar de cerca a los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria y sedación.

Inhibidores de CYP3A4:

El uso concomitante de fármacos que inhiben la actividad CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de buprenorfina y resultar en un aumento o prolongación de los efectos opioides, particularmente cuando un inhibidor (como los antibióticos macrolidos, antimicóticos azólicos e inhibidores de la proteasa) se suman después de haber alcanzado una dosis estable de buprenorfina.

Después de suspender un inhibidor de CYP3A4, a medida que disminuyen los efectos del inhibidor, la concentración plasmática de buprenorfina disminuirá, lo que podría provocar una disminución de la eficacia o un síndrome de abstinencia en pacientes que habían desarrollado dependencia física a la buprenorfina.

Si fuera necesario el uso concomitante, se debe considerar la reducción de la dosis de buprenorfina hasta que se logren efectos estables del fármaco y monitorear a los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación.

Si se suspende el tratamiento con el inhibidor de CYP3A4, se debe considerar aumentar la dosis de buprenorfina hasta que se logren efectos estables del fármaco y vigilar la posible aparición de signos de abstinencia a opioides.

Inductores de CYP3A4:

El uso concomitante de inductores de CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, y potencialmente resultar en una disminución de la eficacia o, del desarrollo de un síndrome de abstinencia en un paciente que hubiese desarrollado dependencia física a buprenorfina.

Después de suspender el tratamiento con un inductor del CYP3A4 (como rifampicina, carbamazepina o fenitoína), la concentración plasmática de buprenorfina puede incrementarse, lo que podría aumentar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como los adversos, y causar depresión respiratoria grave.

Si fuera necesaria la coadministración se debe considerar ajustar la dosis de buprenorfina hasta que se logren efectos estables. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la aparición de signos y/o síntomas de abstinencia a opioides.

Si se suspende el tratamiento con el inductor de CYP3A4, considere la reducción de la dosis de buprenorfina y controle al paciente para detectar los signos de depresión respiratoria.

Fármacos serotoninérgicos:

El uso concomitante de opioides con otros fármacos que afectan el sistema de neurotransmisores serotoninérgicos (como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, antidepresivos tricíclicos, triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, mirtazapina, trazodona, ciclobenzaprina, metaxalona, inhibidores de la monoamino oxidasa linezolid y azul de metileno intravenoso) puede provocar el desarrollo del síndrome serotoninérgico.

Si se justifica el uso concomitante, se debe observar cuidadosamente al paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los ajustes de la dosis. Si se sospecha síndrome serotoninérgico se debe suspender el uso de

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.F. 14128
MONTE VERDE S.A.



buprenorfina.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):

Las interacciones de los IMAO (como fenelzina, tranilcipromina, linezolid) con opioides pueden manifestarse como síndrome serotoninérgico o toxicidad por opioides (por ejemplo, depresión respiratoria, coma).

No se recomienda el uso de buprenorfina en pacientes que toman IMAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento.

Analgésicos opioides agonistas/antagonistas mixtos:

El uso concomitante de analgésicos opioides agonistas/antagonistas mixtos como butorfanol, nalbufina o pentazocina, puede reducir el efecto analgésico de buprenorfina y/o precipitar síntomas de abstinencia. Por este motivo, se debe evitar el uso concomitante.

Relajantes musculares:

Buprenorfina puede potenciar la acción bloqueante neuromuscular de los miorrelajantes y producir un mayor grado de depresión respiratoria. Se debe controlar a los pacientes que reciben relajantes musculares y buprenorfina para detectar signos de depresión respiratoria que puedan ser mayores de lo esperado y disminuir la dosis de buprenorfina y/o del relajante muscular según sea necesario.

Diuréticos:

Los opioides pueden reducir la eficacia de los diuréticos al inducir la liberación de hormona antidiurética. Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos de diuresis disminuida y/o efectos sobre la presión arterial y aumentar la dosis del diurético según sea necesario.

Anticolinérgicos:

Los anticolinérgicos u otros fármacos con actividad anticolinérgica usados simultáneamente con analgésicos opioides pueden aumentar el riesgo de retención urinaria y/o constipación severa, que puede conducir a íleo paralítico. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y/o síntomas de retención urinaria o de reducción de la motilidad gástrica cuando se utilizan simultáneamente buprenorfina y anticolinérgicos.

Embarazo

El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo para fines médicos o no médicos puede resultar en la dependencia física en el recién nacido y el síndrome neonatal de abstinencia a opiáceos.

El síndrome neonatal de abstinencia a opioides se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, llanto agudo, temblor, vómitos, diarrea y falta de aumento de peso.

El inicio, la duración y la gravedad del síndrome neonatal de abstinencia a opioides varían según el opioide específico usado, la duración del uso, el momento y la cantidad del último uso materno y la tasa de eliminación del fármaco por el recién nacido. Se debe observar a los recién nacidos para detectar síntomas del síndrome neonatal de abstinencia a opioides y tratarlos en consecuencia

Los datos disponibles del uso de buprenorfina en mujeres embarazadas son insuficientes para informar un riesgo asociado al fármaco de defectos de

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



nacimiento importantes y aborto espontáneo.

En estudios de reproducción animal, buprenorfina causó un aumento en el número de descendencias nacidas muertas, redujo el tamaño de la camada y redujo el crecimiento de la descendencia en ratas a niveles de exposición materna que fueron aproximadamente 10 veces mayores que los de los sujetos humanos que recibieron un parche de buprenorfina de 20 mcg/hora, el máximo dosis humana recomendada (MRHD). Según estos datos en animales, se debe advertir a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Los opioides atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria en recién nacidos. Debe estar disponible un antagonista opioide como la naloxona para revertir la depresión respiratoria inducida por opioides en el recién nacido. Buprenorfina no debe utilizarse durante, ni inmediatamente antes del parto, ya que en esas instancias son más apropiados los analgésicos de acción corta u otras técnicas analgésicas.

Los analgésicos opioides pueden prolongar el trabajo de parto, ya que pueden reducir la fuerza, la duración y la frecuencia de las contracciones uterinas. Sin embargo, este efecto puede ser compensado por una mayor velocidad de dilatación cervical, que tiende a acortar el trabajo de parto.

Lactancia

Debido al potencial de reacciones adversas graves, que incluyen sedación excesiva y depresión respiratoria en un lactante amamantado, se debe advertir a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con buprenorfina.

Se debe controlar a los bebés expuestos a buprenorfina a través de la leche materna para detectar sedación y depresión respiratoria. En esta situación pueden aparecer síntomas de abstinencia en lactantes si se interrumpe la administración materna de buprenorfina o si se interrumpe la lactancia.

Fertilidad

El uso crónico de opioides puede causar una reducción de la fertilidad en mujeres y hombres en edad reproductiva. Se desconoce si estos efectos sobre la fertilidad son reversibles.

CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis

Se observó una mayor incidencia de tumores benignos de células intersticiales testiculares, considerados relacionados con el tratamiento con buprenorfina, en ratas macho en comparación con controles concurrentes. Se desconoce el mecanismo que conduce a los hallazgos del tumor y la relevancia para los humanos. Buprenorfina no fue carcinogénica ni tumorigénica en ratones.

Mutagénesis

Buprenorfina no fue genotóxica en tres estudios de toxicología genética *in*

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 / M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



in vitro (prueba de mutagenicidad bacteriana, ensayo de linfoma de ratón, ensayo de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana) y en una prueba de micronúcleo de ratón *in vivo*.

Trastornos de la fertilidad

Los parches de buprenorfina no tuvieron ningún efecto sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo general en ratas machos y hembras.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra parte del prospecto:

- Adicción, abuso y mal uso
- Depresión respiratoria potencialmente mortal
- Síndrome neonatal de abstinencia a opioides
- Interacciones con benzodiazepinas u otros depresores del SNC
- Insuficiencia suprarrenal
- Prolongación del QTc
- Hipotensión severa
- Hepatotoxicidad
- Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación
- Reacciones alérgicas/anafilácticas
- Efectos gastrointestinales
- Convulsiones

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos con buprenorfina que se produjeron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron:

- Náuseas
- Cefalea
- Prurito en el sitio de aplicación
- Mareos
- Constipación
- Somnolencia
- Vómitos
- Eritema en el sitio de aplicación
- Boca seca
- Exantema en el sitio de aplicación

Las reacciones adversas reportadas con frecuencia ($\geq 1\% - < 5\%$) de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas (MedDRA) fueron:

- Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, dolor abdominal superior.
- Trastornos generales y en el sitio de aplicación: fatiga, edema periférico, irritación en el sitio de aplicación, dolor, fiebre, dolor de pecho, astenia.
- Infecciones e infestaciones: infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, gripe, sinusitis, bronquitis.
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caídas.

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11582 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



- Trastornos metabólicos y nutricionales: anorexia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, hinchazón de las articulaciones, dolor de cuello, mialgia.
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, temblor, cefalea, parestesia.
- Trastornos psiquiátricos: insomnio, ansiedad, depresión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, dolor faringolaríngeo, tos.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, hiperhidrosis, erupción cutánea, prurito generalizado.
- Trastornos vasculares: hipertensión.

Otras reacciones adversas menos frecuentes (< 1%), reportadas en estudios clínicos con buprenorfina fueron:

- Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, diverticulitis, flatulencia, íleo
- Trastornos hepatobiliares: aumento de alanina aminotransferasa
- Trastornos generales y en el sitio de aplicación: escalofríos, sofocos, rubefacción, hipo, malestar
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: lesión accidental
- Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, pérdida de peso
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular
- Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, depresión del nivel de conciencia, desorientación, alteración de la atención, disartria, disgeusia, disfagia, trastornos de la marcha, pérdida de la conciencia, pérdida de memoria, deterioro mental, cambios en el estado mental, síncope
- Trastornos psiquiátricos: inestabilidad emocional, agitación, apatía, estado confusional, despersonalización, depresión, síndrome de abstinencia a drogas, euforia, alucinaciones, insomnio, nerviosismo, pesadillas, trastorno psicótico, agitación, sedación
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis en el lugar de aplicación, dermatitis de contacto, piel seca
- Trastornos inmunológicos: hipersensibilidad a fármacos, urticaria

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11587 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma agravada, hiper/hipoventilación, respiración anormal, depresión respiratoria, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria, rinitis, sibilancias
- Trastornos cardiacos: angina de pecho, bradicardia, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos vasculares: angioedema, edema facial, hipotensión, hipertensión ortostática, vasodilatación
- Trastornos oculares: ojo seco, miosis, visión borrosa, trastornos visuales
- Trastornos del oído y del laberinto: zumbido de oídos, vértigo
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disminución de la libido, disfunción sexual
- Trastornos renales y urinarios: dificultad para orinar, incontinencia urinaria, retención urinaria

Experiencia posterior a la comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la comercialización de buprenorfina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Síndrome serotoninérgico: se han notificado casos de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, durante el uso concomitante de opioides con fármacos serotoninérgicos.

Insuficiencia suprarrenal: Se han informado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, con mayor frecuencia después de más de un mes de uso.

Anafilaxia: Se ha informado anafilaxia con ingredientes contenidos en los parches de buprenorfina.

Deficiencia de andrógenos: se han producido casos de deficiencia de andrógenos con el uso crónico de opioides.

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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis aguda con buprenorfina puede presentarse con: depresión respiratoria, somnolencia que puede progresar a estupor o coma, flacidez muscular, piel fría y pegajosa, miosis, y en algunos casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, obstrucción parcial o completa de las vías respiratorias, ronquidos atípicos y muerte. En situaciones de sobredosis, debido a la hipoxia severa, puede observarse midriasis en lugar de miosis.

Tratamiento

Retire el parche de Buprenorfina Monte Verde inmediatamente.

En caso de sobredosis, las prioridades son el restablecimiento de una vía aérea y la institución de ventilación asistida o controlada, si fuera necesario. Se deben emplear otras medidas de apoyo (incluyendo oxígeno y vasopresores) en el tratamiento del shock circulatorio y del edema pulmonar. Las arritmias cardíacas o el paro cardíaco requieren técnicas de soporte vital avanzado.

La naloxona puede no ser eficaz en la reversión de la depresión respiratoria producida por buprenorfina. Dosis altas de naloxona, 10-35 mg/70 kg, pueden tener un valor limitado en el tratamiento de la sobredosis con buprenorfina. El inicio del efecto de naloxona se puede retrasar 30 minutos o más. También podría utilizarse clorhidrato de doxapram (un estimulante respiratorio).

Debido a que el tiempo de la inversión del efecto puede ser inferior a la duración de acción de la buprenorfina transdérmica, se debe monitorizar cuidadosamente al paciente hasta que la respiración espontánea sea restablecida de forma fiable.

Incluso a pesar de la mejora, se requiere una vigilancia médica continua debido a la posibilidad de efectos tardíos ya que buprenorfina continúa siendo absorbida por la piel.

Después de remoción del parche, las concentraciones medias de buprenorfina disminuyen aproximadamente un 50 % en 12 horas (rango 10-24 horas) con una aparente vida media terminal de alrededor de 26 horas. Debido a esta larga vida media terminal aparente, los pacientes pueden requerir la supervisión y el tratamiento durante al menos 24 horas.

En un individuo físicamente dependiente de los opioides, la administración de un antagonista del receptor de opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo. Su gravedad dependerá del grado de dependencia física y la dosis del antagonista que se administre.

Si se decide tratar la depresión respiratoria grave en un paciente físicamente dependiente con un antagonista opiode, la administración del mismo debe ser cuidadosa, titulada e iniciarse con dosis menores a las habituales.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 1, 2, 4 y 5 parches en su respectivo sobre individual.

Los parches consisten en un sistema matricial cuadrado (Buprenorfina Monte Verde 5 y Buprenorfina Monte Verde 20) o rectangular (Buprenorfina Monte Verde 10) de color piel (beige), con las esquinas redondeadas.

Fecha de última revisión: ENERO DE 2021

Fecha de aprobación:/...../.....

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Marina Lorena Manzur.

ELABORADO EN: Sanchez N° 2043 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AMARIN TECHNOLOGIES S.A.)

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14728
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-15707-17-2 Prospecto Buprenorfina Monte Verde

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.15 18:03:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 18:03:40 -03:00



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BUPRENORFINA MONTE VERDE 5

BUPRENORFINA 5 mcg/hora

Sistema Terapéutico de Liberación Transdérmico (Parche Transdermal)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
(Psicotrónicos Lista III)

Contenido: 1 parche.

Cada parche de Buprenorfina Monte Verde 5 libera 5 mcg/hora de Buprenorfina.

Este medicamento solo debe utilizarse bajo estricto control y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta. Para uso externo. No usar si el sobre está dañado. Conservar a temperatura no mayor a 25°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.

Certificado N°:

Laboratorio: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Marina Lorena Manzur.

Elaborado en Sanchez N° 2043 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AMARIN TECHNOLOGIES S.A.)

VENCIMIENTO:

LOTE:

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 / M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 1-47-15707-17-2 Rotulo primario Buprenorfina Monte Verde 5 mcg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.15 18:04:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.15 18:04:23 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Informe

Número:

Referencia: TROQUEL - CERTIFICADO N° 59.630

TROQUEL

CERTIFICADO INSCRIPTO EN EL REM N° 59.630

DI-2022-2280-APN-ANMAT#MS

Nombre comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 5.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 2.44 mg de BUPRENORFINA.

Forma/s farmacéutica/s: SISTEMA DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO

TROQUEL N° 669471

Nombre Comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 10.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 4.88 mg de BUPRENORFINA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

TROQUEL N° 669484

Nombre Comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 20.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 9.75 mg de BUPRENORFINA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

TROQUEL N° 669497

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.30 14:07:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.30 14:07:02 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59.630

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES
(REM) N° 59.630**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MONTE VERDE S.A.

Legajo N° 7265.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 5.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 2.44 mg de BUPRENORFINA.

Forma/s farmacéutica/s: SISTEMA DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

BUPRENORFINA 2.44 mg.

Excipientes: POLIVINILPIRROLIDONA 3.05 mg, ACIDO LEVULINICO 3.05 mg, MIRISTATO DE ISOPROPILO 3.05 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO NEUTRO 18.89 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO OXIDRILICO 160 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: SOBRE PE-ALU-POLYINERT.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; desde: 15° C. hasta: 25° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA III).

Vía/s de administración: TRANSDÉRMICA.

Clasificación ATC: N02AE01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento con opioides a largo plazo y cuando las opciones de alternativas al tratamiento sean inadecuadas.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

a) Elaborador:

Razón social: AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Legajo N° 7235.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANCHEZ 2043/47, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

b) Laboratorio de control de calidad.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 S/N ESQUINA CALLE 8 LOCALIDAD DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Nombre Comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 10.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 4.88 mg de BUPRENORFINA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

BUPRENORFINA 4.88 mg.

Excipientes: POLIVINILPIRROLIDONA 6.09 mg, ACIDO LEVULINICO 6.09 mg, MIRISTATO DE

ISOPROPILO 6.09 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO NEUTRO 37.78 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO OXIDRILICO 240 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: SOBRE PE-ALU-POLYINERT.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA; desde: 15° C. hasta: 25° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA III).

Vía/s de administración: TRANSDERMICA.

Clasificación ATC: N02AE01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento con opioides a largo plazo y cuando las opciones de alternativas al tratamiento sean inadecuadas.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

a) Elaborador:

Razón social: AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Legajo N° 7235.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANCHEZ 2043/47, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

b) Laboratorio de control de calidad.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 S/N ESQUINA CALLE 8 LOCALIDAD DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

Nombre Comercial: BUPRENORFINA MONTE VERDE 20.

Genérico/s: BUPRENORFINA.

Concentración/es: 9.75 mg de BUPRENORFINA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

BUPRENORFINA 9.75 mg.

Excipientes: POLIVINILPIRROLIDONA 12.18 mg, ACIDO LEVULINICO 12.18 mg, MIRISTATO DE ISOPROPILO 12.18 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO NEUTRO 75.57 mg, ADHESIVO COPOLIMERO ACRILICO OXIDRILICO 360 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: SOBRE PE-ALU-POLYINERT.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1, 2, 4 y 5 PARCHES.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 1, 2, 4 Y 5 PARCHES.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; desde: 15° C. hasta: 25° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA III).

Vía/s de administración: TRANSDERMICA.

Clasificación ATC: N02AE01.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del dolor severo que requiere tratamiento con opioides a largo plazo y cuando las opciones de alternativas al tratamiento sean inadecuadas.

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

a) Elaborador:

Razón social: AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Legajo N° 7235.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANCHEZ 2043/47, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

b) Laboratorio de control de calidad.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: RUTA NACIONAL N° 40 S/N ESQUINA CALLE 8 LOCALIDAD DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN.

El presente certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha impresa.

Expediente N°: 1-0047-0000-015707-17-2

DI-2022-2280-APN-ANMAT#MS

mb

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.03.30 15:29:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.30 15:28:59 -03:00