

### I. Denominación distintiva

TEMGESIC®

### II. Denominación genérica

Buprenorfina

### III. Forma Farmacéutica y Formulación

Tableta

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de buprenorfina equivalente a 0.2 mg  
de buprenorfina

Excipiente cbp

1 tableta

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de buprenorfina equivalente a 0.4 mg  
de buprenorfina

Excipiente cbp

1 tableta

### IV. Indicaciones Terapéuticas

TEMGESIC® está indicado para el alivio del dolor de intensidad moderada a severa, por ejemplo el que se presenta en el periodo postoperatorio, traumatismos o en pacientes con dolor secundario a neoplasias o enfermedades terminales.

### V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Analgésico narcótico. (Agonista-antagonista).

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opiáceos  $\mu$  ( $\mu$ ) con gran afinidad por el receptor opioide  $\mu$ . El complejo medicamento-receptor es muy estable y se disocia lentamente. La buprenorfina es también un antagonista del receptor opioide  $\kappa$  ( $\kappa$ ).

La buprenorfina tiene un margen amplio de seguridad debido a su actividad parcial agonista, lo que provoca un umbral (efecto techo) para los potenciales efectos depresores, especialmente para las funciones respiratorias y cardiacas.

La buprenorfina se absorbe bien después de una administración parenteral, y en menor medida después de una administración sublingual. En adultos, los efectos farmacológicos pico son observados una hora después de una inyección intramuscular y persiste por 6 horas o más. Cuando se usa por vía intravenosa, se acorta el tiempo de inicio de acción y el pico de los efectos farmacológicos.

Después de la administración sublingual, las concentraciones pico plasmáticas ocurren 2 horas después de la administración. El metabolismo de la buprenorfina, ya sea que se administre por vía parenteral o sublingual, es predominantemente hepático. Siendo el principal metabolito un N-dealquilado y su glucorónido, junto con el glucorónido del medicamento de origen.

La excreción es predominantemente por vía biliar con alguna evidencia de pasar por ciclo enterohepático y por reacciones subsecuentes de conjugación en el intestino.

## VI. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la buprenorfina o a cualquier componente de la fórmula, u otros analgésicos de acción central, insuficiencia respiratoria grave e insuficiencia hepática grave.

## VII. Precauciones Generales

### Depresión respiratoria

Al igual que otros opiáceos potentes, en pacientes que reciben dosis terapéuticas de buprenorfina puede ocurrir depresión respiratoria clínicamente significativa usando el rango de dosis recomendado.

La buprenorfina debe usarse con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida (ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, *cor pulmonale*, disminución de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia, o depresión respiratoria preexistente). Se recomienda una precaución particular si la buprenorfina es administrada a pacientes que toman o que tomaron recientemente medicamentos con efectos depresores del SNC o de la función respiratoria. Se debe monitorear a los pacientes con los factores de riesgo físicos y farmacológicos arriba mencionados y se puede considerar una reducción de dosis.

### Dependencia

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

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

En pacientes susceptibles, la dependencia puede resultar en una auto-medicación del medicamento cuando el dolor ya no existe. Los pacientes no deben exceder la dosis de buprenorfina indicada por el médico y los pacientes deben consultar al médico si están usando otros medicamentos.

### Uso en pacientes dependientes de opiáceos.

Los productos analgésicos con buprenorfina pueden inducir síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de opiáceos que reciben agonistas completos opiáceos tales como metadona o heroína.

De igual modo, se debe tener precaución cuando se prescribe buprenorfina como analgésico a personas que se conocen como dependientes de narcóticos o a pacientes con antecedentes de dependencia a opiáceos. Se debe evaluar el nivel de dependencia actual a opiáceos antes de iniciar el tratamiento analgésico con buprenorfina en pacientes con antecedentes de abuso o mal-uso de opiáceos.

Insuficiencia hepática

Los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de la buprenorfina fueron evaluados en un estudio de post-comercialización. Debido a que la buprenorfina es extensamente metabolizada en el hígado, los niveles plasmáticos de buprenorfina estuvieron elevados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa. Los pacientes deben ser monitoreados en busca de signos y síntomas de toxicidad o sobredosis causados por un aumento en los niveles de buprenorfina. La buprenorfina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

Se ha visto que la buprenorfina aumenta la presión intracoledocal a un grado similar que otros analgésicos opiáceos, y por lo tanto, se debe administrar con precaución en pacientes con disfunción del tracto biliar.

Uso en pacientes ambulatorios

La buprenorfina puede afectar las habilidades mentales o físicas que se requieren para desempeñar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un automóvil u operar maquinaria. Se debe prevenir a los pacientes de estos efectos.

Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Los pacientes que reciben buprenorfina junto con otros analgésicos opiáceos, anestésicos generales, antihistamínicos, benzodiacepinas, fenotiazidas, otros tranquilizantes, sedantes/hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo el alcohol) pueden presentar un incremento en el efecto depresor del SNC. Cuando se contempla un uso concomitante con alguno de estos productos, es particularmente importante que la dosis de alguno de los agentes depresores se reduzca.

Efectos cardiovasculares

La buprenorfina puede causar una reducción leve en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial de algunos pacientes.

Al igual que otros opiáceos, la buprenorfina puede producir hipotensión ortostática en pacientes ambulatorios.

Abdomen agudo

Del mismo modo que otros agonistas de receptores opiáceos  $\mu$  ( $\mu$ ), la administración de buprenorfina puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico de pacientes con alguna condición de abdomen agudo.

Enfermedad renal

La eliminación renal tiene un implicación relativamente pequeña, de un ~30%, en la depuración general; por lo tanto, usualmente no se requiere una modificación de la dosis basada en la función renal. Los metabolitos de la buprenorfina se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda precaución cuando se establece la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 ml/min).

Otras precauciones relacionadas al uso de opiáceos

La buprenorfina debe administrarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones:

- adultos mayores o debilitados
- mixedema o hipotiroidismo
- insuficiencia adrenocortical (ej., enfermedad de Addison)
- psicosis tóxica
- hipertrofia prostática o estenosis uretral
- alcoholismo agudo
- *delirium tremens*
- cifoescoliosis

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria

Las dosis analgésicas de buprenorfina pueden causar letargo, particularmente cuando se toman juntas con alcohol o depresores del SNC. Se debe tener precaución cuando se conduce o se opera maquinaria (Ver X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

**VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia**

Embarazo

No existen estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La buprenorfina en dosis analgésicas puede usarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Al final del embarazo, las dosis altas, incluso si se usan por un periodo corto de tiempo, pueden inducir efecto depresor de la función respiratoria en neonatos.

Lactancia

Los beneficios en salud y en el desarrollo de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de usar TEMGESIC® y cualquier evento adverso potencial para el lactante derivado del medicamento o de la condición clínica de base de la madre.

**IX. Reacciones Secundarias y Adversas**

**Información de Estudios Clínicos**

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas reportadas muy frecuentemente en estudios clínicos fueron sedación, vértigo, mareo y náusea.

Tabulación de la lista de reacciones adversas

La Tabla 1 resume las reacciones adversas notificadas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de posibles efectos adversos que se enumeran a continuación se define usando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ), muy raros ( $< 1/10.000$ ) frecuencia desconocida (no puede determinarse según los datos disponibles provenientes de reportes espontáneos post-comercialización).

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en los ensayos clínicos de buprenorfina {con códigos MedDRA} <sup>1</sup>			
Muy recuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raros (≥1/10,000 a <1/1,000)
<i>Trastornos del sistema inmune</i>			
			Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la alimentación</i>			
			Apetito disminuido
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
		Estado confusional Humor eufórico Nerviosismo Depresión Trastorno psicótico Alucinaciones Despersonalización	Disforia Agitación
<i>Trastorno del Sistema Nervioso</i>			
Sedación Mareo	Dolor de cabeza	Disartria Parestesia Coma Tremor	Convulsión Coordinación anormal
<i>Trastornos de los ojos</i>			
	Miosis	Visión borrosa Diplopia Deficiencia visual Conjuntivitis	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
Vértigo		Tinnitus	
<i>Trastornos cardiacos</i>			
		Taquicardia Bradicardia Cianosis Bloqueo atrioventricular de segundo grado	
<i>Trastornos vasculares</i>			
	Hipotensión	Hipertensión Palidez	
<i>Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino</i>			
	Hipoventilación	Disnea Apnea	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náusea	Vómitos	Boca seca Constipación Dispepsia Flatulencias	Diarrea
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
	Hiperhidrosis	Prurito Rash	Urticaria {10046735}
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
		Retención urinaria	
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>			

		Astenia Fatiga Malestar general	
--	--	---------------------------------------	--

**Información Post-comercialización**

Tabulación de la lista de reacciones adversas

A continuación se presenta una lista de las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante la vigilancia post-comercialización. Se incluyen los eventos que ocurrieron en al menos un 1% de los reportes de los profesionales de la salud y que son considerados como esperados. En la Tabla 2 también se incluyen reacciones de choque anafiláctico, broncoespasmo y edema angioneurótico que ocurrieron con una tasa de frecuencia desconocida. Estas reacciones adversas al medicamento son presentadas de acuerdo el sistema MedDRA, por Clasificación de Órgano y en un orden aceptado internacionalmente por término preferido y frecuencia de reporte.

<b>Tabla 2: Reacciones Adversas espontáneas al medicamento reportadas por Sistema del Cuerpo</b>	
<b>Clasificación MedDRA de Órganos y Sistemas</b>	<b>Término preferido {con códigos MedDRA}<sup>1</sup></b>
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	Choque anafiláctico* {10002199}
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Estado confusional {10010305} Dependencia al fármaco {10013663} Alucinaciones {10019063}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Somnolencia {10041349} Mareos {10013573} Dolor de cabeza {10019211}
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión {10021097}
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</i>	Depresión respiratoria Broncoespasmo*
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náusea Vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito Rash Hiperhidrosis Angioedema*
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>	Ineficacia del medicamento Interacciones con otros medicamentos Fatiga

\*La frecuencia de reporte es menos del 1% de los reportes post-comercialización, pero son incluidos en la Tabla 2 debido a la gravedad del evento.

**X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género**

Benzodiacepinas

Han ocurrido un número de muertes y casos de coma cuando personas adictas han usado indebidamente buprenorfina intravenosa junto con benzodiacepinas concomitantemente.

Ha habido reportes de colapso respiratorio y cardiovascular en pacientes que han recibido dosis terapéuticas de diazepam y dosis analgésicas de buprenorfina, por lo tanto, las dosis deben ser limitadas y esta combinación debe ser especialmente evitada cuando hay un riesgo de uso indebido. Los pacientes deben usar las benzodiazepinas concomitantemente con TEMGESIC® solo bajo prescripción médica.

#### Alcohol

La buprenorfina no debe ser tomada junto con bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol. El alcohol aumenta los efectos sedativos de la buprenorfina (Ver Precauciones Generales).

#### Otros depresores del sistema nervioso central

Al combinar la buprenorfina con depresores del sistema nervioso central aumenta el efecto depresor. El nivel reducido de alerta puede poner en peligro a la persona al manejar u operar maquinaria.

Algunos depresores del sistema nervioso central incluyen otros analgésicos opiáceos o antitusígenos, algunos antidepresivos, sedantes antagonistas del receptor H1, barbitúricos, ansiolíticos, neurolépticos, clonidina y otros depresores del sistema nervioso central.

#### Naltrexona y otros antagonistas opiáceos

Los antagonistas opiáceos tales como la naltrexona pueden antagonizar el efecto farmacológico de la buprenorfina. Los pacientes tratados con naltrexona pueden no recibir los efectos analgésicos esperados de buprenorfina.

Los pacientes que han desarrollado una dependencia física a los efectos de la buprenorfina pueden experimentar un inicio súbito de efectos de la abstinencia a los opiáceos.

#### Otros analgésicos opiáceos

Los efectos analgésicos de los agonistas completos de opiáceos pueden disminuir competitivamente por el agonista parcial buprenorfina.

Para los pacientes que han desarrollado dependencia física a los agonistas completos de opiáceos, la administración del agonista parcial buprenorfina puede producir síntomas de abstinencia (Ver Precauciones Generales).

#### Inhibidores del CYP3A4

Debido a que el metabolismo de la buprenorfina es mediada por la isoenzima CYP3A4, la co-administración de fármacos que inhiben la actividad del CYP3A4 puede causar una disminución en la depuración de buprenorfina. Por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes que reciben buprenorfina co-administrada con inhibidores de la CYP3A4 como los antibióticos macrólidos (ej., eritromicina), agentes azoles antifúngicos (ej., ketoconazol), o inhibidores de la proteasa (ej., ritonavir). Se deben tomar precauciones cuando se administra buprenorfina a pacientes que reciben estos medicamentos, y de ser necesario, se debe considerar hacer ajustes a la dosis.

#### Inductores del CYP3A4

Los inductores del citocromo P450, tales como fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, y fenitoína, inducen el metabolismo y pueden causar un incremento en la depuración de buprenorfina. Se debe tener precaución cuando se administra la buprenorfina a pacientes que reciben estos medicamentos, y de ser necesario, se debe considerar hacer ajustes de dosis.

#### Otros:

El halotano es conocido por disminuir la depuración hepática. Debido a que la eliminación hepática tiene un rol relativamente importante en la depuración general de la buprenorfina, cuando se usa halotano conjuntamente, se puede requerir dosis iniciales más bajas y una titulación precavida de buprenorfina.

### **XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio**

Normalmente, TEMGESIC® no produce alteraciones en las pruebas de laboratorio, sin embargo algunos investigadores han reportado la presencia de anemia, disminución de las proteínas totales y un incremento en la velocidad de eritrosedimentación globular en algunos pacientes, las cuales son reversibles al suspender el medicamento. Raras veces ha ocurrido disminución de los niveles de la fosfatasa alcalina que persiste durante el periodo posterior a la suspensión de la buprenorfina.

### **XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad**

Las dosis preclínicas y clínicas o exposiciones, son comparadas con base en la dosis clínica de 1.6 mg/día (sublingual) y 2.4 mg/día (inyección) de TEMGESIC®. Las dosis preclínicas o exposiciones son expresadas cómo múltiplos de la contraparte de la dosis clínica correspondiente; con base en la superficie corporal, éstas serían aproximadamente 0.99 mg/m<sup>2</sup> para sublingual y 1.48 mg/m<sup>2</sup> para inyección.

Estudios crónicos en 4 especies (roedores y no-roedores) por administración oral o intramuscular mostraron una toxicidad que no es clínicamente significativa. Hallazgos clínicos tales como sedación y un consumo reducido de alimento relacionado al fármaco y aumento del peso corporal son consistentes con los efectos de los opiáceos. Los niveles plasmáticos de enzimas ALT y fosfatasa alcalina estuvieron incrementadas en perros que recibieron dosis orales de 75 mg/kg/día (>3200 [150]-veces y 2200 [101]-veces la dosis clínica para sublingual y dosis para inyección [mg/m<sup>2</sup>], respectivamente) en un estudio de un año.

#### **Teratogénesis**

La buprenorfina no fue teratogénica en ratas o conejos después de una dosis de más de 200 y 300 veces (oral), 20 y 30 veces (IM o sublingual), o 3 y 5 veces (IV), la dosis clínica para sublingual e inyección respectivamente.

En conejos, la buprenorfina produjo pérdidas pre-implantación estadísticamente significativas a dosis orales de >1 mg/kg/día y pérdidas post-implantación estadísticamente significativas a dosis IV de >0.2 mg/kg/día o mayores (2.4 y 1.8 veces la dosis clínica para sublingual e inyección, respectivamente).



No se observaron eventos adversos en la fertilidad en estudios de ratas a dosis de 480 veces (sublingual) o 324 veces (inyección) la dosis clínica, sin embargo, se observó dificultad en el parto en ratas preñadas tratadas con dosis de 30 veces (IM) y 20 veces (inyección) la dosis clínica.

La sobrevida se redujo para las crías de rata expuestas a dosis orales de 5 veces (sublingual) y 0.2 veces (inyección) la dosis clínica, y un retraso en el desarrollo se observó en crías de rata expuestas a dosis de 480 veces (sublingual) o 324 veces (inyección) la dosis clínica.

#### **Mutagénesis**

La buprenorfina fue estudiada en una serie de pruebas usando interacciones de genes, cromosomas y ADN en sistemas procarióticos y eucaróticos. Los resultados fueron negativos en levadura (*S. cerevisiae*) para transformación recombinante de gen o mutaciones directas (*forward mutations*), en ensayos de *Bacillus subtilis* "rec", en células CHO para clastogenicidad, en médula ósea de hámster Chino y en células espermatogénicas y en el ensayo de linfoma de ratón L5178Y.

Los resultados fueron contradictorios en el ensayo Ames: negativo en estudios en 2 laboratorios, pero positivo en un tercer estudio para mutación de desplazamiento del marco de lectura (*frame shift mutation*) a dosis altas (5 mg/lámina). Los resultados fueron positivos en la prueba de supervivencia de Green-Tweets (*E. coli*), positivo en la prueba de inhibición de síntesis de ADN con tejido testicular de ratón para incorporación de [3H]timidina *in vivo* e *in vitro*, y positivo en la prueba de síntesis de ADN no programado (UDS) usando células testiculares de ratones.

#### **Carcinogénesis**

Los estudios con buprenorfina administradas a ratones y ratas vía oral no mostraron potencial carcinogénico. Se observaron incrementos estadísticamente significativos en la tendencia de dosis-respuesta para tumores de células testiculares intersticiales (Leydig) en ratas pero no en ratones. La relevancia clínica de este hallazgo se limita a la exposición estimada de 333 veces (sublingual) y 223 veces (inyección) la dosis clínica.

### **XIII. Dosis y Vía de Administración**

#### **Tabletas sublinguales.**

**Adultos:** La dosis recomendada es de una a dos tabletas de TEMGESIC® por vía sublingual (0.2 a 0.4 mg de buprenorfina) cada 6 a 8 horas. La dosis inicial recomendada es de una tableta de 0.2 mg cada 8 horas. La tableta debe mantenerse debajo de la lengua hasta que se disuelva, lo cual generalmente ocurre entre 5 y 10 minutos, no debe masticarse ni deglutirse.

La dosis recomendada inicial es de una tableta de 0.2 mg cada 8 horas.

**Poblaciones Especiales:**

*Pacientes pediátricos:*

Debido a la variabilidad en la respuesta clínica a la buprenorfina en pacientes pediátricos y debido a la posibilidad de una depresión respiratoria inducida por opiáceos, se debe llevar una observación clínica del niño usando la dosis e intervalo inter-dosis indicados antes de establecer un intervalo fijo o una dosis de mantenimiento.

Los niños que pesan al menos 37 Kg y que sean capaces de utilizar una tableta sublingual pueden iniciar el tratamiento con una tableta sublingual de 0.2 mg. La dosis puede ser repetida cada 6 a 8 horas, a medida que se requiera.

La tableta sublingual debe ser mantenida bajo la lengua hasta que se disuelva, lo cual toma aproximadamente 10 minutos. Las tabletas no deben ser masticadas o tragadas.

Las tabletas sublinguales de 0.4 mg no deben ser utilizadas en niños.

*Adultos mayores*

Los ajustes de dosis de buprenorfina en pacientes mayores de 65 años generalmente no son necesarios, sin embargo, al incrementar la edad, se deben también incrementar los cuidados al administrar buprenorfina.

*Insuficiencia hepática*

Debido a que la farmacocinética de buprenorfina puede verse afectada en pacientes con insuficiencia hepática, se pueden requerir dosis iniciales menores y titulación cuidadosa de dosis (Ver Precauciones Generales).

*Insuficiencia renal*

Modificaciones a las dosis de buprenorfina no son generalmente requeridas para pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda tener precaución cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 ml/min), lo cual puede requerir un ajuste de dosis (Ver Farmacocinética y Farmacodinamia).

**XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental**

La buprenorfina parece tener un amplio margen de seguridad debido a sus propiedades parciales de agonista/antagonista opiáceo.

Aunque la actividad antagonista de la buprenorfina pueda manifestarse a dosis un tanto arriba de las recomendadas, el rango de dosis terapéutica recomendado puede producir, de igual modo, depresión respiratoria clínicamente significativa en algunas circunstancias (Ver Precauciones Generales).

**Síntomas:**

Manifestaciones de sobredosis aguda incluyen miosis, sedación, hipotensión, depresión respiratoria y muerte. Náusea y vómito también pueden observarse.

El síntoma mayor que requiere intervención es la depresión respiratoria, que puede llevar a un paro respiratorio y a la muerte.

#### **Tratamiento**

En caso de sobredosis, se deben instituir medidas generales de soporte, incluyendo un monitoreo del estatus cardio-respiratorio del paciente. Después de las medidas estándar de cuidados intensivos, se debe implementar un tratamiento sintomático de la depresión respiratoria. Una vía aérea permeable y asistida o ventilación controlada deben ser aseguradas. El paciente debe ser transferido a un espacio donde estén disponibles recursos completos para la resucitación.

Si el paciente vomita, se debe tener cuidados para prevenir la aspiración del vómito.

El uso de un antagonista opiáceo (ej., naloxona) es recomendado aunque pueda tener un efecto moderado en revertir los síntomas respiratorios de la buprenorfina en comparación con los efectos de agentes agonistas opiáceos completos.

Si se usa la naloxona, se debe tener en cuenta la acción de larga duración de la buprenorfina cuando se determina la duración del tratamiento y la vigilancia médica requerida para revertir los efectos de la sobredosis. La naloxona puede ser depurada más rápidamente que la buprenorfina, permitiendo un retroceso de los síntomas previamente controlados de la sobredosis de buprenorfina, por lo tanto, una infusión continua puede ser necesaria. Si la infusión no es posible, pudiera requerirse dosis continuas de naloxona.

#### **XV. Presentación**

Caja con 10 tabletas de 0.2 mg en envase de burbuja con instructivo anexo.

La formulación de 0.4 mg no está disponible actualmente en el mercado.

#### **XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento**

Consérvese a no más de 25°C.

Consérvese la caja bien cerrada.

**XVII. Leyendas de Protección**

Literatura exclusiva para médicos.

Producto perteneciente al grupo II.

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

Su uso durante el embarazo o lactancia es responsabilidad del médico tratante cuando el beneficio supere el riesgo potencial para el feto o el lactante.

No se deje al alcance de los niños.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [dpocmx@merck.com](mailto:dpocmx@merck.com)

**XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio**

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P.16090, Deleg. Xochimilco, Ciudad de México, México.

**XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría**

Reg. No. 241M91 SSA II

Número de Tracer: MK2844-MEX-2017-015703