

Restiva[®]

Mundipharma Brasil Produtos Médicos e Farmacêuticos Ltda.

Adesivo transdérmico
5 mg, 10 mg e 20 mg

RESTIVA®

buprenorfina

APRESENTAÇÕES

Adesivo transdérmico.

Restiva® 5 mg: Embalagem com 2 ou 4 adesivos transdérmicos.

Restiva® 10 mg: Embalagem com 2 ou 4 adesivos transdérmicos.

Restiva® 20 mg: Embalagem com 2 ou 4 adesivos transdérmicos.

USO TRANSDÉRMICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Restiva® 5 mg:

Cada adesivo transdérmico contém 5 mg de buprenorfina (libera 5 microgramas/h por um período de 7 dias).

Excipientes: ácido levulínico, oleil oleato, povidona, Duro-Tak 387-2051 (poliacrilato sem ligação cruzada), Duro-Tak 387-2054 (poliacrilato com ligação cruzada), tereftalato de polietileno. A área contendo a substância ativa é de 6,25 cm².

Restiva® 10 mg:

Cada adesivo transdérmico contém 10 mg de buprenorfina (libera 10 microgramas/h por um período de 7 dias).

Excipientes: ácido levulínico, oleil oleato, povidona, Duro-Tak 387-2051 (poliacrilato sem ligação cruzada), Duro-Tak 387-2054 (poliacrilato com ligação cruzada), tereftalato de polietileno. A área contendo a substância ativa é de 12,5 cm².

Restiva® 20 mg:

Cada adesivo transdérmico contém 20 mg de buprenorfina (libera 20 microgramas/h por um período de 7 dias).

Excipientes: ácido levulínico, oleil oleato, povidona, Duro-Tak 387-2051 (poliacrilato sem ligação cruzada), Duro-Tak 387-2054 (poliacrilato com ligação cruzada), tereftalato de polietileno. A área contendo a substância ativa é de 25 cm².

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Restiva® é indicado no tratamento de dor moderada a forte intensidade (quando é necessária terapia contínua com opioide para obter analgesia adequada).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Restiva® (buprenorfina) foi comparada com placebo em um estudo duplo-cego randomizado com grupo paralelo em pacientes com osteoartrite do joelho ou quadril (n=315) cuja dor não era controlada apenas com não opioides (400 mg de ibuprofeno 4 vezes ao dia). As chances de tratamento bem sucedido foram 1,66 vezes maiores nos pacientes tratados com o Restiva® (buprenorfina) do que nos pacientes que receberam placebo.[1]

Em outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e com controle ativo e grupo paralelo de longo prazo (84 dias) foi conduzido em 134 pacientes com dor lombar crônica não controlada com não-opioides. Os

pacientes foram mantidos em suas doses de AINE pré-estudo e randomizados para receber um dos seguintes: adesivo transdérmico Restiva® (buprenorfina) a cada 7 dias, comprimidos de oxicodona 5 mg/paracetamol 325 mg a cada 6 horas ou placebo equivalente. O controle da dor obtido com Restiva® (buprenorfina) em pacientes com dor lombar crônica foi superior estatisticamente ao placebo e não inferior aos comprimidos de oxicodona/paracetamol. [2]

Um estudo multicêntrico, duplo-cego com grupo paralelo comparou a eficácia e o perfil de segurança de Restiva® (buprenorfina) e do placebo em pacientes com dor persistente (≥ 2 meses) não relacionada ao câncer que precisaram de analgésicos opioides. Os resultados mostraram que as chances de tratamento ineficaz foram 1,79 (95% IC, 1,09–2,95) vezes maior para placebo em relação ao adesivo transdérmico Restiva® (buprenorfina) ($p=0,022$). Demonstrando que em pacientes com dor crônica não relacionada ao câncer que precisavam de terapia com opioides, o uso do adesivo transdérmico Restiva® (buprenorfina) proporcionou analgesia eficaz. [3]

A eficácia e a tolerabilidade de longo prazo do Restiva® (buprenorfina) foram investigadas em um estudo aberto de acompanhamento de pacientes de dor crônica. Dos 385 pacientes inscritos, 98% foram recrutados de estudos anteriores do Restiva® (buprenorfina) e a maioria tinha dor devido a doenças articulares ou ósseas degenerativas. Os pacientes no estudo receberam o Restiva® (buprenorfina) por entre 1 e 609 dias; a exposição média foi de 234 dias. A maioria dos pacientes começou com o adesivo de 5 mg e as doses foram tituladas até o controle eficaz da dor com o adesivo de 10 ou 20 mg. No 3º mês, 14% dos pacientes estavam com Restiva® (buprenorfina) inicial de 5 mg, 35% com o adesivo de 10 mg e 48% com o adesivo de 20 mg. A maioria das doses permaneceu inalterada após mais 3 meses. Os escores médios de dor permaneceram constantes durante todo o estudo, indicando que o Restiva® (buprenorfina) proporcionou controle consistente por longo prazo da dor dos pacientes. Também há evidências de alguma melhora na funcionalidade, qualidade de vida e resultados de saúde. No longo prazo, o adesivo transdérmico Restiva® (buprenorfina) proporcionou controle consistente da dor em pacientes com dor crônica devido a doenças articulares ou ósseas degenerativas.[5]

Referências

1. Spyker D, St Ville J, Lederman M, et al. Analgesic efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) in patients with osteoarthritis. *J Pain* 2002;3(Suppl 1):12. Abstract 645.
2. Spyker DA, Hale ME, Karpow SE, et al. Efficacy of buprenorphine transdermal system (BTDS) compared with oxycodone/acetaminophen and placebo in the treatment of patients with chronic back pain [abstract]. *Anesthesiology* 2001;95:A-826.
3. Landau CJ, Carr WD, Razzatti AJ, et al. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid-therapy. A multi-centre, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther* 2007;29:2179–2193.
4. Spyker DA, Hale ME, Lederman M, et al. Long-term use of buprenorphine transdermal system (BTDS) in patients with chronic pain [abstract]. *J Am Geriatr Soc* 2002;50 (Suppl 4):S66.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A buprenorfina é um agonista opioide parcial, que age no receptor opioide μ . Ela também possui atividade antagonista no receptor opioide kappa. É classificada como uma substância psicotrópica por convenção internacional.

- Sistema endócrino

Os opioides podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal ou –gonadal. Algumas alterações que podem ser observadas durante o uso de opioides são aumento na prolactina sérica e diminuição no cortisol e na testosterona plasmáticos. Sintomas clínicos podem se manifestar devido a essas alterações hormonais.

- Outros efeitos farmacológicos

Estudos *in vitro* e em animais indicam vários efeitos dos opioides naturais, como por exemplo a morfina, nos componentes do sistema imune; a significância clínica desses efeitos é desconhecida. Não se sabe se a buprenorfina, um opioide semissintético, tem efeitos imunológicos semelhantes aos da morfina.

Assim como outros analgésicos opioides, a buprenorfina apresenta um risco potencial de depressão respiratória. No entanto, as evidências sugerem que a buprenorfina é um agonista parcial no que diz respeito à sua atividade depressora respiratória, sendo observado um efeito teto após a administração de doses intravenosas maiores que 2 µg/kg. A depressão respiratória parece ser um evento raro em doses terapêuticas da apresentação transdérmica (até 40 µg/h).

Em alguns pacientes, a buprenorfina pode causar retenção urinária e miose relacionadas com a dose.

Em comparação com outros analgésicos, a buprenorfina tem uma longa duração de ação. Isso está relacionado à alta afinidade que possui pelos receptores opioides e sua lenta dissociação deles.

Propriedades farmacocinéticas

Cada adesivo transdérmico de Restiva[®] fornece uma quantidade constante de buprenorfina por até 7 dias. O estado de equilíbrio (*steady state*) é atingido em 72 horas (3 dias), momento a partir do qual se pode iniciar a titulação da dose, conforme a necessidade de cada paciente.

Após a remoção de Restiva[®], as concentrações de buprenorfina declinam, diminuindo aproximadamente 50% em 12 horas (variação 10-24 h).

A taxa de liberação de buprenorfina de cada adesivo é proporcional à área superficial. Cada adesivo transdérmico de Restiva[®] 5 mg libera 5 microgramas de buprenorfina por hora. Cada adesivo transdérmico de Restiva[®] 10 mg libera 10 microgramas de buprenorfina por hora. Cada adesivo transdérmico de Restiva[®] 20 mg libera 20 microgramas de buprenorfina por hora.

- Absorção: após a aplicação de Restiva[®], a buprenorfina se difunde do adesivo para a corrente sanguínea através da pele. A absorção não varia significativamente entre os locais de aplicação especificados. A exposição média (ASC) em cada local de aplicação está dentro de aproximadamente ± 11% da exposição média para os quatro locais.

Em estudos de farmacologia clínica, o tempo mediano para que Restiva[®] 10 mg depositasse concentrações detectáveis de buprenorfina (25 picogramas/mL) foi de aproximadamente 17 horas. A biodisponibilidade de buprenorfina de um adesivo de Restiva[®] em relação à buprenorfina IV é de 15% (para todas as três concentrações).

- Distribuição: aproximadamente 96% da buprenorfina se liga a proteínas plasmáticas.

Em um estudo no qual foi administrada buprenorfina IV a indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado de equilíbrio (*steady state*) foi de 430 L, refletindo o grande volume de distribuição e alta lipofilicidade da substância.

As concentrações de buprenorfina no líquido parecem ser de aproximadamente 15% a 25% das concentrações plasmáticas.

- **Metabolismo e Eliminação:** o metabolismo de buprenorfina na pele após a aplicação do adesivo de Restiva[®] é desprezível.

A buprenorfina absorvida pelo organismo sofre metabolismo hepático, e subsequente excreção biliar e renal dos metabólitos solúveis. O metabolismo hepático através das enzimas CYP3A4 e UGT1A1/1A3 resulta em 2 metabólitos primários, norbuprenorfina e buprenorfina 3-O-glicuronídeo, respectivamente. A norbuprenorfina é o único metabólito ativo conhecido da buprenorfina. Esta é glicuronizada antes de sua eliminação.

A buprenorfina livre é eliminada nas fezes em 7 dias.

Em um estudo em pacientes pós-operatórios, a depuração total de buprenorfina foi de 55 L/h.

- **Local de Aplicação**

Um estudo realizado em indivíduos saudáveis demonstrou que o perfil farmacocinético de buprenorfina depositada por Restiva[®] é semelhante quando aplicado na parte externa superior do braço, no tórax superior, nas costas ou no lado do tórax (linha axilar média, 5^o espaço intercostal).

Dados de Segurança Pré-clínicos

Toxicidade sistêmica e dérmica: Em estudos de toxicidade de dose única e de doses repetidas em ratos, coelhos, porquinhos da índia, cães e mini porcos, Restiva[®] causou nenhuma ou poucas reações adversas sistêmicas, enquanto irritação da pele foi observada em todas as espécies analisadas.

Dados toxicológicos disponíveis não indicam um potencial de sensibilização dos aditivos dos sistemas transdérmicos.

Genotoxicidade e carcinogenicidade: Uma bateria padrão de testes de genotoxicidade indicou que a buprenorfina não é genotóxica. Em estudos a longo prazo em ratos e camundongos, não houve evidência de qualquer potencial carcinogênico relevante para seres humanos.

Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento: Não foram observados efeitos na fertilidade ou na capacidade reprodutiva em ratos tratados com buprenorfina. Não foram observados efeitos tóxicos embriofetais em ratos ou coelhos. Em um estudo de toxicidade no desenvolvimento pré e pós natal realizado com buprenorfina, houve morte da prole e redução do peso dos filhotes quando foram administradas doses maternas que produziam redução no consumo de alimentos e sintomas clínicos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Restiva[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à buprenorfina ou a qualquer um dos excipientes.

Restiva[®] é contraindicado a pacientes com função respiratória gravemente comprometida ou a pacientes que recebem concomitantemente inibidores não-seletivos da monoamina oxidase (IMAOs) ou dentro de 14 dias da parada do tratamento com IMAOs não-seletivos.

Restiva[®] não deve ser utilizado em pacientes com miastenia gravis e *delirium tremens*.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Febre

Doença febril grave pode aumentar a taxa de absorção de buprenorfina de Restiva[®].

Aumento da pressão intracraniana ou traumatismo craniano

Restiva[®] deve ser usado com precaução em pacientes com lesão cerebral, lesões intracranianas ou aumento na pressão intracraniana, choque, nível reduzido de consciência de origem indeterminada .

Convulsões

A buprenorfina pode diminuir o limiar para convulsão em pacientes com histórico de distúrbios convulsivos.

Depressão respiratória

Apesar de Restiva[®] estar disponível apenas na forma transdérmica, com tecnologia que impede a extração da medicação, é importante ressaltar que depressão respiratória significativa foi associada à buprenorfina, particularmente quando administrada pela via intravenosa. Ocorreram inúmeras mortes quando dependentes abusaram de buprenorfina por via intravenosa, normalmente com o uso concomitante de benzodiazepínicos. Mortes adicionais por superdose foram relatadas, devido à combinação de etanol e benzodiazepínicos com buprenorfina (vide “10. SUPERDOSE”). Deve-se ter especial cautela quando Restiva[®] for prescrito para pacientes que sabidamente têm, ou suspeita-se que têm, problemas com abuso de drogas ou álcool ou doença mental séria.

Intervalo QT

Em um estudo realizado em 131 homens saudáveis para avaliar o efeito de Restiva[®] no intervalo QTc, as dosagens terapêuticas (10 mcg/h) não tiveram nenhum efeito sobre o intervalo QTc. Tanto dosagens maiores (40 mcg/h) como o controle ativo (moxifloxacina 400 mg) produziram aumentos de 5,9 m segundos no intervalo QTc, cada um. Essa observação deve ser levada em consideração quando se prescrever Restiva[®] para pacientes com prolongamento congênito de intervalo QT e para pacientes tomando medicamentos antiarrítmicos de Classe 1A (por exemplo, quinidina, procainamida) ou de Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol) ou qualquer outro medicamento que prolongue o intervalo QT.

Outras condições

Utilizar com precaução em pacientes com hipotensão, hipovolemia, doença do trato biliar, pancreatite, distúrbios inflamatórios intestinais, hipertrofia prostática, insuficiência adrenocortical.

Restiva[®] deve ser usado com precaução em pacientes com comprometimento hepático grave (vide “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”)

Restiva[®] deve ser utilizado com precaução após cirurgia abdominal, já que os opioides são conhecidos por comprometer a motilidade intestinal.

Assim como recomendado para todos os opioides, uma redução na dosagem pode ser aconselhável para pacientes com hipotireoidismo.

Restiva[®] não é recomendado para analgesia no período pós-operatório imediato ou em outras situações caracterizadas por necessidade de analgesia rapidamente variante.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Dependência de drogas

Estudos controlados realizados em humanos e animais indicam que a buprenorfina tem uma menor probabilidade de causar dependência quando comparada aos analgésicos agonistas puros. Em homens, efeitos euforizantes limitados foram observados com buprenorfina. Isso pode resultar em certo abuso do produto e deve-se ter cautela ao prescrever o medicamento para pacientes que sabidamente têm, ou suspeita-se que têm um histórico de abuso de drogas.

O uso crônico de buprenorfina pode resultar no desenvolvimento de dependência física.

Após a descontinuação do uso do Restiva[®], sintomas de retirada (síndrome de abstinência) são incomuns, provavelmente devido à lenta dissociação da buprenorfina dos receptores opioides e sua gradual diminuição da concentração sérica (geralmente por um período de 30 horas após a remoção do adesivo). No entanto, após uso prolongado, sintomas de retirada similares aos que ocorrem com outros opioides não podem ser desconsiderados. Dentre estes sintomas, incluem-se: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e transtornos gastrointestinais. Tais sintomas, quando ocorrem, geralmente são leves, começam após 2 dias e podem durar até 2 semanas.

Uso em pacientes dependentes de narcóticos

A buprenorfina é um agonista parcial de receptor μ -opioide.

A buprenorfina produz efeitos semelhantes aos da morfina, incluindo euforia e dependência física, porém a magnitude destes efeitos é menor quando comparado aos efeitos observados com doses semelhantes de agonistas puros. A administração de buprenorfina a pessoas que são fisicamente dependentes de agonistas puros pode levar à síndrome de abstinência dependendo do nível de dependência física, do tempo e da dose de buprenorfina.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

A buprenorfina pode prejudicar a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Durante o tratamento, e 24 horas após a retirada do adesivo, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e comprometimento da fertilidade

Quatro testes de toxicidade genética [um ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames), um ensaio de mutação para frente com linfoma de camundongo, um ensaio de aberração cromossômica usando linfócitos humanos e um ensaio *in vivo* com micronúcleo de camundongos] indicam que buprenorfina é não-genotóxica.

Não foi observada nenhuma evidência de carcinogenicidade decorrente da buprenorfina em estudos com camundongos recebendo doses PO de até 100 mg/kg/dia. Em ratos, entretanto, foi observada uma maior incidência de tumores testiculares em doses maiores do que 5,5 mg/kg/dia. A dose na qual não se observam efeitos em ambos os estudos é pelo menos 80 vezes maior do que a dose sistêmica diária esperada de buprenorfina em humanos durante tratamento com Restiva[®] 20 mg. A buprenorfina não mostrou nenhuma evidência de atividade genotóxica em ensaios para mutações genéticas (mutações reversas em células bacterianas, mutações para frente em células de mamíferos e fungos), dano cromossômico (linfócitos humanos, teste de micronúcleo de camundongos, célula de hamster chinês *in vivo* e *in vitro*) ou conversão genética (fungo). Entretanto, em outros ensaios, a buprenorfina foi positiva para mutações estruturais no teste de Ames e causou inibição da síntese normal de DNA e aumentos na síntese não programada de DNA em estudos usando testículos de camundongos.

Estudos de reprodução em ratos não demonstraram evidência de comprometimento na fertilidade com doses VO diárias de até 80 mg/kg/dia ou doses SC diárias de até 5 mg/kg/dia de buprenorfina. Essas doses são, pelo menos, 75 vezes maiores do que a dose sistêmica diária esperada de buprenorfina em humanos durante o tratamento com Restiva® 20 mg.

Gravidez e lactação

Restiva® deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

Demonstrou-se que a buprenorfina cruza a placenta em humanos. A buprenorfina foi detectada no sangue, urina e mecônio de recém-nascidos e também no leite materno, em baixas concentrações (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Analgésicos opioides, incluindo buprenorfina, podem causar depressão respiratória no bebê recém-nascido.

O uso prolongado de buprenorfina durante a gravidez pode resultar em síndrome de retirada nos bebês recém-nascidos. Não há estudos adequados e bem controlados com buprenorfina ou Restiva® em mulheres grávidas.

Em coelhas prenhas, buprenorfina produziu perdas pré-implantação estatisticamente significantes nas doses VO ≥ 1 mg/kg/dia e perdas pós-implantação em doses IV $\geq 0,2$ mg/kg/dia (exposição do medicamento em animais aproximadamente 6 vezes a dose sistêmica diária esperada de buprenorfina em humanos durante tratamento com Restiva® 20 mg). Distócia foi observada em ratas prenhas tratadas com doses IM de buprenorfina ≥ 1 mg/kg/dia (aproximadamente 17 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Estudos de desenvolvimento peri- e pós-natal realizados com buprenorfina em ratos mostraram aumentos na mortalidade neonatal após doses de 0,8 mg/kg/dia VO, 0,5 mg/kg/dia IM ou 0,1 mg/kg/dia SC (aproximadamente 14, 9 e 1,7 vezes, respectivamente, a dose diária humana durante o tratamento com Restiva® 20 mg). Doses que não apresentam efeito na mortalidade neonatal não foram estabelecidas.

Foram observados atrasos na ocorrência de reflexo de endireitamento e resposta defensiva em filhotes de ratos após a administração de uma dose de buprenorfina ≥ 8 mg/kg/dia VO às mães (> 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Não foi observada nenhuma evidência de atividade teratogênica em estudos em animais realizados com doses de buprenorfina variando de 14 a > 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg.

Não foi observado nenhum efeito sobre o desenvolvimento embriofetal em estudos com adesivos de Restiva® aplicados topicamente em ratos e em coelhos (exposição sistêmica à buprenorfina até cerca de 30 e 6 vezes, respectivamente, a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a lactação

Estudos em animais indicam que a buprenorfina tem o potencial de inibir a lactação ou a produção de leite. Diminuições na sobrevivência pós-natal, no crescimento e no desenvolvimento foram também observadas em animais lactentes cujas mães foram tratadas com buprenorfina.

Uma vez que a buprenorfina pode passar para o leite materno, Restiva® não deve ser usado por mulheres que estejam amamentando.

Trabalho de parto

Restiva® não é recomendado para uso em mulheres imediatamente antes ou durante o trabalho de parto e parto, uma vez que opioides, em geral, podem causar depressão respiratória em recém-nascidos.

Testes laboratoriais

Foram observados níveis aumentados de aminotransferase e diminuição de peso com a utilização de buprenorfina.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

IMAOs não-seletivos intensificam os efeitos de medicamentos opioides, o que pode causar ansiedade, confusão e depressão respiratória. Portanto, Restiva® não deve ser usado concomitantemente com IMAOs não-seletivos ou em pacientes que receberam IMAOs não-seletivos nos últimos 14 dias. Como não se sabe se existe uma interação entre IMAOs seletivos (por exemplo, selegilina) e buprenorfina, aconselha-se tomar cuidado com essa combinação medicamentosa.

Restiva® deve ser administrado com precaução em pacientes que estejam tomando outros depressores do SNC ou outros medicamentos que possam causar depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou que potencialmente resultem em coma. Tais agentes incluem sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, outros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de ação central, benzodiazepínicos e álcool.

Reduções no fluxo de sangue hepático induzidas por alguns anestésicos gerais (por exemplo, halotano) e outros medicamentos podem levar a uma queda na taxa de eliminação hepática da buprenorfina.

A buprenorfina é metabolizada principalmente por glucuronidação e em menor extensão (cerca de 30%) pela CYP3A4. O tratamento concomitante com inibidores da CYP3A4 pode levar a elevadas concentrações plasmáticas com intensificação dos efeitos da buprenorfina. Um estudo de interação medicamentosa com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, não produziu aumentos clinicamente relevantes na exposição média máxima (C_{max}) ou total (ASC) da buprenorfina quando comparado ao Restiva® utilizado isoladamente. A interação entre a buprenorfina e indutores da CYP3A4 não foi estudada. A coadministração de Restiva® e indutores enzimáticos (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e rifampicina) pode levar ao aumento do *clearance* (depuração), o que pode resultar em eficácia reduzida.

Em pacientes de estudos clínicos, não houve nenhum efeito aparente sobre a exposição de Restiva® quando usado concomitantemente com vários antagonistas H₂ ou inibidores de bomba de próton. Existe o potencial para elevação de INR em pacientes que estiverem concomitantemente fazendo uso de varfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Restiva® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não deve ser armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C).

Quando mantido nessas condições, possui o prazo de validade de 18 meses.

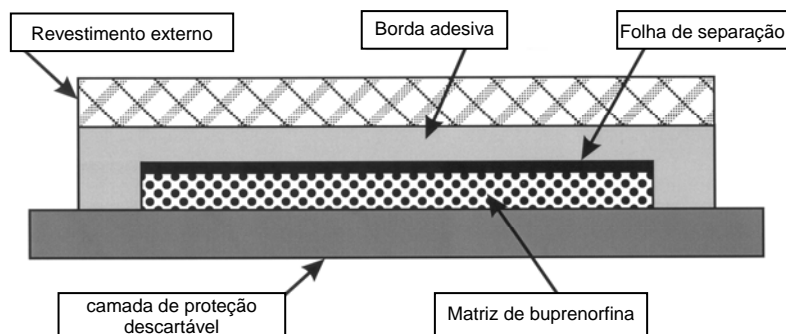
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Restiva[®] é um adesivo com uma matriz de cor bege ou amarelado, retangular (10 microgramas/h) ou quadrado (5 e 20 microgramas/h), com cantos arredondados, marcado com o nome comercial. Consiste de um revestimento protetor e de camadas funcionais. A partir da superfície externa para a superfície que adere à pele, as camadas são:

- (1) uma camada de retaguarda de rede de cor bege de material impermeável (revestimento externo);
- (2) uma borda de matriz adesiva sem buprenorfina;
- (3) uma folha de separação sobre a matriz adesiva;
- (4) a matriz adesiva contendo buprenorfina;
- (5) uma camada de proteção. Antes de usar, esta camada que cobre a camada adesiva é removida e descartada.



Desenho transversal de Restiva[®]

O sistema transdérmico Restiva[®] está disponível em três concentrações diferentes: 5 mg, 10 mg e 20 mg. A composição das três concentrações é idêntica e a proporção de buprenorfina na matriz adesiva é a mesma em cada concentração (10% por peso). A quantidade de buprenorfina liberada de cada sistema por hora é proporcional à área superficial do sistema. A pele é a barreira limitante para difusão do sistema para o interior da corrente sanguínea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR

Restiva[®] deve ser aplicado na pele não irritada e intacta, na parte externa superior do braço, na região superior do tórax, superior das costas ou no lado do tórax. Restiva[®] deve ser aplicado em um local da pele sem pelos ou quase sem pelos. Se necessário, os pelos devem ser cortados com tesoura e não depilados ou raspados.

O local da aplicação deve ser alternado se o adesivo for reaplicado ou adicionado. O local de aplicação pode ser repetido após intervalo de pelo menos 3 semanas.

O local da aplicação deve ser limpo apenas com água limpa. Sabão, álcool, óleos, loções ou dispositivos abrasivos não devem ser usados. A pele deve estar seca antes que o adesivo seja aplicado.

Uma vez que não foram estudadas possíveis interferências de protetores solares, soluções, cremes e outros produtos no desempenho do medicamento, durante o tratamento com Restiva[®], os pacientes devem evitar o uso destes produtos na área em que o adesivo será aplicado.

O adesivo deve ser usado continuamente por 7 dias. Restiva[®] deve ser aplicado imediatamente após a abertura do sachê. Após a remoção do revestimento de liberação, o adesivo transdérmico deve ser pressionado firmemente no local com a palma da mão durante aproximadamente 30 segundos, certificando-se que o contato é completo, especialmente ao redor das bordas. Se as bordas do adesivo começarem a se soltar, estas devem ser grudadas com fita adesiva adequada para pele. Banho, ducha ou natação não devem afetar o adesivo. Se um adesivo cair, um novo deve ser aplicado. Durante o tratamento com Restiva[®], os pacientes devem ser aconselhados a evitar exposição do local de aplicação a fontes de calor externas, tais como almofadas de aquecimento, cobertores elétricos, lâmpadas de aquecimento, etc, já que pode ocorrer aumento na absorção da buprenorfina, que pode levar a um aumento na incidência de eventos adversos relacionados a opioides. Os efeitos de uso de Restiva[®] em banheiras quentes e sauna não foram estudados.

Ao trocar o adesivo, os pacientes devem ser instruídos a remover o adesivo utilizado, dobrando este sobre si mesmo (unindo os lados do adesivo) e descartando com segurança, fora do alcance de crianças.

POSOLOGIA

Para uso transdérmico por 7 dias.

Cada adesivo transdérmico de 5 mg libera 5 microgramas/h de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 6,25 cm².

Cada adesivo transdérmico de 10 mg libera 10 microgramas/h de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 12,50 cm².

Cada adesivo transdérmico de 20 mg libera 20 microgramas/h de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 25 cm².

Adultos

A menor dose de Restiva[®], 5 mg, deve ser usada como a dose inicial em todos os pacientes. Deve-se considerar o histórico prévio com opioides, incluindo tolerância a opioide, se houver alguma, bem como condição geral atual e estado médico do paciente.

Titulação

Durante o início, titulação e ao longo do tratamento com Restiva[®], os pacientes podem continuar com as doses recomendadas usuais de AINEs ou paracetamol conforme a necessidade.

A dose de Restiva[®] não deve ser aumentada em intervalos menores que 3 dias, tempo necessário para que os níveis no estado de equilíbrio (*steady state*) sejam atingidos. Alterações na dosagem de Restiva[®] podem ser individualmente tituladas segundo a necessidade de analgesia suplementar e a resposta do paciente ao medicamento.

Para aumentar a dose, o adesivo que estiver sendo usado no momento deve ser retirado e um adesivo de concentração maior de Restiva[®] ou uma combinação de adesivos deve ser aplicada em um local diferente da pele para conseguir a dose requerida. Recomenda-se que não mais do que dois adesivos sejam aplicados ao mesmo tempo, independentemente da concentração destes.

A titulação deve continuar a cada 3-7 dias, até que a analgesia adequada seja alcançada.

Se o alívio adequado da dor não for alcançado com Restiva[®], o tratamento deve ser descontinuado e o paciente deve ser convertido para um regime de analgesia apropriado conforme determinado pelo médico.

Conversão de opioide ou medicamentos de combinações de proporção opioide/não-opioide:

Restiva[®] pode ser usado como uma alternativa a outros opioides, devendo-se utilizar as tabelas de conversão de opioides para a realização da troca.

Idosos

Não é necessário ajuste de dosagem no idoso.

Crianças

A segurança e eficácia de Restiva[®] em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, não é necessário ajuste de dose de Restiva[®].

Pacientes com insuficiência hepática grave podem acumular buprenorfina durante o tratamento com Restiva[®]. Deve-se considerar terapia alternativa e Restiva[®] deve ser usado com cautela neste caso.

Descontinuação

Após a remoção de um adesivo de Restiva[®], as concentrações séricas diminuem gradativamente. Isto deve ser considerado quando a terapia com Restiva[®] for seguida por tratamento com outros opioides. Como uma regra geral, um opioide subsequente não deve ser administrado dentro de 24 horas após a remoção de um adesivo Restiva[®].

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em geral, as reações adversas incluídas neste item são aquelas com uma relação plausível com o uso do medicamento, e as reações adversas excluídas são eventos menores, muito imprecisos para serem significativos, e eventos que podem ser frequentemente observados na ausência de terapia medicamentosa.

As frequências são dadas como se segue:

Muito comum: $\geq 10\%$

Comum: $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Incomum: $\geq 0,1\%$ e $< 1\%$

Rara: $\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$ (casos isolados)

Muito rara: $< 0,01\%$

Distúrbios do Sistema Imunológico

Incomum: reações alérgicas (incluindo inchaço orofaríngeo e da língua)

Rara: respostas anafiláticas

Distúrbios Metabólico e Nutricional

Comum: anorexia

Rara: desidratação

Distúrbios Psiquiátricos

Comum: confusão, depressão, insônia, nervosismo, ansiedade

Incomum: labilidade emocional, agitação, humor eufórico, alucinação, diminuição da libido, pesadelos, agressão

Rara: distúrbio psicótico

Não conhecida: despersonalização

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito comum: tontura, cefaleia, sonolência

Comum: tremor

Incomum: comprometimento da concentração, coordenação anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, comprometimento da memória, enxaqueca, síncope, parestesia

Não conhecida: convulsões

Distúrbios Oculares

Incomum: olho seco, visão embaçada

Rara: miose

Distúrbios do ouvido e labirinto

Incomum: tinido e vertigem

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações, taquicardia

Rara: angina pectoris

Distúrbios vasculares

Incomum: vermelhidão, hipertensão, hipotensão

Rara: vasodilatação, hipotensão ortostática

Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal

Comum: dispneia

Incomum: tosse, soluços, sibilos

Rara: insuficiência respiratória, depressão respiratória, asma agravada, hiperventilação, rinite

Distúrbios gastrintestinais

Muito comum: constipação, náusea, vômito

Comum: dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca

Incomum: flatulência

Rara: disfagia, íleo paralítico.

Não conhecida: diverticulite

Distúrbios hepatobiliares

Desconhecida: cólica biliar

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Muito comum: prurido

Comum: eritema, sudorese

Incomum: pele seca, urticária, dermatite de contato**

Rara: edema facial

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Incomum: espasmos musculares, mialgia

Distúrbios renal e urinário

Incomum: incontinência urinária, retenção urinária, hesitação urinária

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário

Rara: disfunção sexual

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Muito comum: reação no local da aplicação*

Comum: condições de astenia (incluindo fraqueza muscular), edema periférico

Incomum: edema, pirexia, tremores, síndrome de retirada, dermatite no local da aplicação**, dor no peito

Rara: sintomas tipo gripe

Não conhecida: síndrome de retirada neonatal

Laboratoriais

Incomum: aumento da alanina aminotransferase, diminuição de peso

Lesões, envenenamento e complicações do processo

Incomum: lesão acidental (incluindo queda)

* Inclui: eritema no local da aplicação, edema no local da aplicação, prurido no local da aplicação, erupção no local da aplicação

** Em alguns casos, reações alérgicas locais tardias ocorreram com sinais evidentes de inflamação. Nesses casos, o tratamento com Restiva® deve ser interrompido.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os sintomas de superdosagem com buprenorfina são uma extensão das ações farmacológicas. A depressão respiratória esteve ausente em alguns casos de superdosagem com buprenorfina. No entanto, depressão respiratória, incluindo apneia, ocorreu em outras situações de superdosagem. Outros sintomas incluem sedação, sonolência, náusea, vômito, colapso cardiovascular e miose marcante.

Tratamento da superdose

Retire qualquer adesivo em contato com o paciente e descarte adequadamente.

Estabeleça e mantenha uma via aérea, dê assistência ou controle a respiração conforme indicado e mantenha a temperatura corporal adequada e balanço de líquidos. Oxigênio, líquidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicado.

Um antagonista opioide específico, como naloxona, pode reverter os efeitos de buprenorfina. Entretanto, a naloxona pode ser menos efetiva em reverter os efeitos da buprenorfina quando comparado com sua capacidade de reverter os efeitos de outros agonistas μ -opioides. O tratamento com naloxona pela via intravenosa contínua deve começar com as dosagens usuais, mas doses mais elevadas podem ser necessárias.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

MS - 1.9198.0002

Farm. Resp: Kátia Esteves dos Santos

CRF-SP nº 36.165

Fabricado por:

LTS – Lohmann Therapie Systeme A.G.

Andernach - Alemanha

Registrado e importado por:

MUNDIPHARMA BRASIL PROD. MÉDICOS E FARMACÊUTICOS LTDA.

Rua Verbo Divino, 2001 – 16º andar – Sala A

Chácara Santo Antônio

São Paulo - SP

CNPJ: 15.127.898/0001-30

SAC: 0800 038 6040

sac@mundipharma.com.br



VE0116-CCDS10

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/11/2016.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/06/2017	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	14/10/2013	0873858/13-1	Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	21/11/2016	N/A	N/A	N/A