



Restiva®
5 mg buprenorfina

RESTIVA®
buprenorfina

APRESENTAÇÕES

Adesivo transdérmico.

Restiva® 5 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

Restiva® 10 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

Restiva® 20 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

USO TRANSDÉRMICO. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Restiva® 5mg:

Cada adesivo transdérmico contém 5 mg de buprenorfina (libera 5 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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® 10mg:

Cada adesivo transdérmico contém 10 mg de buprenorfina (libera 10 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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® 20mg:

Cada adesivo transdérmico contém 20 mg de buprenorfina (libera 20 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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 PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Restiva® é indicado no tratamento de dor moderada a severa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de Restiva® no tratamento de dor crônica foram estudadas em 10 ensaios clínicos (1.698 pacientes tratados com Restiva®).

Os ensaios clínicos ativos e controlados por placebo incluíram pacientes com dor crônica, moderada a severa de osteoartrite e dor não-cancerígena na coluna lombar requerendo analgesia opióide.

Um único ensaio examinou a segurança das três doses de Restiva® ministradas por 72 horas a pacientes após cirurgia ortopédica.

Não foi conduzido nenhum ensaio em pacientes com dor relacionada ao câncer.

Um estudo randomizado, duplo-cego, *double-dummy*, paralelo, de equivalência comparando a eficácia e a tolerabilidade dos adesivos Restiva® 5, 10 e 20 mg aplicados a cada 7 dias com comprimidos sublinguais de buprenorfina de 200 e 400 mcg em 238 pacientes com dor moderada a severa decorrente da osteoartrite [quadril e/ou joelho, 85% > 1 ano]. Os pacientes foram titulados para controle ideal de dor em 21 dias e continuaram nesse nível por 28 dias. Paracetamol foi permitido para dor incidental e todo uso foi registrado. A variável primária de eficácia foi a intensidade da dor registrada durante o período de avaliação (Dias 3 e 7, escala BS-11). As reduções médias por protocolo em escores de dor variaram de 2,6 a 3,6 nas três avaliações diárias de classificação (manhã, meio-dia, noite) e a diferença média estimativa entre ambos os braços de tratamento foi mínima (variação 0,001-0,13). Os intervalos de confiança de 95% para a diferença entre os tratamentos ficaram dentro da faixa de variação -1 a 1, em comparação com as margens de equivalência pré-especificadas de -1,5 a 1,5 - demonstrando eficácia equivalente. Na conclusão do estudo, 70% (40/51) dos pacientes recebendo o adesivo e 75% (42/51) recebendo comprimidos classificaram seu alívio de dor como bom ou muito bom.

| | Adesivos transdérmicos de buprenorfina | Comprimidos sublinguais de buprenorfina |
|---|---|--|
| Dose | Titulação para controle ideal de dor em 21 dias com a mesma dose continuada por até 28 dias | 200 ou 400 mcg a cada 6-8 horas |
| Intensidade inicial média de dor* | 6,1 | 6,3 |
| Escores médios de intensidade de dor durante a avaliação (Dia 7) | 3,2 | 3,2 |

* A intensidade de dor foi avaliada pela escala de dor BS-11, uma escala de 10 pontos para classificação da dor atual, em que 0 = "nenhuma dor" e 10 = "a pior dor que você consegue imaginar".

Não houve nenhuma diferença no uso de medicação de escape e a incidência de descontinuação decorrente da falta de eficácia foi semelhante entre os dois grupos de tratamento (9% comprimidos sublinguais vs. 14% Restiva®). Os eventos adversos mais comuns relatados foram aqueles comumente associados com o uso de opióides (náusea, vômito, tontura, sonolência, cefaléia e constipação).

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, comparando a eficácia e a segurança dos adesivos de Restiva® 5, 10 e 20 mg aplicados a cada 7 dias com comprimidos de hidrocodona/paracetamol (2,5 mg/250 mg) em 270 pacientes com dor nas costas de moderada a severa [intensidade de dor > 5], não controlada somente por analgesia não-opiôide (ibuprofeno 400 mg).

Os pacientes foram titulados para controle ideal de dor em 21 dias e continuaram nesse nível por 35 dias. As variáveis primárias de eficácia foram de intensidade média de dor (escala BS-11*) e satisfação do paciente com a medicação nos Dias 21-56[†]. A intensidade da dor inicial média com Intenção de Tratar foi de 7,74 (grupo tratado com Restiva®) em comparação com 7,65, que sofreram redução nos Dias 21-56 para 5,96 e 6,04, respectivamente. A diferença (e o intervalo de confiança de 95%) na intensidade média de dor entre os dois tratamentos foi -0,08. A diferença entre os dois tratamentos na satisfação global do paciente foi 0,16. Restiva® foi igualmente eficaz aos comprimidos de hidrocodona/paracetamol no alívio de dor e para a satisfação do paciente.

| | Adesivos transdérmicos de buprenorfina | Comprimidos de hidrocodona/paracetamol |
|---|---|--|
| Dose | Titulação até controle ideal de dor em 21 dias, com a mesma dose continuada por até 28 dias | 1 a 3 comprimidos de hidrocodona/paracetamol (2,5 mg / 250 mg) quatro vezes ao dia |
| Intensidade inicial média de dor* | 7,74 (7,5 a 8,0) | 7,85 (7,4 a 7,9) |
| Redução na intensidade de dor desde o período inicial até o final do estudo* | 1,78 | 1,61 |

| | | |
|--|------------------|------------------|
| Intensidade média de dor nos Dias 21-56* | 5,96 (5,6 a 6,3) | 6,04 (5,7 a 6,4) |
| Satisfação global do paciente com a medicação nos Dias 21-56† | 1,53 (1,4 a 1,7) | 1,37 (1,2 a 1,5) |

A maioria dos eventos adversos foi de severidade leve ou moderada e foi tipicamente associada com a terapia opióide. As retiradas decorrentes da falta de eficácia foram semelhantes para ambos os grupos (15% para Restiva® e 14% para hidrocodona/paracetamol). Nenhuma alteração nos valores laboratoriais foi considerada como tendo relação com o tratamento e nenhuma alteração clinicamente importante foi relatada para taxa de pulso, freqüência respiratória ou exames físicos.

* A intensidade de dor foi avaliada pela escala de dor BS-11, uma escala de 10 pontos para classificação da dor atual, em que 0 = "nenhuma dor" e 10 = "a pior dor que você consegue imaginar".

† A satisfação global do paciente com a medicação foi avaliada em uma escala com 4 pontos, com a pergunta "Classifique a medicação do estudo que você recebeu para dor".

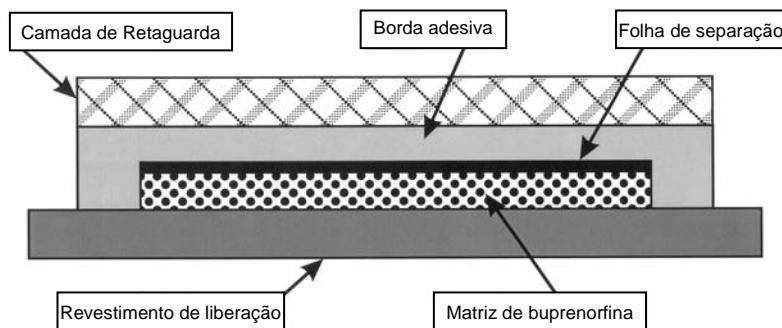
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Buprenorfina é um pó branco ou quase branco, muito solúvel em água, livremente solúvel em acetona, solúvel em metanol e éter, e ligeiramente solúvel em ciclohexano. O *pKa* é 8,5. O nome químico da buprenorfina é (2S)-2-[17-(ciclopropilmetil)-4, 5α-epoxi-3α-hidroxi-6-metoxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il]-3, 3-dimetilbutan-2-ol. O peso molecular é 467,6 e a fórmula empírica é C₂₉H₄₁NO₄.

Restiva® é um adesivo com matriz de cor bege, retangular (10 microgramas/h) ou quadrado (5 e 20 microgramas/h) com cantos arredondados, marcados com o nome comercial e consistindo 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 com cor bege de material impermeável;
- (2) uma borda de matriz adesiva sem buprenorfina;
- (3) uma folha separadora sobre a matriz adesiva;
- (4) a matriz adesiva contendo buprenorfina;
- (5) um revestimento de liberação [*release liner*]. Antes de usar, o revestimento de liberação que cobre a camada adesiva é removido e descartado.



Desenho transversal de Restiva®

O sistema transdérmico Restiva® está disponível em três potências diferentes: 5 microgramas/h, 10 microgramas/h e 20 microgramas/h. A composição de todas as três potências é idêntica. A proporção de buprenorfina na matriz adesiva é a mesma em cada potência (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.

Farmacodinâmica

Buprenorfina é um agonista opióide parcial, agindo no receptor opióide mu. Ela também tem atividade antagonista no receptor opióide kappa. As atividades de agonista opióide da buprenorfina têm relação com a dose.

Assim como outros agonistas opióides, a buprenorfina produz analgesia relacionada com a dose; entretanto, um efeito teto para analgesia está bem documentado. A buprenorfina se liga ao receptor mu lentamente, o que pode ser responsável pela duração prolongada de analgesia e, em parte, pelo limitado potencial de dependência física observado com o medicamento.

Buprenorfina produz efeitos semelhantes a outros opióides sobre o sistema nervoso central, e sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrintestinal, embora a intensidade e a duração dos efeitos possam variar em comparação com outros opióides.

Os opióides também podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal ou -gonadal, incluindo um aumento na prolactina sérica e diminuições no cortisol e na testosterona no plasma, o que pode se manifestar em sintomas clínicos.

Uma vez que a atividade agonista do receptor kappa tem relação com efeitos psicotomiméticos e disfóricos, é esperado que a buprenorfina produza menos efeitos psicotomiméticos e disfóricos do que medicamentos com atividades agonistas kappa.

Assim como outros agonistas opióides, a buprenorfina pode produzir aumentos na pressão do líquido cérebro-espinal, causar atividade mental alterada, confusão mental ou amnésia.

Buprenorfina age reduzindo a pressão sanguínea de uma maneira semelhante à de outros opióides. A aplicação de Restiva® resultou em diminuições transitórias na pressão sanguínea em indivíduos jovens e idosos saudáveis, sem eventos adversos clínicos.

A depressão respiratória é menos comum do que com agonistas mu completos, tal como a morfina, e parece haver um efeito teto. Quando ocorre depressão respiratória, ela parece ter um início mais lento e uma duração mais longa em comparação com a morfina. Assim como outros opióides, buprenorfina pode causar náusea, vômito, constipação e um aumento na pressão do trato biliar. Foram vistos efeitos sobre o sistema imune com opióides naturais como a morfina em estudos *in vitro* e com animais, embora a significância clínica desses efeitos seja desconhecida. Não se sabe se a buprenorfina, um opióide semi-sintético, tem efeitos imunológicos semelhantes aos da morfina.

Buprenorfina pode causar retenção urinária e miose relacionada com a dose em alguns pacientes.

Farmacocinética

Cada adesivo transdérmico de Restiva® fornece uma deposição constante de buprenorfina por até 7 dias. O estado estacionário é conseguido no terceiro dia após a primeira aplicação. Após a remoção de Restiva®, as concentrações de buprenorfina declinam, diminuindo aproximadamente 50% em 12 horas (variação 10-24 h).

Restiva® 5 microgramas/h, 10 microgramas/h e 20 microgramas/h fornecem aumentos proporcionais à dose na exposição total (AUC) ao longo do período de aplicação de 7 dias. Os aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas ocorrem no estado estacionário com a aplicação de Restiva® por até 60 dias. Durante os 60 dias, não ocorre acúmulo de buprenorfina no plasma.

A taxa de liberação de buprenorfina de cada adesivo é proporcional à área superficial. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 5 microgramas/h libera 5 microgramas de buprenorfina por hora, e contém um total de 5 mg de buprenorfina. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 10 microgramas/h libera 10 microgramas de buprenorfina por hora e contém um total de 10 mg de buprenorfina. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 20 microgramas/h libera 20 microgramas de buprenorfina por hora e contém um total de 20 mg de buprenorfina.

Absorção: Após a aplicação de Restiva®, buprenorfina se difunde do adesivo através da pele.

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

Ingestão oral acidental: níveis sistêmicos mensuráveis de buprenorfina foram demonstrados em cães que receberam adesivos de Restiva® por administração oral.

Distribuição: Buprenorfina é aproximadamente 96% ligada a proteínas plasmáticas.

Em um estudo de buprenorfina IV em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário foi 430 L, o que é indicativo da alta lipofiliação do medicamento.

Após administração IV, buprenorfina e seus metabólitos são secretados na bile, e por vários minutos se distribuem para o líquido cérebro-espinal (CSF). As concentrações de CSF parecem ser de aproximadamente 15% a 25% das concentrações plasmáticas concomitantes.

Metabolismo e Eliminação: O metabolismo de buprenorfina na pele após a aplicação de Restiva® é desprezível. Buprenorfina é eliminada via metabolismo hepático, com subsequente excreção biliar e excreção renal de 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 também é glicuronizada antes da eliminação. Buprenorfina também é eliminada nas fezes em 7 dias. Em um estudo em pacientes pós-operatórios, a depuração total de buprenorfina foi de 55 L/h.

Norbuprenorfina é o único metabólito ativo conhecido da buprenorfina. Já se sabia que ele causa depressão respiratória em ratos quando administrado em concentrações pelo menos 50 vezes maiores que aquelas observadas após a aplicação de Restiva® 20 microgramas/h.

Inibidores específicos de CYP450 (por exemplo, cetoconazol, gestodeno, nifedipina, norfluoxetina, ritonavir) inibiram a formação do metabólito de buprenorfina, a norbuprenorfina, em microsomas humanos.

Local de Aplicação

Um estudo 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, 5º espaço intercostal).

Em um estudo de indivíduo saudável aplicando Restiva® repetidamente no mesmo local, a reaplicação imediata provocou aumento da absorção, sem eventos adversos clínicos. Por esse motivo, recomenda-se rodízio dos locais de aplicação. Em outro estudo em indivíduos saudáveis, a aplicação de uma almofada de aquecimento diretamente sobre o adesivo Restiva® provocou um aumento transitório de 26 – 55% nas concentrações sanguíneas de buprenorfina. As concentrações voltaram ao normal dentro de 5 horas após remoção da almofada de aquecimento.

Por esse motivo, não se recomenda a aplicação de fontes de calor, tais como bolsas de água quente, almofadas de calor ou cobertores elétricos diretamente no adesivo de Restiva®. Uma almofada de aquecimento aplicada no mesmo local após a remoção do adesivo Restiva® não alterou a absorção na pele.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Restiva® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à buprenorfina ou a qualquer um dos componentes do adesivo.

Restiva® é contraindicado em pacientes com função respiratória severamente comprometida ou em pacientes que recebem concomitantemente inibidores não-seletivos da monoamina oxidase (IMAOs) no momento ou dentro de 14 dias da parada do tratamento com IMAOs não-seletivos.

Restiva® não deve ser usado para o tratamento de dependência de narcóticos.

Não use esse medicamento, se você tiver dificuldade de engolir ou respirar.

Este medicamento é contraindicado para uso pediátrico.

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

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Restiva® deve ser usado com precaução particular em pacientes com distúrbios convulsivos, lesão cerebral, choque, um nível reduzido de consciência de origem incerta, lesões intracranianas ou aumento na pressão intracraniana, função respiratória severamente comprometida, comprometimento hepático severo e em pacientes recebendo concomitantemente inibidores de monoamina oxidase (IMAOs) ou que receberam IMAOs nas duas semanas anteriores. Utilizar com precaução em pacientes com hipotensão, hipovolemia, doença do trato biliar, pancreatite, distúrbios intestinais inflamatórios, hipertrofia prostática, insuficiência adrenocortical, doença renal ou hepática crônica e pacientes debilitados. Assim como todas as preparações opioides, os pacientes que serão submetidos à cordotomia ou a outros procedimentos cirúrgicos de alívio de dor não devem utilizar Restiva® por, pelo menos, 24 horas antes da cirurgia. Restiva® deve ser utilizado com precaução após cirurgia abdominal, já que os opioides são conhecidos por comprometer a motilidade intestinal. Depressão respiratória significante foi associada com buprenorfina, particularmente pela via intravenosa. Ocorreram inúmeras mortes quando dependentes abusaram de buprenorfina por via intravenosa, normalmente com o uso concomitante de benzodiazepinas. Foram relatadas mortes adicionais por superdosagem decorrentes de etanol e benzodiazepinas em combinação com buprenorfina. Deve se ter consideração especial 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.

Em um estudo do efeito de Restiva® no intervalo QTc em 131 homens saudáveis, as dosagens terapêuticas (10 mcg/h) não tiveram nenhum efeito sobre o intervalo QTc. Dosagens maiores (40 mcg/h) e o controle ativo (moxifloxacina 400 mg) cada uma produziram aumentos de 5,9 msegundos no intervalo QTc. Essa observação deve ser levada em consideração quando se prescrever Restiva® para pacientes com prolongação congênita de QT e para pacientes tomando medicações antiarrítmicas de Classe 1A (por exemplo, quinidina, procainamida) ou de Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol) ou qualquer outra medicação que prolonga o intervalo QT. Um estudo de cinética não indicou nenhuma alteração das concentrações plasmáticas de buprenorfina em indivíduos com febre leve induzida por administração de endotoxina. Entretanto, uma vez que um maior fluxo sanguíneo para a pele pode aumentar a absorção, os pacientes com doença febril severa devem ser monitorados em relação a efeitos colaterais e podem requerer ajuste da dose.

Assim como todos os opioides, uma redução na dosagem pode ser aconselhável no hipotireoidismo.

Restiva® não é recomendado para analgesia no período pós-operatório imediato ou em outras situações caracterizadas por um índice terapêutico estreito ou um requerimento analgésico rapidamente variante.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Dependência de Drogas

Estudos controlados em humanos e animais indicam que buprenorfina tem uma menor probabilidade de dependência do que os analgésicos agonistas puros. Em homens, efeitos euforigênicos limitados foram observados com buprenorfina. Isso pode resultar em certo abuso do produto e deve ser tomado cuidado quando prescrever 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. A retirada (síndrome de abstinência), quando ocorrer, geralmente é leve, começa após 2 dias e pode durar até 2 semanas.

Uso em Pacientes Dependentes de Narcóticos

Os médicos devem tomar cuidado para não prescrever Restiva® para pacientes que sabidamente são ou que se suspeita serem dependentes de narcóticos. Devido a suas propriedades antagonistas, Restiva® não pode substituir outros agonistas opioides e pode induzir sintomas de retirada nesses pacientes.

Pacientes Naïve para Opioides

A menor dose disponível, Restiva® 5 microgramas/h, deve ser usada como a dose de partida em pacientes naïve para opioides.

Comprometimento Renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose por causa de comprometimento renal.

Comprometimento Hepático

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes por causa de comprometimento hepático leve a moderado.

Pacientes com comprometimento hepático severo podem acumular buprenorfina durante o tratamento com Restiva®. Deve ser dada consideração à terapia alternativa e Restiva® deve ser usado com precaução, se alguma, em tais pacientes.

Uso em Crianças

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

Dirigindo e Operando Maquinário Perigoso

Buprenorfina pode modificar as reações dos pacientes em uma extensão variável dependendo da dosagem e da susceptibilidade individual. Se afetados, os pacientes não devem dirigir ou operar maquinário.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Comprometimento da Fertilidade

O potencial carcinogênico de buprenorfina atualmente é desconhecido. 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 conduzido nenhum estudo de carcinogenicidade com Restiva®. Não foi observada nenhuma evidência de carcinogenicidade decorrente da buprenorfina em estudos durante a vida em 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. O nível sem efeito 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, em uma base de área superficial.

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 de buprenorfina em ratos não demonstraram evidência de fertilidade comprometida em doses VO diárias de até 80 mg/kg/dia ou doses SC diárias de até 5 mg/kg/dia. 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, em uma base de área superficial.

Gravidez e lactação**Uso na Gravidez: Categoria C.**

Buprenorfina demonstrou cruzar a placenta. Analgésicos opioides, incluindo buprenorfina, podem causar depressão respiratória no bebê recém-nascido. Foram relatados sintomas da retirada em bebês recém-nascidos com o uso prolongado dessa classe de medicamentos. Não há estudos adequados e bem controlados de buprenorfina ou Restiva® em mulheres grávidas. Em coelhas prenhas, buprenorfina produziu perdas pré-implantação estatisticamente significantes nas doses VO \geq 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, em uma base de área superficial). Distócia foi observada em ratas prenhas tratadas IM com doses de buprenorfina \geq 1 mg/kg/dia (aproximadamente 17 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Estudos de fertilidade de desenvolvimento peri- e pós-natal 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 em uma base mg/m²). Doses sem efeito para a mortalidade neonatal não foram estabelecidas. Atrasos na ocorrência de reflexo de endireitamento e resposta defensiva foram observados em filhotes de ratos com uma dose de buprenorfina \geq 8 mg/kg/dia VO ($>$ 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg em uma base mg/m²). Não foi observada nenhuma evidência para atividade teratogênica em estudos em animais com doses de buprenorfina variando de 14 a $>$ 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg, em uma base de área superficial.

Não foi observado nenhum efeito sobre o desenvolvimento embriofetal em estudos com adesivos de Restiva® topicamente aplicados em ratos e em coelhos (exposição sistêmica a buprenorfina até cerca de 30 e 6 vezes, respectivamente, a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg, em uma base da área superficial). Entretanto, foi demonstrada absorção sistêmica somente durante a gestação tardia em coelhos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**Uso em Lactação**

Estudos em animais indicam que 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 tratados com buprenorfina durante a lactação.

Devido ao fato de que a buprenorfina pode passar para o leite materno, Restiva® não deve ser usado por mulheres amamentando.**Teste Laboratorial**

Foram observados níveis aumentados de aminotransferase e diminuição de peso.

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. 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®, assim como todos os analgésicos opioides, deve ser administrado com precaução em pacientes que estão atualmente tomando outros depressores de SNC ou outros medicamentos que podem causar depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou potencialmente resultam em coma. Tais agentes incluem sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, outros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de ação central, benzodiazepinas 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. Buprenorfina é metabolizada a norbuprenorfina por CYP450 3A4. Aconselha-se cuidado quando Restiva® é administrado

concomitantemente com inibidores de CYP3A4 (por exemplo, inibidores de protease, algumas classes de medicamento de antimicóticos azóis, antagonistas de canal de cálcio e antibióticos macrólidos) já que isso pode levar a níveis aumentados de buprenorfina. A co-administração de Restiva® e inidores de enzima (por exemplo, fenobarbitona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) poderia levar à depuração aumentada resultante em eficácia reduzida.

Em pacientes de ensaios 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 tomando warfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Restiva® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Restiva® tem validade de 24 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

Os adesivos Restiva® são retangulares ou quadrados com cantos arredondados e de coloração bege. Cada adesivo de Restiva® é impresso com o nome comercial e a potência em tinta azul. Cada potência tem um tamanho diferente. Quanto maior a potência, maior o tamanho do adesivo. Restiva® é fornecido em caixas de cartolina contendo 1, 2 ou 4 adesivos embalados individualmente.

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, sem cicatrizes grandes. Restiva® deve ser aplicado em um local da pele relativamente sem pêlos ou quase sem pêlos. Se necessário, os pêlos devem ser cortados com tesoura e não depilados.

O local da aplicação deve ser limpo com água. Sabão, álcool, óleos, loções ou dispositivos abrasivos não devem ser usados. A pele deve estar seca antes que o adesivo seja aplicado. 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 soltar, elas devem ser grudadas com fita adesiva adequada para pele. O adesivo deve ser usado continuamente por 7 dias.

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, saunas, banheiras quentes e camas de água aquecidas, etc, já que pode ocorrer aumento na absorção do medicamento. Os efeitos de uso em banheiras quentes e sauna não foram estudados. Ao trocar o adesivo, os pacientes devem ser instruídos a remover o Restiva® usado, dobrando sobre ele 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 e contém 5,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 6,25 cm².

Cada adesivo transdérmico de 10 mg libera 10 microgramas/h e contém 10,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 12,50 cm².

Cada adesivo transdérmico de 20 mg libera 20 microgramas/h e contém 20,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 25 cm².

Adultos

A menor dose, Restiva® 5 microgramas/h, deve ser usada como a dose inicial. Deve-se dar consideração ao histórico prévio com opióides do paciente, incluindo tolerância a opióide, se houver alguma, bem como condição geral atual e o estado médico do paciente. Não é necessário nenhum ajuste de dosagem no idoso.

Titulação

Durante a iniciação e a titulação com Restiva®, os pacientes devem tomar as doses recomendadas usuais de analgésicos suplementares de curta ação conforme a necessidade até a eficácia analgésica com Restiva® ser conseguida.

A dose de Restiva® não deve ser aumentada em intervalos inferiores de 3 dias, quando os níveis no estado estacionário são conseguidos e o efeito máximo de uma dada dose é estabelecido. Alterações na dosagem de Restiva® podem ser individualmente tituladas segundo a necessidade para analgesia PRN suplementar e a resposta do paciente a Restiva®.

Para aumentar a dose, o adesivo que estiver atualmente sendo usado deve ser retirado e uma potência maior de Restiva® ou uma combinação de adesivos deve ser aplicada em um local diferente da pele para conseguir a dose requerida. **Um adesivo novo não deve ser aplicado no mesmo local de pele por 3-4 semanas.** Recomenda-se que não mais do que dois adesivos sejam aplicados ao mesmo tempo, independentemente da potência.

Os pacientes devem ser cuidadosa e regularmente monitorados para avaliar a dose ideal e a duração do tratamento. Se o alívio adequado da dor não foi alcançado com as doses máximas de Restiva®, o paciente deve ser convertido para um opióide forte por 24 h.

Pacientes Naïve para Opióides

Em situações em que é clinicamente indicado iniciar a terapia opióide com um opióide de manutenção (24 horas) em um paciente *naïve* para opióide, ensaios clínicos mostraram que Restiva® é um medicamento apropriado. A menor dose disponível (Restiva® 5 microgramas/h) deve ser usada como a dose inicial. Se o paciente estiver tomando analgésicos suplementares, esses podem ser continuados em uma base PRN conforme o ajuste de dose de Restiva®.

Conversão de Opióide ou Medicamentos de Combinações de Proporção Opióide/Não-opiôide:

Restiva® foi usado como uma alternativa em pacientes tomando doses menores de opióides (até 90 mg/dia de morfina oral) e analgésicos de combinação. Tais pacientes devem ser iniciados com uma dose baixa de Restiva® e continuar com a mesma dose e programação de dosagem de sua base de esquema diária prévia durante a titulação.

Crianças

O uso em crianças não é recomendado em decorrência de falta de dados de eficácia clínica e segurança em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Comprometimento Renal e Hepático

Não se requer nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Os pacientes com comprometimento hepático severo podem acumular buprenorfina logo, nesses casos, Restiva® deve ser usado com cuidado.

Descontinuação

Após a remoção de um adesivo de Restiva®, as concentrações séricas de buprenorfina diminuem gradativamente e o efeito analgésico é mantido por algum tempo. Isto deve ser considerado quando o uso de Restiva® deve ser seguido por outros opióides. Como uma regra geral, um opióide subsequente não deve ser administrado dentro de 24 horas da remoção de um adesivo Restiva®.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muito comum = maior que 10%

Comum = entre 1% e 10%

Incomum = entre 0,1% e 1%

Raro = entre 0,01% e 0,1%

* pelo menos um caso sério

As reações adversas que podem ser associadas com a terapia de Restiva® no uso clínico são semelhantes àquelas observadas com outros analgésicos opioides e tendem a reduzir com o tempo, com exceção da constipação.

As seguintes reações adversas foram relatadas durante ensaios clínicos com Restiva®:

Gastrintestinal

Muito comum: constipação*, boca seca, náusea*, vômito*

Comum: anorexia, diarreia*, dispepsia*

Incomum: flatulência

Raro: diverticulite*, disfagia, íleo, cólica biliar*

Sistema Nervoso Central

Muito comum: tontura, sonolência*, confusão

Comum: ansiedade, confusão, depressão*, insônia, nervosismo, parestesia

Incomum: comprometimento da concentração, coordenação anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, comprometimento da memória, enxaqueca, síncope*, tremor, labilidade de afeto, agitação, despersonalização, humor eufórico, alucinação, queda da libido, pesadelos,

Raro: distúrbio psicótico

Cardiovascular

Comum: vasodilatação

Incomum: angina de peito, palpitações, taquicardia, vermelhidão, hipertensão*, hipotensão ortostática

Geniturinário

Incomum: incontinência urinária, retenção urinária

Raro: hesitação urinária, disfunção sexual

Metabólico e Nutricional

Comum: edema, edema periférico

Incomum: desidratação*

Respiratório

Comum: dispneia*

Incomum: asma agravada*, tosse, soluços, hiperventilação, hipóxia, rinite*, respiração ofegante*

Raro: insuficiência respiratória *

Pele e Apêndices

Muito comum: prurido*, prurido no local, reação no local de aplicação

Comum: eritema no local, exantema, exantema no local, suor*

Incomum: pele seca, edema facial, urticária

Sentidos Especiais

Comum: perversão do gosto

Incomum: olho seco, visão embaçada, tinido, vertigem

Raro: miose

Corpo como um Todo

Muito comum: dor de cabeça*

Comum: dor abdominal*, astenia* (incluindo fraqueza muscular), dor torácica*, dor, edema periférico

Incomum: reação alérgica (incluindo inchaço orofaríngeo e língua inchada), cãimbra muscular, espasmo muscular, mialgia, doença semelhante à gripe, mal-estar, edema, pirexia*, tremores*, síndrome de retirada e lesão accidental (incluindo queda)

A incidência de reações adversas não variou com a idade ou a raça. A incidência da maioria dos eventos adversos foi semelhante para homens e mulheres, mas as mulheres relataram náusea, vômito, tontura e cefaléia 10% a 15% mais frequentemente do que os homens.

Em casos de eventos adversos, notifique ao 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 semelhantes a outros analgésicos de ação central devem ser esperados e são uma extensão das ações farmacológicas. Eles incluem depressão respiratória, incluindo apneia, sedação, sonolência, náusea, vômito, colapso cardiovascular e miose marcante. A depressão respiratória estava ausente em alguns casos de superdosagem.

Tratamento de Superdosagem

Retire qualquer adesivo em contato com o paciente. Estabeleça e mantenha uma via aérea do paciente, assista 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 narcótico específico, tal como naloxona, pode reverter os efeitos de buprenorfina. A dose de naloxona deve começar com as dosagens usuais, mas podem estar na variação de 5 a 12 mg intravenosamente. O início do efeito de naloxona pode ser atrasado por 30 minutos ou mais. Manutenção de ventilação adequada é mais importante do que o tratamento com naloxona.

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 - 1.2214.0077
Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira
CRF-SP nº 32.700

Importado por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.
Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias, 3400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27
Indústria Brasileira

Fabricado por:
LTS – Lohmann Therapie Systeme A.G.
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach - Alemanha

Licenciado por:
MUNDIPHARMA GmbH
Basiléia
Suíça

[®]: é uma Marca Registrada

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PS – código interno:xxxxxx-x

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (02/12/2014).



Restiva®
10 mg buprenorfina

RESTIVA®
buprenorfina

APRESENTAÇÕES

Adesivo transdérmico.

Restiva® 5 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

Restiva® 10 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

Restiva® 20 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

USO TRANSDÉRMICO. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Restiva® 5mg:

Cada adesivo transdérmico contém 5 mg de buprenorfina (libera 5 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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® 10mg:

Cada adesivo transdérmico contém 10 mg de buprenorfina (libera 10 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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® 20mg:

Cada adesivo transdérmico contém 20 mg de buprenorfina (libera 20 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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 PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Restiva® é indicado no tratamento de dor moderada a severa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de Restiva® no tratamento de dor crônica foram estudadas em 10 ensaios clínicos (1.698 pacientes tratados com Restiva®).

Os ensaios clínicos ativos e controlados por placebo incluíram pacientes com dor crônica, moderada a severa de osteoartrite e dor não-cancerígena na coluna lombar requerendo analgesia opióide.

Um único ensaio examinou a segurança das três doses de Restiva® ministradas por 72 horas a pacientes após cirurgia ortopédica.

Não foi conduzido nenhum ensaio em pacientes com dor relacionada ao câncer.

Um estudo randomizado, duplo-cego, *double-dummy*, paralelo, de equivalência comparando a eficácia e a tolerabilidade dos adesivos Restiva® 5, 10 e 20 mg aplicados a cada 7 dias com comprimidos sublinguais de buprenorfina de 200 e 400 mcg em 238 pacientes com dor moderada a severa decorrente da osteoartrite [quadril e/ou joelho, 85% > 1 ano]. Os pacientes foram titulados para controle ideal de dor em 21 dias e continuaram nesse nível por 28 dias. Paracetamol foi permitido para dor incidental e todo uso foi registrado. A variável primária de eficácia foi a intensidade da dor registrada durante o período de avaliação (Dias 3 e 7, escala BS-11). As reduções médias por protocolo em escores de dor variaram de 2,6 a 3,6 nas três avaliações diárias de classificação (manhã, meio-dia, noite) e a diferença média estimativa entre ambos os braços de tratamento foi mínima (variação 0,001-0,13). Os intervalos de confiança de 95% para a diferença entre os tratamentos ficaram dentro da faixa de variação -1 a 1, em comparação com as margens de equivalência pré-especificadas de -1,5 a 1,5 - demonstrando eficácia equivalente. Na conclusão do estudo, 70% (40/51) dos pacientes recebendo o adesivo e 75% (42/51) recebendo comprimidos classificaram seu alívio de dor como bom ou muito bom.

| | Adesivos transdérmicos de buprenorfina | Comprimidos sublinguais de buprenorfina |
|---|---|--|
| Dose | Titulação para controle ideal de dor em 21 dias com a mesma dose continuada por até 28 dias | 200 ou 400 mcg a cada 6-8 horas |
| Intensidade inicial média de dor* | 6,1 | 6,3 |
| Escores médios de intensidade de dor durante a avaliação (Dia 7) | 3,2 | 3,2 |

* A intensidade de dor foi avaliada pela escala de dor BS-11, uma escala de 10 pontos para classificação da dor atual, em que 0 = "nenhuma dor" e 10 = "a pior dor que você consegue imaginar".

Não houve nenhuma diferença no uso de medicação de escape e a incidência de descontinuação decorrente da falta de eficácia foi semelhante entre os dois grupos de tratamento (9% comprimidos sublinguais vs. 14% Restiva®). Os eventos adversos mais comuns relatados foram aqueles comumente associados com o uso de opióides (náusea, vômito, tontura, sonolência, cefaléia e constipação).

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, comparando a eficácia e a segurança dos adesivos de Restiva® 5, 10 e 20 mg aplicados a cada 7 dias com comprimidos de hidrocodona/paracetamol (2,5 mg/250 mg) em 270 pacientes com dor nas costas de moderada a severa [intensidade de dor > 5], não controlada somente por analgesia não-opiôide (ibuprofeno 400 mg).

Os pacientes foram titulados para controle ideal de dor em 21 dias e continuaram nesse nível por 35 dias. As variáveis primárias de eficácia foram de intensidade média de dor (escala BS-11*) e satisfação do paciente com a medicação nos Dias 21-56[†]. A intensidade da dor inicial média com Intenção de Tratar foi de 7,74 (grupo tratado com Restiva®) em comparação com 7,65, que sofreram redução nos Dias 21-56 para 5,96 e 6,04, respectivamente. A diferença (e o intervalo de confiança de 95%) na intensidade média de dor entre os dois tratamentos foi -0,08. A diferença entre os dois tratamentos na satisfação global do paciente foi 0,16. Restiva® foi igualmente eficaz aos comprimidos de hidrocodona/paracetamol no alívio de dor e para a satisfação do paciente.

| | Adesivos transdérmicos de buprenorfina | Comprimidos de hidrocodona/paracetamol |
|---|---|--|
| Dose | Titulação até controle ideal de dor em 21 dias, com a mesma dose continuada por até 28 dias | 1 a 3 comprimidos de hidrocodona/paracetamol (2,5 mg / 250 mg) quatro vezes ao dia |
| Intensidade inicial média de dor* | 7,74 (7,5 a 8,0) | 7,85 (7,4 a 7,9) |
| Redução na intensidade de dor desde o período inicial até o final do estudo* | 1,78 | 1,61 |

| | | |
|--|------------------|------------------|
| Intensidade média de dor nos Dias 21-56* | 5,96 (5,6 a 6,3) | 6,04 (5,7 a 6,4) |
| Satisfação global do paciente com a medicação nos Dias 21-56† | 1,53 (1,4 a 1,7) | 1,37 (1,2 a 1,5) |

A maioria dos eventos adversos foi de severidade leve ou moderada e foi tipicamente associada com a terapia opióide. As retiradas decorrentes da falta de eficácia foram semelhantes para ambos os grupos (15% para Restiva® e 14% para hidrocodona/paracetamol). Nenhuma alteração nos valores laboratoriais foi considerada como tendo relação com o tratamento e nenhuma alteração clinicamente importante foi relatada para taxa de pulso, freqüência respiratória ou exames físicos.

* A intensidade de dor foi avaliada pela escala de dor BS-11, uma escala de 10 pontos para classificação da dor atual, em que 0 = "nenhuma dor" e 10 = "a pior dor que você consegue imaginar".

† A satisfação global do paciente com a medicação foi avaliada em uma escala com 4 pontos, com a pergunta "Classifique a medicação do estudo que você recebeu para dor".

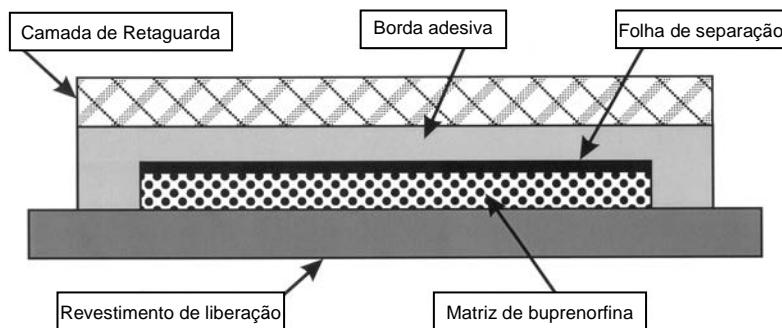
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Buprenorfina é um pó branco ou quase branco, muito solúvel em água, livremente solúvel em acetona, solúvel em metanol e éter, e ligeiramente solúvel em ciclohexano. O *pKa* é 8,5. O nome químico da buprenorfina é (2S)-2-[17-(ciclopropilmetil)-4, 5α-epoxi-3α-hidroxi-6-metoxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il]-3, 3-dimetilbutan-2-ol. O peso molecular é 467,6 e a fórmula empírica é C₂₉H₄₁NO₄.

Restiva® é um adesivo com matriz de cor bege, retangular (10 microgramas/h) ou quadrado (5 e 20 microgramas/h) com cantos arredondados, marcados com o nome comercial e consistindo 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 com cor bege de material impermeável;
- (2) uma borda de matriz adesiva sem buprenorfina;
- (3) uma folha separadora sobre a matriz adesiva;
- (4) a matriz adesiva contendo buprenorfina;
- (5) um revestimento de liberação [*release liner*]. Antes de usar, o revestimento de liberação que cobre a camada adesiva é removido e descartado.



Desenho transversal de Restiva®

O sistema transdérmico Restiva® está disponível em três potências diferentes: 5 microgramas/h, 10 microgramas/h e 20 microgramas/h. A composição de todas as três potências é idêntica. A proporção de buprenorfina na matriz adesiva é a mesma em cada potência (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.

Farmacodinâmica

Buprenorfina é um agonista opióide parcial, agindo no receptor opióide mu. Ela também tem atividade antagonista no receptor opióide kappa. As atividades de agonista opióide da buprenorfina têm relação com a dose.

Assim como outros agonistas opióides, a buprenorfina produz analgesia relacionada com a dose; entretanto, um efeito teto para analgesia está bem documentado. A buprenorfina se liga ao receptor mu lentamente, o que pode ser responsável pela duração prolongada de analgesia e, em parte, pelo limitado potencial de dependência física observado com o medicamento.

Buprenorfina produz efeitos semelhantes a outros opióides sobre o sistema nervoso central, e sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrintestinal, embora a intensidade e a duração dos efeitos possam variar em comparação com outros opióides.

Os opióides também podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal ou -gonadal, incluindo um aumento na prolactina sérica e diminuições no cortisol e na testosterona no plasma, o que pode se manifestar em sintomas clínicos.

Uma vez que a atividade agonista do receptor kappa tem relação com efeitos psicotomiméticos e disfóricos, é esperado que a buprenorfina produza menos efeitos psicotomiméticos e disfóricos do que medicamentos com atividades agonistas kappa.

Assim como outros agonistas opióides, a buprenorfina pode produzir aumentos na pressão do líquido cérebro-espinal, causar atividade mental alterada, confusão mental ou amnésia.

Buprenorfina age reduzindo a pressão sanguínea de uma maneira semelhante à de outros opióides. A aplicação de Restiva® resultou em diminuições transitórias na pressão sanguínea em indivíduos jovens e idosos saudáveis, sem eventos adversos clínicos.

A depressão respiratória é menos comum do que com agonistas mu completos, tal como a morfina, e parece haver um efeito teto. Quando ocorre depressão respiratória, ela parece ter um início mais lento e uma duração mais longa em comparação com a morfina. Assim como outros opióides, buprenorfina pode causar náusea, vômito, constipação e um aumento na pressão do trato biliar. Foram vistos efeitos sobre o sistema imune com opióides naturais como a morfina em estudos *in vitro* e com animais, embora a significância clínica desses efeitos seja desconhecida. Não se sabe se a buprenorfina, um opióide semi-sintético, tem efeitos imunológicos semelhantes aos da morfina.

Buprenorfina pode causar retenção urinária e miose relacionada com a dose em alguns pacientes.

Farmacocinética

Cada adesivo transdérmico de Restiva® fornece uma deposição constante de buprenorfina por até 7 dias. O estado estacionário é conseguido no terceiro dia após a primeira aplicação. Após a remoção de Restiva®, as concentrações de buprenorfina declinam, diminuindo aproximadamente 50% em 12 horas (variação 10-24 h).

Restiva® 5 microgramas/h, 10 microgramas/h e 20 microgramas/h fornecem aumentos proporcionais à dose na exposição total (AUC) ao longo do período de aplicação de 7 dias. Os aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas ocorrem no estado estacionário com a aplicação de Restiva® por até 60 dias. Durante os 60 dias, não ocorre acúmulo de buprenorfina no plasma.

A taxa de liberação de buprenorfina de cada adesivo é proporcional à área superficial. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 5 microgramas/h libera 5 microgramas de buprenorfina por hora, e contém um total de 5 mg de buprenorfina. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 10 microgramas/h libera 10 microgramas de buprenorfina por hora e contém um total de 10 mg de buprenorfina. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 20 microgramas/h libera 20 microgramas de buprenorfina por hora e contém um total de 20 mg de buprenorfina.

Absorção: Após a aplicação de Restiva®, buprenorfina se difunde do adesivo através da pele.

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

Ingestão oral acidental: níveis sistêmicos mensuráveis de buprenorfina foram demonstrados em cães que receberam adesivos de Restiva® por administração oral.

Distribuição: Buprenorfina é aproximadamente 96% ligada a proteínas plasmáticas.

Em um estudo de buprenorfina IV em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário foi 430 L, o que é indicativo da alta lipofiliação do medicamento.

Após administração IV, buprenorfina e seus metabólitos são secretados na bile, e por vários minutos se distribuem para o líquido cérebro-espinal (CSF). As concentrações de CSF parecem ser de aproximadamente 15% a 25% das concentrações plasmáticas concomitantes.

Metabolismo e Eliminação: O metabolismo de buprenorfina na pele após a aplicação de Restiva® é desprezível. Buprenorfina é eliminada via metabolismo hepático, com subsequente excreção biliar e excreção renal de 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 também é glicuronizada antes da eliminação. Buprenorfina também é eliminada nas fezes em 7 dias. Em um estudo em pacientes pós-operatórios, a depuração total de buprenorfina foi de 55 L/h.

Norbuprenorfina é o único metabólito ativo conhecido da buprenorfina. Já se sabia que ele causa depressão respiratória em ratos quando administrado em concentrações pelo menos 50 vezes maiores que aquelas observadas após a aplicação de Restiva® 20 microgramas/h.

Inibidores específicos de CYP450 (por exemplo, cetoconazol, gestodeno, nifedipina, norfluoxetina, ritonavir) inibiram a formação do metabólito de buprenorfina, a norbuprenorfina, em microsomas humanos.

Local de Aplicação

Um estudo 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, 5º espaço intercostal).

Em um estudo de indivíduo saudável aplicando Restiva® repetidamente no mesmo local, a reaplicação imediata provocou aumento da absorção, sem eventos adversos clínicos. Por esse motivo, recomenda-se rodízio dos locais de aplicação. Em outro estudo em indivíduos saudáveis, a aplicação de uma almofada de aquecimento diretamente sobre o adesivo Restiva® provocou um aumento transitório de 26 – 55% nas concentrações sanguíneas de buprenorfina. As concentrações voltaram ao normal dentro de 5 horas após remoção da almofada de aquecimento.

Por esse motivo, não se recomenda a aplicação de fontes de calor, tais como bolsas de água quente, almofadas de calor ou cobertores elétricos diretamente no adesivo de Restiva®. Uma almofada de aquecimento aplicada no mesmo local após a remoção do adesivo Restiva® não alterou a absorção na pele.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Restiva® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à buprenorfina ou a qualquer um dos componentes do adesivo.

Restiva® é contraindicado em pacientes com função respiratória severamente comprometida ou em pacientes que recebem concomitantemente inibidores não-seletivos da monoamina oxidase (IMAOs) no momento ou dentro de 14 dias da parada do tratamento com IMAOs não-seletivos.

Restiva® não deve ser usado para o tratamento de dependência de narcóticos.

Não use esse medicamento, se você tiver dificuldade de engolir ou respirar.

Este medicamento é contraindicado para uso pediátrico.

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

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Restiva® deve ser usado com precaução particular em pacientes com distúrbios convulsivos, lesão cerebral, choque, um nível reduzido de consciência de origem incerta, lesões intracranianas ou aumento na pressão intracraniana, função respiratória severamente comprometida, comprometimento hepático severo e em pacientes recebendo concomitantemente inibidores de monoamina oxidase (IMAOs) ou que receberam IMAOs nas duas semanas anteriores. Utilizar com precaução em pacientes com hipotensão, hipovolemia, doença do trato biliar, pancreatite, distúrbios intestinais inflamatórios, hipertrofia prostática, insuficiência adrenocortical, doença renal ou hepática crônica e pacientes debilitados. Assim como todas as preparações opioides, os pacientes que serão submetidos à cordotomia ou a outros procedimentos cirúrgicos de alívio de dor não devem utilizar Restiva® por, pelo menos, 24 horas antes da cirurgia. Restiva® deve ser utilizado com precaução após cirurgia abdominal, já que os opioides são conhecidos por comprometer a motilidade intestinal. Depressão respiratória significante foi associada com buprenorfina, particularmente pela via intravenosa. Ocorreram inúmeras mortes quando dependentes abusaram de buprenorfina por via intravenosa, normalmente com o uso concomitante de benzodiazepinas. Foram relatadas mortes adicionais por superdosagem decorrentes de etanol e benzodiazepinas em combinação com buprenorfina. Deve se ter consideração especial 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.

Em um estudo do efeito de Restiva® no intervalo QTc em 131 homens saudáveis, as dosagens terapêuticas (10 mcg/h) não tiveram nenhum efeito sobre o intervalo QTc. Dosagens maiores (40 mcg/h) e o controle ativo (moxifloxacina 400 mg) cada uma produziram aumentos de 5,9 mssegundos no intervalo QTc. Essa observação deve ser levada em consideração quando se prescrever Restiva® para pacientes com prolongação congênita de QT e para pacientes tomando medicações antiarrítmicas de Classe 1A (por exemplo, quinidina, procainamida) ou de Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol) ou qualquer outra medicação que prolonga o intervalo QT. Um estudo de cinética não indicou nenhuma alteração das concentrações plasmáticas de buprenorfina em indivíduos com febre leve induzida por administração de endotoxina. Entretanto, uma vez que um maior fluxo sanguíneo para a pele pode aumentar a absorção, os pacientes com doença febril severa devem ser monitorados em relação a efeitos colaterais e podem requerer ajuste da dose.

Assim como todos os opioides, uma redução na dosagem pode ser aconselhável no hipotireoidismo.

Restiva® não é recomendado para analgesia no período pós-operatório imediato ou em outras situações caracterizadas por um índice terapêutico estreito ou um requerimento analgésico rapidamente variante.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Dependência de Drogas

Estudos controlados em humanos e animais indicam que buprenorfina tem uma menor probabilidade de dependência do que os analgésicos agonistas puros. Em homens, efeitos euforigênicos limitados foram observados com buprenorfina. Isso pode resultar em certo abuso do produto e deve ser tomado cuidado quando prescrever 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. A retirada (síndrome de abstinência), quando ocorrer, geralmente é leve, começa após 2 dias e pode durar até 2 semanas.

Uso em Pacientes Dependentes de Narcóticos

Os médicos devem tomar cuidado para não prescrever Restiva® para pacientes que sabidamente são ou que se suspeita serem dependentes de narcóticos. Devido a suas propriedades antagonistas, Restiva® não pode substituir outros agonistas opioides e pode induzir sintomas de retirada nesses pacientes.

Pacientes Naïve para Opioides

A menor dose disponível, Restiva® 5 microgramas/h, deve ser usada como a dose de partida em pacientes naïve para opioides.

Comprometimento Renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose por causa de comprometimento renal.

Comprometimento Hepático

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes por causa de comprometimento hepático leve a moderado.

Pacientes com comprometimento hepático severo podem acumular buprenorfina durante o tratamento com Restiva®. Deve ser dada consideração à terapia alternativa e Restiva® deve ser usado com precaução, se alguma, em tais pacientes.

Uso em Crianças

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

Dirigindo e Operando Maquinário Perigoso

Buprenorfina pode modificar as reações dos pacientes em uma extensão variável dependendo da dosagem e da susceptibilidade individual. Se afetados, os pacientes não devem dirigir ou operar maquinário.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Comprometimento da Fertilidade

O potencial carcinogênico de buprenorfina atualmente é desconhecido. 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 conduzido nenhum estudo de carcinogenicidade com Restiva®. Não foi observada nenhuma evidência de carcinogenicidade decorrente da buprenorfina em estudos durante a vida em 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. O nível sem efeito 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, em uma base de área superficial.

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 de buprenorfina em ratos não demonstraram evidência de fertilidade comprometida em doses VO diárias de até 80 mg/kg/dia ou doses SC diárias de até 5 mg/kg/dia. 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, em uma base de área superficial.

Gravidez e lactação**Uso na Gravidez: Categoria C.**

Buprenorfina demonstrou cruzar a placenta. Analgésicos opioides, incluindo buprenorfina, podem causar depressão respiratória no bebê recém-nascido. Foram relatados sintomas da retirada em bebês recém-nascidos com o uso prolongado dessa classe de medicamentos. Não há estudos adequados e bem controlados de buprenorfina ou Restiva® em mulheres grávidas. Em coelhas prenhas, buprenorfina produziu perdas pré-implantação estatisticamente significantes nas doses VO \geq 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, em uma base de área superficial). Distocia foi observada em ratas prenhas tratadas IM com doses de buprenorfina \geq 1 mg/kg/dia (aproximadamente 17 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Estudos de fertilidade de desenvolvimento peri- e pós-natal 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 em uma base mg/m²). Doses sem efeito para a mortalidade neonatal não foram estabelecidas. Atrasos na ocorrência de reflexo de endireitamento e resposta defensiva foram observados em filhotes de ratos com uma dose de buprenorfina \geq 8 mg/kg/dia VO ($>$ 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg em uma base mg/m²). Não foi observada nenhuma evidência para atividade teratogênica em estudos em animais com doses de buprenorfina variando de 14 a $>$ 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg, em uma base de área superficial.

Não foi observado nenhum efeito sobre o desenvolvimento embriofetal em estudos com adesivos de Restiva® topicamente aplicados em ratos e em coelhos (exposição sistêmica a buprenorfina até cerca de 30 e 6 vezes, respectivamente, a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg, em uma base da área superficial). Entretanto, foi demonstrada absorção sistêmica somente durante a gestação tardia em coelhos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**Uso em Lactação**

Estudos em animais indicam que 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 tratados com buprenorfina durante a lactação.

Devido ao fato de que a buprenorfina pode passar para o leite materno, Restiva® não deve ser usado por mulheres amamentando.**Teste Laboratorial**

Foram observados níveis aumentados de aminotransferase e diminuição de peso.

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. 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®, assim como todos os analgésicos opioides, deve ser administrado com precaução em pacientes que estão atualmente tomando outros depressores de SNC ou outros medicamentos que podem causar depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou potencialmente resultam em coma. Tais agentes incluem sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, outros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de ação central, benzodiazepinas 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. Buprenorfina é metabolizada a norbuprenorfina por CYP450 3A4. Aconselha-se cuidado quando Restiva® é administrado

concomitantemente com inibidores de CYP3A4 (por exemplo, inibidores de protease, algumas classes de medicamento de antimicóticos azóis, antagonistas de canal de cálcio e antibióticos macrólidos) já que isso pode levar a níveis aumentados de buprenorfina. A co-administração de Restiva® e inidores de enzima (por exemplo, fenobarbitona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) poderia levar à depuração aumentada resultante em eficácia reduzida.

Em pacientes de ensaios 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 tomando warfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Restiva® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Restiva® tem validade de 24 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

Os adesivos Restiva® são retangulares ou quadrados com cantos arredondados e de coloração bege. Cada adesivo de Restiva® é impresso com o nome comercial e a potência em tinta azul. Cada potência tem um tamanho diferente. Quanto maior a potência, maior o tamanho do adesivo. Restiva® é fornecido em caixas de cartolina contendo 1, 2 ou 4 adesivos embalados individualmente.

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, sem cicatrizes grandes. Restiva® deve ser aplicado em um local da pele relativamente sem pêlos ou quase sem pêlos. Se necessário, os pêlos devem ser cortados com tesoura e não depilados.

O local da aplicação deve ser limpo com água. Sabão, álcool, óleos, loções ou dispositivos abrasivos não devem ser usados. A pele deve estar seca antes que o adesivo seja aplicado. 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 soltar, elas devem ser grudadas com fita adesiva adequada para pele. O adesivo deve ser usado continuamente por 7 dias.

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, saunas, banheiras quentes e camas de água aquecidas, etc, já que pode ocorrer aumento na absorção do medicamento. Os efeitos de uso em banheiras quentes e sauna não foram estudados. Ao trocar o adesivo, os pacientes devem ser instruídos a remover o Restiva® usado, dobrando sobre ele 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 e contém 5,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 6,25 cm².

Cada adesivo transdérmico de 10 mg libera 10 microgramas/h e contém 10,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 12,50 cm².

Cada adesivo transdérmico de 20 mg libera 20 microgramas/h e contém 20,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 25 cm².

Adultos

A menor dose, Restiva® 5 microgramas/h, deve ser usada como a dose inicial. Deve-se dar consideração ao histórico prévio com opióides do paciente, incluindo tolerância a opióide, se houver alguma, bem como condição geral atual e o estado médico do paciente. Não é necessário nenhum ajuste de dosagem no idoso.

Titulação

Durante a iniciação e a titulação com Restiva®, os pacientes devem tomar as doses recomendadas usuais de analgésicos suplementares de curta ação conforme a necessidade até a eficácia analgésica com Restiva® ser conseguida.

A dose de Restiva® não deve ser aumentada em intervalos inferiores de 3 dias, quando os níveis no estado estacionário são conseguidos e o efeito máximo de uma dada dose é estabelecido. Alterações na dosagem de Restiva® podem ser individualmente tituladas segundo a necessidade para analgesia PRN suplementar e a resposta do paciente a Restiva®.

Para aumentar a dose, o adesivo que estiver atualmente sendo usado deve ser retirado e uma potência maior de Restiva® ou uma combinação de adesivos deve ser aplicada em um local diferente da pele para conseguir a dose requerida. **Um adesivo novo não deve ser aplicado no mesmo local de pele por 3-4 semanas.** Recomenda-se que não mais do que dois adesivos sejam aplicados ao mesmo tempo, independentemente da potência.

Os pacientes devem ser cuidadosa e regularmente monitorados para avaliar a dose ideal e a duração do tratamento. Se o alívio adequado da dor não foi alcançado com as doses máximas de Restiva®, o paciente deve ser convertido para um opióide forte por 24 h.

Pacientes Naïve para Opioídes

Em situações em que é clinicamente indicado iniciar a terapia opioíde com um opioíde de manutenção (24 horas) em um paciente *naïve* para opioíde, ensaios clínicos mostraram que Restiva® é um medicamento apropriado. A menor dose disponível (Restiva® 5 microgramas/h) deve ser usada como a dose inicial. Se o paciente estiver tomando analgésicos suplementares, esses podem ser continuados em uma base PRN conforme o ajuste de dose de Restiva®.

Conversão de Opioíde ou Medicamentos de Combinações de Proporção Opioíde/Não-opioíde:

Restiva® foi usado como uma alternativa em pacientes tomando doses menores de opioídes (até 90 mg/dia de morfina oral) e analgésicos de combinação. Tais pacientes devem ser iniciados com uma dose baixa de Restiva® e continuar com a mesma dose e programação de dosagem de sua base de esquema diária prévia durante a titulação.

Crianças

O uso em crianças não é recomendado em decorrência de falta de dados de eficácia clínica e segurança em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Comprometimento Renal e Hepático

Não se requer nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Os pacientes com comprometimento hepático severo podem acumular buprenorfina logo, nesses casos, Restiva® deve ser usado com cuidado.

Descontinuação

Após a remoção de um adesivo de Restiva®, as concentrações séricas de buprenorfina diminuem gradativamente e o efeito analgésico é mantido por algum tempo. Isto deve ser considerado quando o uso de Restiva® deve ser seguido por outros opioídes. Como uma regra geral, um opioíde subsequente não deve ser administrado dentro de 24 horas da remoção de um adesivo Restiva®.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muito comum = maior que 10%

Comum = entre 1% e 10%

Incomum = entre 0,1% e 1%

Raro = entre 0,01% e 0,1%

* pelo menos um caso sério

As reações adversas que podem ser associadas com a terapia de Restiva® no uso clínico são semelhantes àquelas observadas com outros analgésicos opioides e tendem a reduzir com o tempo, com exceção da constipação.

As seguintes reações adversas foram relatadas durante ensaios clínicos com Restiva®:

Gastrintestinal

Muito comum: constipação*, boca seca, náusea*, vômito*

Comum: anorexia, diarreia*, dispepsia*

Incomum: flatulência

Raro: diverticulite*, disfagia, íleo, cólica biliar*

Sistema Nervoso Central

Muito comum: tontura, sonolência*, confusão

Comum: ansiedade, confusão, depressão*, insônia, nervosismo, parestesia

Incomum: comprometimento da concentração, coordenação anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, comprometimento da memória, enxaqueca, síncope*, tremor, labilidade de afeto, agitação, despersonalização, humor eufórico, alucinação, queda da libido, pesadelos,

Raro: distúrbio psicótico

Cardiovascular

Comum: vasodilatação

Incomum: angina de peito, palpitações, taquicardia, vermelhidão, hipertensão*, hipotensão ortostática

Geniturinário

Incomum: incontinência urinária, retenção urinária

Raro: hesitação urinária, disfunção sexual

Metabólico e Nutricional

Comum: edema, edema periférico

Incomum: desidratação*

Respiratório

Comum: dispneia*

Incomum: asma agravada*, tosse, soluços, hiperventilação, hipóxia, rinite*, respiração ofegante*

Raro: insuficiência respiratória *

Pele e Apêndices

Muito comum: prurido*, prurido no local, reação no local de aplicação

Comum: eritema no local, exantema, exantema no local, suor*

Incomum: pele seca, edema facial, urticária

Sentidos Especiais

Comum: perversão do gosto

Incomum: olho seco, visão embaçada, tinido, vertigem

Raro: miose

Corpo como um Todo

Muito comum: dor de cabeça*

Comum: dor abdominal*, astenia* (incluindo fraqueza muscular), dor torácica*, dor, edema periférico

Incomum: reação alérgica (incluindo inchaço orofaríngeo e língua inchada), cãimbra muscular, espasmo muscular, mialgia, doença semelhante à gripe, mal-estar, edema, pirexia*, tremores*, síndrome de retirada e lesão accidental (incluindo queda)

A incidência de reações adversas não variou com a idade ou a raça. A incidência da maioria dos eventos adversos foi semelhante para homens e mulheres, mas as mulheres relataram náusea, vômito, tontura e cefaléia 10% a 15% mais frequentemente do que os homens.

Em casos de eventos adversos, notifique ao 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 semelhantes a outros analgésicos de ação central devem ser esperados e são uma extensão das ações farmacológicas. Eles incluem depressão respiratória, incluindo apneia, sedação, sonolência, náusea, vômito, colapso cardiovascular e miose marcante. A depressão respiratória estava ausente em alguns casos de superdosagem.

Tratamento de Superdosagem

Retire qualquer adesivo em contato com o paciente. Estabeleça e mantenha uma via aérea do paciente, assista 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 narcótico específico, tal como naloxona, pode reverter os efeitos de buprenorfina. A dose de naloxona deve começar com as dosagens usuais, mas podem estar na variação de 5 a 12 mg intravenosamente. O início do efeito de naloxona pode ser atrasado por 30 minutos ou mais. Manutenção de ventilação adequada é mais importante do que o tratamento com naloxona.

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 - 1.2214.0077
Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira
CRF-SP nº 32.700

Importado por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.
Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias, 3400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27
Indústria Brasileira

Fabricado por:
LTS – Lohmann Therapie Systeme A.G.
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach - Alemanha

Licenciado por:
MUNDIPHARMA GmbH
Basiléia
Suíça

[®]: é uma Marca Registrada

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PS – código interno:xxxxxx-x

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (02/12/2014).



Restiva®
20 mg buprenorfina

RESTIVA®
buprenorfina

APRESENTAÇÕES

Adesivo transdérmico.

Restiva® 5 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

Restiva® 10 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

Restiva® 20 mg. Embalagem com 2 adesivos transdérmicos.

USO TRANSDÉRMICO. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Restiva® 5mg:

Cada adesivo transdérmico contém 5 mg de buprenorfina (libera 5 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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® 10mg:

Cada adesivo transdérmico contém 10 mg de buprenorfina (libera 10 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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® 20mg:

Cada adesivo transdérmico contém 20 mg de buprenorfina (libera 20 microgramas/h).

Excipientes: ácido levulínico, oleiloleato, 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 PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Restiva® é indicado no tratamento de dor moderada a severa.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de Restiva® no tratamento de dor crônica foram estudadas em 10 ensaios clínicos (1.698 pacientes tratados com Restiva®).

Os ensaios clínicos ativos e controlados por placebo incluíram pacientes com dor crônica, moderada a severa de osteoartrite e dor não-cancerígena na coluna lombar requerendo analgesia opióide.

Um único ensaio examinou a segurança das três doses de Restiva® ministradas por 72 horas a pacientes após cirurgia ortopédica.

Não foi conduzido nenhum ensaio em pacientes com dor relacionada ao câncer.

Um estudo randomizado, duplo-cego, *double-dummy*, paralelo, de equivalência comparando a eficácia e a tolerabilidade dos adesivos Restiva® 5, 10 e 20 mg aplicados a cada 7 dias com comprimidos sublinguais de buprenorfina de 200 e 400 mcg em 238 pacientes com dor moderada a severa decorrente da osteoartrite [quadril e/ou joelho, 85% > 1 ano]. Os pacientes foram titulados para controle ideal de dor em 21 dias e continuaram nesse nível por 28 dias. Paracetamol foi permitido para dor incidental e todo uso foi registrado. A variável primária de eficácia foi a intensidade da dor registrada durante o período de avaliação (Dias 3 e 7, escala BS-11). As reduções médias por protocolo em escores de dor variaram de 2,6 a 3,6 nas três avaliações diárias de classificação (manhã, meio-dia, noite) e a diferença média estimativa entre ambos os braços de tratamento foi mínima (variação 0,001-0,13). Os intervalos de confiança de 95% para a diferença entre os tratamentos ficaram dentro da faixa de variação -1 a 1, em comparação com as margens de equivalência pré-especificadas de -1,5 a 1,5 - demonstrando eficácia equivalente. Na conclusão do estudo, 70% (40/51) dos pacientes recebendo o adesivo e 75% (42/51) recebendo comprimidos classificaram seu alívio de dor como bom ou muito bom.

| | Adesivos transdérmicos de buprenorfina | Comprimidos sublinguais de buprenorfina |
|---|---|--|
| Dose | Titulação para controle ideal de dor em 21 dias com a mesma dose continuada por até 28 dias | 200 ou 400 mcg a cada 6-8 horas |
| Intensidade inicial média de dor* | 6,1 | 6,3 |
| Escores médios de intensidade de dor durante a avaliação (Dia 7) | 3,2 | 3,2 |

* A intensidade de dor foi avaliada pela escala de dor BS-11, uma escala de 10 pontos para classificação da dor atual, em que 0 = "nenhuma dor" e 10 = "a pior dor que você consegue imaginar".

Não houve nenhuma diferença no uso de medicação de escape e a incidência de descontinuação decorrente da falta de eficácia foi semelhante entre os dois grupos de tratamento (9% comprimidos sublinguais vs. 14% Restiva®). Os eventos adversos mais comuns relatados foram aqueles comumente associados com o uso de opióides (náusea, vômito, tontura, sonolência, cefaléia e constipação).

Em outro estudo randomizado, duplo-cego, comparando a eficácia e a segurança dos adesivos de Restiva® 5, 10 e 20 mg aplicados a cada 7 dias com comprimidos de hidrocodona/paracetamol (2,5 mg/250 mg) em 270 pacientes com dor nas costas de moderada a severa [intensidade de dor > 5], não controlada somente por analgesia não-opiôide (ibuprofeno 400 mg).

Os pacientes foram titulados para controle ideal de dor em 21 dias e continuaram nesse nível por 35 dias. As variáveis primárias de eficácia foram de intensidade média de dor (escala BS-11*) e satisfação do paciente com a medicação nos Dias 21-56[†]. A intensidade da dor inicial média com Intenção de Tratar foi de 7,74 (grupo tratado com Restiva®) em comparação com 7,65, que sofreram redução nos Dias 21-56 para 5,96 e 6,04, respectivamente. A diferença (e o intervalo de confiança de 95%) na intensidade média de dor entre os dois tratamentos foi -0,08. A diferença entre os dois tratamentos na satisfação global do paciente foi 0,16. Restiva® foi igualmente eficaz aos comprimidos de hidrocodona/paracetamol no alívio de dor e para a satisfação do paciente.

| | Adesivos transdérmicos de buprenorfina | Comprimidos de hidrocodona/paracetamol |
|---|---|--|
| Dose | Titulação até controle ideal de dor em 21 dias, com a mesma dose continuada por até 28 dias | 1 a 3 comprimidos de hidrocodona/paracetamol (2,5 mg / 250 mg) quatro vezes ao dia |
| Intensidade inicial média de dor* | 7,74 (7,5 a 8,0) | 7,85 (7,4 a 7,9) |
| Redução na intensidade de dor desde o período inicial até o final do estudo* | 1,78 | 1,61 |

| | | |
|--|------------------|------------------|
| Intensidade média de dor nos Dias 21-56* | 5,96 (5,6 a 6,3) | 6,04 (5,7 a 6,4) |
| Satisfação global do paciente com a medicação nos Dias 21-56† | 1,53 (1,4 a 1,7) | 1,37 (1,2 a 1,5) |

A maioria dos eventos adversos foi de severidade leve ou moderada e foi tipicamente associada com a terapia opióide. As retiradas decorrentes da falta de eficácia foram semelhantes para ambos os grupos (15% para Restiva® e 14% para hidrocodona/paracetamol). Nenhuma alteração nos valores laboratoriais foi considerada como tendo relação com o tratamento e nenhuma alteração clinicamente importante foi relatada para taxa de pulso, freqüência respiratória ou exames físicos.

* A intensidade de dor foi avaliada pela escala de dor BS-11, uma escala de 10 pontos para classificação da dor atual, em que 0 = "nenhuma dor" e 10 = "a pior dor que você consegue imaginar".

† A satisfação global do paciente com a medicação foi avaliada em uma escala com 4 pontos, com a pergunta "Classifique a medicação do estudo que você recebeu para dor".

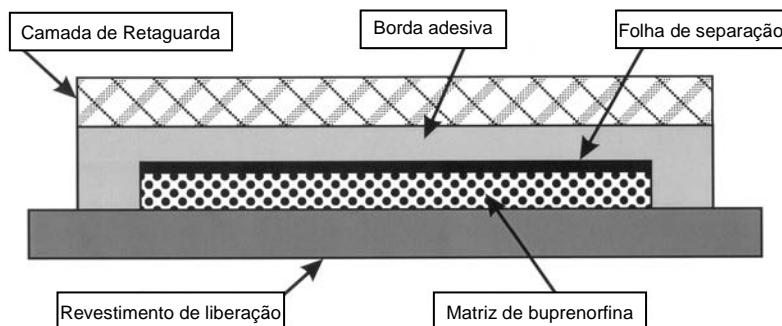
3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Buprenorfina é um pó branco ou quase branco, muito solúvel em água, livremente solúvel em acetona, solúvel em metanol e éter, e ligeiramente solúvel em ciclohexano. O *pKa* é 8,5. O nome químico da buprenorfina é (2S)-2-[17-(ciclopropilmetil)-4, 5α-epoxi-3α-hidroxi-6-metoxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il]-3, 3-dimetilbutan-2-ol. O peso molecular é 467,6 e a fórmula empírica é C₂₉H₄₁NO₄.

Restiva® é um adesivo com matriz de cor bege, retangular (10 microgramas/h) ou quadrado (5 e 20 microgramas/h) com cantos arredondados, marcados com o nome comercial e consistindo 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 com cor bege de material impermeável;
- (2) uma borda de matriz adesiva sem buprenorfina;
- (3) uma folha separadora sobre a matriz adesiva;
- (4) a matriz adesiva contendo buprenorfina;
- (5) um revestimento de liberação [*release liner*]. Antes de usar, o revestimento de liberação que cobre a camada adesiva é removido e descartado.



Desenho transversal de Restiva®

O sistema transdérmico Restiva® está disponível em três potências diferentes: 5 microgramas/h, 10 microgramas/h e 20 microgramas/h. A composição de todas as três potências é idêntica. A proporção de buprenorfina na matriz adesiva é a mesma em cada potência (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.

Farmacodinâmica

Buprenorfina é um agonista opióide parcial, agindo no receptor opióide mu. Ela também tem atividade antagonista no receptor opióide kappa. As atividades de agonista opióide da buprenorfina têm relação com a dose.

Assim como outros agonistas opióides, a buprenorfina produz analgesia relacionada com a dose; entretanto, um efeito teto para analgesia está bem documentado. A buprenorfina se liga ao receptor mu lentamente, o que pode ser responsável pela duração prolongada de analgesia e, em parte, pelo limitado potencial de dependência física observado com o medicamento.

Buprenorfina produz efeitos semelhantes a outros opióides sobre o sistema nervoso central, e sobre os sistemas cardiovascular, respiratório e gastrintestinal, embora a intensidade e a duração dos efeitos possam variar em comparação com outros opióides.

Os opióides também podem influenciar os eixos hipotalâmico-pituitário-adrenal ou -gonadal, incluindo um aumento na prolactina sérica e diminuições no cortisol e na testosterona no plasma, o que pode se manifestar em sintomas clínicos.

Uma vez que a atividade agonista do receptor kappa tem relação com efeitos psicotomiméticos e disfóricos, é esperado que a buprenorfina produza menos efeitos psicotomiméticos e disfóricos do que medicamentos com atividades agonistas kappa.

Assim como outros agonistas opióides, a buprenorfina pode produzir aumentos na pressão do líquido cérebro-espinal, causar atividade mental alterada, confusão mental ou amnésia.

Buprenorfina age reduzindo a pressão sanguínea de uma maneira semelhante à de outros opióides. A aplicação de Restiva® resultou em diminuições transitórias na pressão sanguínea em indivíduos jovens e idosos saudáveis, sem eventos adversos clínicos.

A depressão respiratória é menos comum do que com agonistas mu completos, tal como a morfina, e parece haver um efeito teto. Quando ocorre depressão respiratória, ela parece ter um início mais lento e uma duração mais longa em comparação com a morfina. Assim como outros opióides, buprenorfina pode causar náusea, vômito, constipação e um aumento na pressão do trato biliar. Foram vistos efeitos sobre o sistema imune com opióides naturais como a morfina em estudos *in vitro* e com animais, embora a significância clínica desses efeitos seja desconhecida. Não se sabe se a buprenorfina, um opióide semi-sintético, tem efeitos imunológicos semelhantes aos da morfina.

Buprenorfina pode causar retenção urinária e miose relacionada com a dose em alguns pacientes.

Farmacocinética

Cada adesivo transdérmico de Restiva® fornece uma deposição constante de buprenorfina por até 7 dias. O estado estacionário é conseguido no terceiro dia após a primeira aplicação. Após a remoção de Restiva®, as concentrações de buprenorfina declinam, diminuindo aproximadamente 50% em 12 horas (variação 10-24 h).

Restiva® 5 microgramas/h, 10 microgramas/h e 20 microgramas/h fornecem aumentos proporcionais à dose na exposição total (AUC) ao longo do período de aplicação de 7 dias. Os aumentos proporcionais à dose nas concentrações plasmáticas ocorrem no estado estacionário com a aplicação de Restiva® por até 60 dias. Durante os 60 dias, não ocorre acúmulo de buprenorfina no plasma.

A taxa de liberação de buprenorfina de cada adesivo é proporcional à área superficial. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 5 microgramas/h libera 5 microgramas de buprenorfina por hora, e contém um total de 5 mg de buprenorfina. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 10 microgramas/h libera 10 microgramas de buprenorfina por hora e contém um total de 10 mg de buprenorfina. Cada adesivo transdérmico de Restiva® 20 microgramas/h libera 20 microgramas de buprenorfina por hora e contém um total de 20 mg de buprenorfina.

Absorção: Após a aplicação de Restiva®, buprenorfina se difunde do adesivo através da pele.

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

Ingestão oral acidental: níveis sistêmicos mensuráveis de buprenorfina foram demonstrados em cães que receberam adesivos de Restiva® por administração oral.

Distribuição: Buprenorfina é aproximadamente 96% ligada a proteínas plasmáticas.

Em um estudo de buprenorfina IV em indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário foi 430 L, o que é indicativo da alta lipofiliação do medicamento.

Após administração IV, buprenorfina e seus metabólitos são secretados na bile, e por vários minutos se distribuem para o líquido cérebro-espinal (CSF). As concentrações de CSF parecem ser de aproximadamente 15% a 25% das concentrações plasmáticas concomitantes.

Metabolismo e Eliminação: O metabolismo de buprenorfina na pele após a aplicação de Restiva® é desprezível. Buprenorfina é eliminada via metabolismo hepático, com subsequente excreção biliar e excreção renal de 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 também é glicuronizada antes da eliminação. Buprenorfina também é eliminada nas fezes em 7 dias. Em um estudo em pacientes pós-operatórios, a depuração total de buprenorfina foi de 55 L/h.

Norbuprenorfina é o único metabólito ativo conhecido da buprenorfina. Já se sabia que ele causa depressão respiratória em ratos quando administrado em concentrações pelo menos 50 vezes maiores que aquelas observadas após a aplicação de Restiva® 20 microgramas/h.

Inibidores específicos de CYP450 (por exemplo, cetoconazol, gestodeno, nifedipina, norfluoxetina, ritonavir) inibiram a formação do metabólito de buprenorfina, a norbuprenorfina, em microsomas humanos.

Local de Aplicação

Um estudo 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, 5º espaço intercostal).

Em um estudo de indivíduo saudável aplicando Restiva® repetidamente no mesmo local, a reaplicação imediata provocou aumento da absorção, sem eventos adversos clínicos. Por esse motivo, recomenda-se rodízio dos locais de aplicação. Em outro estudo em indivíduos saudáveis, a aplicação de uma almofada de aquecimento diretamente sobre o adesivo Restiva® provocou um aumento transitório de 26 – 55% nas concentrações sanguíneas de buprenorfina. As concentrações voltaram ao normal dentro de 5 horas após remoção da almofada de aquecimento.

Por esse motivo, não se recomenda a aplicação de fontes de calor, tais como bolsas de água quente, almofadas de calor ou cobertores elétricos diretamente no adesivo de Restiva®. Uma almofada de aquecimento aplicada no mesmo local após a remoção do adesivo Restiva® não alterou a absorção na pele.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Restiva® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à buprenorfina ou a qualquer um dos componentes do adesivo.

Restiva® é contraindicado em pacientes com função respiratória severamente comprometida ou em pacientes que recebem concomitantemente inibidores não-seletivos da monoamina oxidase (IMAOs) no momento ou dentro de 14 dias da parada do tratamento com IMAOs não-seletivos.

Restiva® não deve ser usado para o tratamento de dependência de narcóticos.

Não use esse medicamento, se você tiver dificuldade de engolir ou respirar.

Este medicamento é contraindicado para uso pediátrico.

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

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Restiva® deve ser usado com precaução particular em pacientes com distúrbios convulsivos, lesão cerebral, choque, um nível reduzido de consciência de origem incerta, lesões intracranianas ou aumento na pressão intracraniana, função respiratória severamente comprometida, comprometimento hepático severo e em pacientes recebendo concomitantemente inibidores de monoamina oxidase (IMAOs) ou que receberam IMAOs nas duas semanas anteriores. Utilizar com precaução em pacientes com hipotensão, hipovolemia, doença do trato biliar, pancreatite, distúrbios intestinais inflamatórios, hipertrofia prostática, insuficiência adrenocortical, doença renal ou hepática crônica e pacientes debilitados. Assim como todas as preparações opioides, os pacientes que serão submetidos à cordotomia ou a outros procedimentos cirúrgicos de alívio de dor não devem utilizar Restiva® por, pelo menos, 24 horas antes da cirurgia. Restiva® deve ser utilizado com precaução após cirurgia abdominal, já que os opioides são conhecidos por comprometer a motilidade intestinal. Depressão respiratória significante foi associada com buprenorfina, particularmente pela via intravenosa. Ocorreram inúmeras mortes quando dependentes abusaram de buprenorfina por via intravenosa, normalmente com o uso concomitante de benzodiazepinas. Foram relatadas mortes adicionais por superdosagem decorrentes de etanol e benzodiazepinas em combinação com buprenorfina. Deve se ter consideração especial 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.

Em um estudo do efeito de Restiva® no intervalo QTc em 131 homens saudáveis, as dosagens terapêuticas (10 mcg/h) não tiveram nenhum efeito sobre o intervalo QTc. Dosagens maiores (40 mcg/h) e o controle ativo (moxifloxacina 400 mg) cada uma produziram aumentos de 5,9 msegundos no intervalo QTc. Essa observação deve ser levada em consideração quando se prescrever Restiva® para pacientes com prolongação congênita de QT e para pacientes tomando medicações antiarrítmicas de Classe 1A (por exemplo, quinidina, procainamida) ou de Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol) ou qualquer outra medicação que prolonga o intervalo QT. Um estudo de cinética não indicou nenhuma alteração das concentrações plasmáticas de buprenorfina em indivíduos com febre leve induzida por administração de endotoxina. Entretanto, uma vez que um maior fluxo sanguíneo para a pele pode aumentar a absorção, os pacientes com doença febril severa devem ser monitorados em relação a efeitos colaterais e podem requerer ajuste da dose.

Assim como todos os opioides, uma redução na dosagem pode ser aconselhável no hipotireoidismo.

Restiva® não é recomendado para analgesia no período pós-operatório imediato ou em outras situações caracterizadas por um índice terapêutico estreito ou um requerimento analgésico rapidamente variante.

ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA

Dependência de Drogas

Estudos controlados em humanos e animais indicam que buprenorfina tem uma menor probabilidade de dependência do que os analgésicos agonistas puros. Em homens, efeitos euforigênicos limitados foram observados com buprenorfina. Isso pode resultar em certo abuso do produto e deve ser tomado cuidado quando prescrever 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. A retirada (síndrome de abstinência), quando ocorrer, geralmente é leve, começa após 2 dias e pode durar até 2 semanas.

Uso em Pacientes Dependentes de Narcóticos

Os médicos devem tomar cuidado para não prescrever Restiva® para pacientes que sabidamente são ou que se suspeita serem dependentes de narcóticos. Devido a suas propriedades antagonistas, Restiva® não pode substituir outros agonistas opioides e pode induzir sintomas de retirada nesses pacientes.

Pacientes Naïve para Opioides

A menor dose disponível, Restiva® 5 microgramas/h, deve ser usada como a dose de partida em pacientes naïve para opioides.

Comprometimento Renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose por causa de comprometimento renal.

Comprometimento Hepático

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes por causa de comprometimento hepático leve a moderado.

Pacientes com comprometimento hepático severo podem acumular buprenorfina durante o tratamento com Restiva®. Deve ser dada consideração à terapia alternativa e Restiva® deve ser usado com precaução, se alguma, em tais pacientes.

Uso em Crianças

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

Dirigindo e Operando Maquinário Perigoso

Buprenorfina pode modificar as reações dos pacientes em uma extensão variável dependendo da dosagem e da susceptibilidade individual. Se afetados, os pacientes não devem dirigir ou operar maquinário.

Carcinogenicidade, Mutagenicidade e Comprometimento da Fertilidade

O potencial carcinogênico de buprenorfina atualmente é desconhecido. 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 conduzido nenhum estudo de carcinogenicidade com Restiva®. Não foi observada nenhuma evidência de carcinogenicidade decorrente da buprenorfina em estudos durante a vida em 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. O nível sem efeito 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, em uma base de área superficial.

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 de buprenorfina em ratos não demonstraram evidência de fertilidade comprometida em doses VO diárias de até 80 mg/kg/dia ou doses SC diárias de até 5 mg/kg/dia. 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, em uma base de área superficial.

Gravidez e lactação**Uso na Gravidez: Categoria C.**

Buprenorfina demonstrou cruzar a placenta. Analgésicos opioides, incluindo buprenorfina, podem causar depressão respiratória no bebê recém-nascido. Foram relatados sintomas da retirada em bebês recém-nascidos com o uso prolongado dessa classe de medicamentos. Não há estudos adequados e bem controlados de buprenorfina ou Restiva® em mulheres grávidas. Em coelhas prenhas, buprenorfina produziu perdas pré-implantação estatisticamente significantes nas doses VO \geq 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, em uma base de área superficial). Distocia foi observada em ratas prenhas tratadas IM com doses de buprenorfina \geq 1 mg/kg/dia (aproximadamente 17 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg).

Estudos de fertilidade de desenvolvimento peri- e pós-natal 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 em uma base mg/m²). Doses sem efeito para a mortalidade neonatal não foram estabelecidas. Atrasos na ocorrência de reflexo de endireitamento e resposta defensiva foram observados em filhotes de ratos com uma dose de buprenorfina \geq 8 mg/kg/dia VO ($>$ 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg em uma base mg/m²). Não foi observada nenhuma evidência para atividade teratogênica em estudos em animais com doses de buprenorfina variando de 14 a $>$ 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg, em uma base de área superficial.

Não foi observado nenhum efeito sobre o desenvolvimento embriofetal em estudos com adesivos de Restiva® topicamente aplicados em ratos e em coelhos (exposição sistêmica a buprenorfina até cerca de 30 e 6 vezes, respectivamente, a dose diária humana esperada durante o tratamento com Restiva® 20 mg, em uma base da área superficial). Entretanto, foi demonstrada absorção sistêmica somente durante a gestação tardia em coelhos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**Uso em Lactação**

Estudos em animais indicam que 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 tratados com buprenorfina durante a lactação.

Devido ao fato de que a buprenorfina pode passar para o leite materno, Restiva® não deve ser usado por mulheres amamentando.**Teste Laboratorial**

Foram observados níveis aumentados de aminotransferase e diminuição de peso.

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. 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®, assim como todos os analgésicos opioides, deve ser administrado com precaução em pacientes que estão atualmente tomando outros depressores de SNC ou outros medicamentos que podem causar depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou potencialmente resultam em coma. Tais agentes incluem sedativos ou hipnóticos, anestésicos gerais, outros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de ação central, benzodiazepinas 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. Buprenorfina é metabolizada a norbuprenorfina por CYP450 3A4. Aconselha-se cuidado quando Restiva® é administrado

concomitantemente com inibidores de CYP3A4 (por exemplo, inibidores de protease, algumas classes de medicamento de antimicóticos azóis, antagonistas de canal de cálcio e antibióticos macrólidos) já que isso pode levar a níveis aumentados de buprenorfina. A co-administração de Restiva® e inidores de enzima (por exemplo, fenobarbitona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) poderia levar à depuração aumentada resultante em eficácia reduzida.

Em pacientes de ensaios 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 tomando warfarina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Restiva® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Restiva® tem validade de 24 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

Os adesivos Restiva® são retangulares ou quadrados com cantos arredondados e de coloração bege. Cada adesivo de Restiva® é impresso com o nome comercial e a potência em tinta azul. Cada potência tem um tamanho diferente. Quanto maior a potência, maior o tamanho do adesivo. Restiva® é fornecido em caixas de cartolina contendo 1, 2 ou 4 adesivos embalados individualmente.

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, sem cicatrizes grandes. Restiva® deve ser aplicado em um local da pele relativamente sem pêlos ou quase sem pêlos. Se necessário, os pêlos devem ser cortados com tesoura e não depilados.

O local da aplicação deve ser limpo com água. Sabão, álcool, óleos, loções ou dispositivos abrasivos não devem ser usados. A pele deve estar seca antes que o adesivo seja aplicado. 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 soltar, elas devem ser grudadas com fita adesiva adequada para pele. O adesivo deve ser usado continuamente por 7 dias.

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, saunas, banheiras quentes e camas de água aquecidas, etc, já que pode ocorrer aumento na absorção do medicamento. Os efeitos de uso em banheiras quentes e sauna não foram estudados. Ao trocar o adesivo, os pacientes devem ser instruídos a remover o Restiva® usado, dobrando sobre ele 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 e contém 5,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 6,25 cm².

Cada adesivo transdérmico de 10 mg libera 10 microgramas/h e contém 10,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 12,50 cm².

Cada adesivo transdérmico de 20 mg libera 20 microgramas/h e contém 20,00 mg de buprenorfina. A área contendo a substância ativa é de 25 cm².

Adultos

A menor dose, Restiva® 5 microgramas/h, deve ser usada como a dose inicial. Deve-se dar consideração ao histórico prévio com opióides do paciente, incluindo tolerância a opióide, se houver alguma, bem como condição geral atual e o estado médico do paciente. Não é necessário nenhum ajuste de dosagem no idoso.

Titulação

Durante a iniciação e a titulação com Restiva®, os pacientes devem tomar as doses recomendadas usuais de analgésicos suplementares de curta ação conforme a necessidade até a eficácia analgésica com Restiva® ser conseguida.

A dose de Restiva® não deve ser aumentada em intervalos inferiores de 3 dias, quando os níveis no estado estacionário são conseguidos e o efeito máximo de uma dada dose é estabelecido. Alterações na dosagem de Restiva® podem ser individualmente tituladas segundo a necessidade para analgesia PRN suplementar e a resposta do paciente a Restiva®.

Para aumentar a dose, o adesivo que estiver atualmente sendo usado deve ser retirado e uma potência maior de Restiva® ou uma combinação de adesivos deve ser aplicada em um local diferente da pele para conseguir a dose requerida. **Um adesivo novo não deve ser aplicado no mesmo local de pele por 3-4 semanas.** Recomenda-se que não mais do que dois adesivos sejam aplicados ao mesmo tempo, independentemente da potência.

Os pacientes devem ser cuidadosa e regularmente monitorados para avaliar a dose ideal e a duração do tratamento. Se o alívio adequado da dor não foi alcançado com as doses máximas de Restiva®, o paciente deve ser convertido para um opióide forte por 24 h.

Pacientes Naïve para Opióides

Em situações em que é clinicamente indicado iniciar a terapia opióide com um opióide de manutenção (24 horas) em um paciente *naïve* para opióide, ensaios clínicos mostraram que Restiva® é um medicamento apropriado. A menor dose disponível (Restiva® 5 microgramas/h) deve ser usada como a dose inicial. Se o paciente estiver tomando analgésicos suplementares, esses podem ser continuados em uma base PRN conforme o ajuste de dose de Restiva®.

Conversão de Opióide ou Medicamentos de Combinações de Proporção Opióide/Não-opiôide:

Restiva® foi usado como uma alternativa em pacientes tomando doses menores de opióides (até 90 mg/dia de morfina oral) e analgésicos de combinação. Tais pacientes devem ser iniciados com uma dose baixa de Restiva® e continuar com a mesma dose e programação de dosagem de sua base de esquema diária prévia durante a titulação.

Crianças

O uso em crianças não é recomendado em decorrência de falta de dados de eficácia clínica e segurança em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Comprometimento Renal e Hepático

Não se requer nenhum ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal ou comprometimento hepático leve a moderado. Os pacientes com comprometimento hepático severo podem acumular buprenorfina logo, nesses casos, Restiva® deve ser usado com cuidado.

Descontinuação

Após a remoção de um adesivo de Restiva®, as concentrações séricas de buprenorfina diminuem gradativamente e o efeito analgésico é mantido por algum tempo. Isto deve ser considerado quando o uso de Restiva® deve ser seguido por outros opióides. Como uma regra geral, um opióide subsequente não deve ser administrado dentro de 24 horas da remoção de um adesivo Restiva®.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muito comum = maior que 10%

Comum = entre 1% e 10%

Incomum = entre 0,1% e 1%

Raro = entre 0,01% e 0,1%

* pelo menos um caso sério

As reações adversas que podem ser associadas com a terapia de Restiva® no uso clínico são semelhantes àquelas observadas com outros analgésicos opioides e tendem a reduzir com o tempo, com exceção da constipação.

As seguintes reações adversas foram relatadas durante ensaios clínicos com Restiva®:

Gastrintestinal

Muito comum: constipação*, boca seca, náusea*, vômito*

Comum: anorexia, diarreia*, dispepsia*

Incomum: flatulência

Raro: diverticulite*, disfagia, íleo, cólica biliar*

Sistema Nervoso Central

Muito comum: tontura, sonolência*, confusão

Comum: ansiedade, confusão, depressão*, insônia, nervosismo, parestesia

Incomum: comprometimento da concentração, coordenação anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, comprometimento da memória, enxaqueca, síncope*, tremor, labilidade de afeto, agitação, despersonalização, humor eufórico, alucinação, queda da libido, pesadelos,

Raro: distúrbio psicótico

Cardiovascular

Comum: vasodilatação

Incomum: angina de peito, palpitações, taquicardia, vermelhidão, hipertensão*, hipotensão ortostática

Geniturinário

Incomum: incontinência urinária, retenção urinária

Raro: hesitação urinária, disfunção sexual

Metabólico e Nutricional

Comum: edema, edema periférico

Incomum: desidratação*

Respiratório

Comum: dispneia*

Incomum: asma agravada*, tosse, soluços, hiperventilação, hipóxia, rinite*, respiração ofegante*

Raro: insuficiência respiratória *

Pele e Apêndices

Muito comum: prurido*, prurido no local, reação no local de aplicação

Comum: eritema no local, exantema, exantema no local, suor*

Incomum: pele seca, edema facial, urticária

Sentidos Especiais

Comum: perversão do gosto

Incomum: olho seco, visão embaçada, tinido, vertigem

Raro: miose

Corpo como um Todo

Muito comum: dor de cabeça*

Comum: dor abdominal*, astenia* (incluindo fraqueza muscular), dor torácica*, dor, edema periférico

Incomum: reação alérgica (incluindo inchaço orofaríngeo e língua inchada), cãimbra muscular, espasmo muscular, mialgia, doença semelhante à gripe, mal-estar, edema, pirexia*, tremores*, síndrome de retirada e lesão accidental (incluindo queda)

A incidência de reações adversas não variou com a idade ou a raça. A incidência da maioria dos eventos adversos foi semelhante para homens e mulheres, mas as mulheres relataram náusea, vômito, tontura e cefaléia 10% a 15% mais frequentemente do que os homens.

Em casos de eventos adversos, notifique ao 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 semelhantes a outros analgésicos de ação central devem ser esperados e são uma extensão das ações farmacológicas. Eles incluem depressão respiratória, incluindo apneia, sedação, sonolência, náusea, vômito, colapso cardiovascular e miose marcante. A depressão respiratória estava ausente em alguns casos de superdosagem.

Tratamento de Superdosagem

Retire qualquer adesivo em contato com o paciente. Estabeleça e mantenha uma via aérea do paciente, assista 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 narcótico específico, tal como naloxona, pode reverter os efeitos de buprenorfina. A dose de naloxona deve começar com as dosagens usuais, mas podem estar na variação de 5 a 12 mg intravenosamente. O início do efeito de naloxona pode ser atrasado por 30 minutos ou mais. Manutenção de ventilação adequada é mais importante do que o tratamento com naloxona.

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 - 1.2214.0077
Resp. Téc.: Marcia da Costa Pereira
CRF-SP nº 32.700

Importado por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.
Rodovia Vereador Abel Fabricio Dias, 3400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27
Indústria Brasileira

Fabricado por:
LTS – Lohmann Therapie Systeme A.G.
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach - Alemanha

Licenciado por:
MUNDIPHARMA GmbH
Basiléia
Suíça

[®]: é uma Marca Registrada

SAC: 0800-166575



Código da bula BU_01_PS – código interno:xxxxxx-x

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (02/12/2014).

Histórico de Alteração da Bulá²⁰

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bulá | | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|---------------|--|--|------------------|---------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|--|
| Data do expediente | Nº expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bulá ²¹ | Versões (VP/NPS) ²² | Apresentações relacionadas ²³ | |
| 21/01/2014 | 0046731/14-6 | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bulá - RDC 60/12 | NA | NA | NA | 21/01/2014 | SUBMISSÃO INICIAL | VP: 349049.03 VPS: 349049.03 | 5 MG ADS TRANS CT SACH X 2 | |
| 04/11/2014 | 0987960/14-9 | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12 | NA | NA | NA | 04/11/2014 | DIZERES LEGAIS | VP: 349049.04 VPS: 349049.04 | 10 MG ADS TRANS CT SACH X 2 | |
| 02/12/2014 | | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bulá - RDC 60/12 | NA | NA | NA | 02/12/2014 | APRESENTAÇÕES | VP: 349049.04 | 20 MG ADS TRANS CT SACH X 2 | |
| | | | | | | | | | 5 MG ADS TRANS CT SACH X 2 | |
| | | | | | | | | | 10 MG ADS TRANS CT SACH X 2 | |
| | | | | | | | | | 20 MG ADS TRANS CT SACH X 2 | |

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bulá que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bulá ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bulá, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bulá. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bulá.

²¹ Informar quais Itens de Bulá foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÉ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRA-INDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.