Lusanda® (buprenorfina)

Adesivo Transdérmico

5 mcg/h, 10 mcg/h e 20 mcg/h

LUSANDA®
buprenorfina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Adesivos transdérmicos
Lusanda® (buprenorfina) 5 mcg/h é apresentado em embalagens contendo 2 ou 4 adesivos.
Lusanda® (buprenorfina) 10 mcg/h é apresentado em embalagens contendo 2 ou 4 adesivos.
Lusanda® (buprenorfina) 20 mcg/h é apresentado em embalagens contendo 2 adesivos.

USO TRANSDÉRMICO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Lusanda® (buprenorfina) 5 mcg/h:
Cada adesivo transdérmico contém 2,44 mg de buprenorfina, cujo percentual de liberação é de 5 microgramas/h por um período de 7 dias.
Excipientes: adesivo copolímero acrílico neutro, povidona, ácido levulínico, miristato de isopropila, lâmina de PET, tela de poliéster, lâmina de PET com revestimento de silicone e adesivo copolímero acrílico oxidrílico.
A área contendo a substância ativa é de 3,9 cm^2.

Lusanda® (buprenorfina) 10 mcg/h:
Cada adesivo transdérmico contém 4,88 mg de buprenorfina, cujo percentual de liberação é de 10 microgramas/h por um período de 7 dias.
Excipientes: adesivo copolímero acrílico neutro, povidona, ácido levulínico, miristato de isopropila, lâmina de PET, tela de poliéster, lâmina de PET com revestimento de silicone e adesivo copolímero acrílico oxidrílico.
A área contendo a substância ativa é de 7,8 cm^2.

Lusanda® (buprenorfina) 20 mcg/h:
Cada adesivo transdérmico contém 9,75 mg de buprenorfina, cujo percentual de liberação é de 20 microgramas/h por um período de 7 dias.
Excipientes: adesivo copolímero acrílico neutro, povidona, ácido levulínico, miristato de isopropila, lâmina de PET, tela de poliéster, lâmina de PET com revestimento de silicone e adesivo copolímero acrílico oxidrílico.
A área contendo a substância ativa é de 15,6 cm^2.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Lusanda® (buprenorfina) é indicado no tratamento da dor moderada a forte intensidade (quando é necessário terapia contínua com opioide para obter analgesia adequada).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da buprenorfina foi comparada com placebo em um estudo duplo-cego randomizado com grupo paralelo em pacientes com osteoartrite do joelho ou quadril (n=315) cuja dor não era controlada apenas com não opioides (400 mg de ibuprofeno 4 vezes ao dia). As chances de tratamento bem-sucedido foram 1,66 vezes maiores nos pacientes tratados com buprenorfina do que nos pacientes que receberam placebo.[1]
Um outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e com controle ativo e grupo paralelo de longo prazo (84 dias) foi conduzido em 134 pacientes com dor lombar crônica não controlada com não-opioides. Os pacientes foram mantidos em suas doses de AINE pré-estudo e randomizados para receber um dos seguintes: adesivo transdérmico de buprenorfina a cada 7 dias, comprimidos de oxicodona 5 mg/paracetamol 325 mg a cada 6 horas ou placebo equivalente. O controle da dor obtido com buprenorfina em pacientes com dor lombar crônica foi superior estatisticamente ao placebo e não inferior aos comprimidos de oxicodona/paracetamol.[2]
Um estudo multicêntrico, duplo-cego com grupo paralelo comparou a eficácia e o perfil de segurança de buprenorfina e do placebo em pacientes com dor persistente (≥2 meses) não relacionada ao câncer que precisaram de analgésicos opioides. Os resultados mostraram que as chances de tratamento ineficaz foram 1,79 (95% IC, 1,09–2,95) vezes maior para placebo em relação ao adesivo transdérmico de buprenorfina (p=0,022). Demonstrando que em pacientes com dor crônica não relacionada ao câncer que precisavam de terapia com opioides, o uso do adesivo transdérmico de buprenorfina proporcionou analgesia eficaz.[3]
A eficácia e a tolerabilidade de longo prazo de buprenorfina foram investigadas em um estudo aberto de acompanhamento de pacientes de dor crônica. Dos 385 pacientes inscritos, 98% foram recrutados de estudos anteriores de buprenorfina e a maioria tinha dor devido a doenças articulares ou ósseas degenerativas. Os pacientes no estudo receberam buprenorfina por entre 1 e 609 dias; a exposição média foi de 234 dias. A maioria dos pacientes começou com o adesivo de 5 mcg/h e as doses foram tituladas até o controle eficaz da dor com o adesivo de 10 mcg/h ou 20 mcg/h. No 3º mês, 14% dos pacientes estavam com buprenorfina inicial de 5 mcg/h, 35% com o adesivo de 10 mcg/h e 48% com o adesivo de 20 mcg/h. A maioria das doses permaneceu inalterada após mais 3 meses. Os escores médios de dor permaneceram constantes durante todo o estudo, indicando que buprenorfina proporcionou controle consistente por longo prazo da dor dos pacientes. Também há evidências de alguma melhora na funcionalidade, qualidade de vida e resultados de saúde. No longo prazo, o adesivo transdérmico de buprenorfina proporcionou controle consistente da dor em pacientes com dor crônica devido a doenças articulares ou ósseas degenerativas.[5]

Referências
1. Spyker D, St Ville J, Lederman M, et al. Analgesic efficacy and safety of buprenorphine transdermal system (BTDS) in patients with osteoarthritis. J Pain 2002;3(Suppl 1):12. Abstract 645.
2. Spyker DA, Hale ME, Karpow SE, et al. Efficacy of buprenorphine transdermal system (BTDS) compared with oxycodone/acetaminophen and placebo in the treatment of patients with chronic back pain [abstract]. Anesthesiology 2001;95:A-826.

3. Landau CJ, Carr WD, Razzatti AJ, et al. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid-therapy. A multi-centre, 5- week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. Clin Ther 2007;29:2179–2193.
4. Spyker DA, Hale ME, Lederman M, et al. Long-term use of buprenorphine transdermal system (BTDS) in patients with chronic pain [abstract]. J Am Geriatr Soc 2002;50 (Suppl 4):S66.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Embora alguns dados da literatura indiquem que a buprenorfina não exibe um efeito teto em relação às suas propriedades analgésicas nas doses terapêuticas, ela é considerada um agonista parcial do receptor opioide μ. Ela também possui atividade antagonista no receptor opioide kappa. É classificada como uma substância psicotrópica por convenção internacional.

- Sistema endócrino

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

- Outros efeitos farmacológicos

Estudos *in vitro* e em animais indicam vários efeitos dos opioides naturais, como por exemplo a morfina, nos componentes do sistema imune; a significância clínica desses efeitos é desconhecida. Não se sabe se a buprenorfina, um opioide semissintético, tem efeitos imunológicos semelhantes aos da morfina.
Assim como outros analgésicos opioides, a buprenorfina apresenta um risco potencial de depressão respiratória. No entanto, as evidências sugerem que a buprenorfina é um agonista parcial no que diz respeito à sua atividade depressora respiratória, sendo observado um efeito teto após a administração de doses intravenosas maiores que 2 mcg/kg. A depressão respiratória parece ser um evento raro em doses terapêuticas da apresentação transdérmica (até 40 mcg/h).
Em alguns pacientes, a buprenorfina pode causar retenção urinária e miose relacionadas com a dose.
Em comparação com outros analgésicos, a buprenorfina tem uma longa duração de ação. Isso está relacionado à alta afinidade que possui pelos receptores opioides e sua lenta dissociação deles.

Propriedades farmacocinéticas

Cada adesivo transdérmico de Lusanda® (buprenorfina) fornece uma quantidade constante de buprenorfina por até 7 dias.
O estado de equilíbrio (*steady state)* é atingido durante a primeira aplicação.
Após a remoção de Lusanda®, as concentrações de buprenorfina declinam, diminuindo a uma taxa de aproximadamente 50% em 12 horas (variação 10-24 h). Depois disso, a média de eliminação meia-vida foi reportada como sendo de 30 a 45 horas.
A taxa de liberação de buprenorfina de cada adesivo é proporcional à área superficial.
Cada adesivo transdérmico de Lusanda® 2,44 mg libera 5 microgramas de buprenorfina por hora.
Cada adesivo transdérmico de Lusanda® 4,88 mg libera 10 microgramas de buprenorfina por hora.
Cada adesivo transdérmico de Lusanda® 9,75 mg libera 20 microgramas de buprenorfina por hora.

- Absorção: após a aplicação de Lusanda®, a buprenorfina se difunde do adesivo para a corrente sanguínea através da pele. A absorção não varia significativamente entre os locais de aplicação especificados. A exposição média (ASC) em cada local de aplicação está dentro de aproximadamente ± 11% da exposição média para os quatro locais, parte superior do braço, parte superior do peito, parte superior das costas e lateral do peito.
Em estudos de farmacologia clínica, o tempo mediano para que buprenorfina 10 mcg/h depositasse concentrações detectáveis de buprenorfina (25 picogramas/mL) foi de aproximadamente 17 horas. A biodisponibilidade de buprenorfina de um adesivo de buprenorfina em relação à buprenorfina IV é de 15% (para todas as três concentrações).

- Distribuição: aproximadamente 96% da buprenorfina se liga a proteínas plasmáticas.
Em um estudo no qual foi administrada buprenorfina IV a indivíduos saudáveis, o volume de distribuição no estado de equilíbrio *(steady state)* foi de 430 L, refletindo o grande volume de distribuição e alta lipofilicidade da substância.
As concentrações de buprenorfina no líquor parecem ser de aproximadamente 15% a 25% das concentrações plasmáticas.

- Metabolismo e Eliminação: o metabolismo de buprenorfina na pele após a aplicação do adesivo de Lusanda® é desprezível.
A buprenorfina absorvida pelo organismo sofre metabolismo hepático, e subsequente excreção biliar e renal dos metabólitos solúveis.
O metabolismo hepático através das enzimas CYP3A4 e UGT1A1/1A3 resulta em 2 metabólitos primários, norbuprenorfina e buprenorfina 3-O-glicuronídeo, respectivamente. A norbuprenorfina é o único metabólito ativo conhecido da buprenorfina. Esta é glicuronizada antes de sua eliminação.
A buprenorfina livre é eliminada nas fezes em 7 dias.
Em um estudo em pacientes pós-operatórios, a depuração total de buprenorfina foi de 55 L/h.

- Local de Aplicação

Um estudo realizado em indivíduos saudáveis demonstrou que o perfil farmacocinético de buprenorfina depositada pelo adesivo de buprenorfina 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).

Dados de Segurança Pré-clínicos

Toxicidade sistêmica e dérmica: em estudos de toxicidade de dose única e de doses repetidas em ratos, coelhos, porquinhos da índia, cães e mini porcos, a buprenorfina causou nenhuma ou poucas reações adversas sistêmicas, enquanto irritação da pele foi observada em todas as espécies analisadas.
Dados toxicológicos disponíveis não indicam um potencial de sensibilização dos aditivos dos sistemas transdérmicos.
Genotoxicidade e carcinogenicidade: uma bateria padrão de testes de genotoxicidade indicou que a buprenorfina não é genotóxica. Em estudos a longo prazo em ratos e camundongos, não houve evidência de qualquer potencial carcinogênico relevante para seres humanos.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lusanda® (buprenorfina) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à buprenorfina ou a qualquer um dos excipientes, incluindo histórico prévio de reações no local de aplicação, sugestivas de dermatite alérgica de contato com adesivos transdérmicos de buprenorfina.
Lusanda® é contraindicado a pacientes com função respiratória gravemente comprometida ou a pacientes que recebem concomitantemente inibidores não-seletivos da monoamina oxidase (IMAOs) ou dentro de 14 dias da parada do tratamento com IMAOs não-seletivos.
Lusanda® não deve ser utilizado em pacientes com *Miastenia gravis* e *Delirium tremens.*

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento inibe a produção de leite humano, é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lusanda® (buprenorfina) deve ser usado com precaução em pacientes com:
• Apneia do sono;
• Administração concomitante com depressores do sistema nervoso central;
• Tolerância, dependência e síndrome de abstinência;
• Dependência psicológica (vício), perfil de abuso e histórico de abuso de álcool e/ou outras substâncias;
• Constipação.

Pacientes com febre ou expostos ao calor externo
Ao usar o adesivo, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição do local de aplicação a fontes externas de calor, como exposição direta ao sol, almofadas de aquecimento, cobertores elétricos, bolsas de água quente, lâmpadas de aquecimento, sauna, banheiras de hidromassagem e camas de água aquecidas etc., pois pode ocorrer um aumento na absorção de buprenorfina. Ao tratar pacientes febris, deve-se estar ciente de que a febre também pode aumentar a absorção, resultando em aumento das concentrações plasmáticas de buprenorfina e, portanto, aumento do risco de reações opioides, que incluem overdose e morte.

Aumento da pressão intracraniana ou traumatismo craniano
Lusanda® deve ser usado com precaução em pacientes com lesão cerebral, lesões intracranianas ou aumento na pressão intracraniana, choque, nível reduzido de consciência de origem indeterminada.

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

Hiperalgesia
Pode ocorrer hiperalgesia que não responda a um aumento adicional da dose de buprenorfina, particularmente em doses elevadas. Pode ser necessária uma redução da dose ou alteração no opioide.

Depressão respiratória
O principal risco do uso excessivo de opioides é a depressão respiratória. Opioides podem causar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, incluindo apneia central do sono (CSA) e hipoxemia relacionada ao sono. Opioides podem aumentar o risco de CSA de forma dose dependente em alguns pacientes. Também podem causar piora da apneia do sono pré-existente. Em pacientes com CSA, deve ser considerada a redução da dose total de opioides.

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

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

Outras condições
Utilizar com precaução em pacientes com hipotensão, hipovolemia, doença do trato biliar, pancreatite, distúrbios inflamatórios intestinais, hipertrofia prostática, insuficiência adrenocortical.
Lusanda® deve ser usado com precaução em pacientes com comprometimento hepático grave (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
Lusanda® deve ser utilizado com precaução após cirurgia abdominal, já que os opioides são conhecidos por comprometer a motilidade intestinal.
Assim como recomendado para todos os opioides, uma redução na dosagem pode ser aconselhável para pacientes com hipotireoidismo.

A buprenorfina não é recomendada para analgesia no período pós-operatório imediato ou em outras situações caracterizadas por necessidade de analgesia rapidamente variante.

Administração concomitante com depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)
O uso concomitante de buprenorfina com depressores do SNC pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Depressores do SNC incluem, mas não se limitam a: álcool, outros opioides, gabapentinoides como pregabalina, ansiolíticos, sedativos (incluindo benzodiazepínicos), hipnóticos, antipsicóticos, antidepressivos e fenotiazinas. Devido a esses riscos, a prescrição concomitante com esses medicamentos sedativos deve ser reservada para pacientes para os quais opções alternativas de tratamento não são possíveis. Se for tomada uma decisão de prescrever opioides concomitantemente com medicamentos sedativos, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível. Não se sabe se tal severidade pode ser esperada com o uso de buprenorfma transdérmica. Os pacientes devem ser acompanhados de perto para sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. É fortemente recomendável informar aos pacientes e seus cuidadores para estarem cientes desses sintomas (vide 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Síndrome serotoninérgica
A administração concomitante de buprenorfina com agentes serotoninérgicos, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) (exemplos: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e vilazodona) ou inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRI) (exemplos: desvenlafaxina, levomilnaciprano, venlafaxina, vortioxetina) pode causar toxicidade serotoninérgica. Os sintomas da toxicidade serotoninérgica podem incluir alterações no status mental (exemplo: agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (exemplo: taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (exemplo hiperreflexia, descoordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrointestinais (exemplo: náusea, vômito, diarreia). A buprenorfina deve ser utilizada com cautela e pode ser necessária redução de doses em pacientes utilizando estes medicamentos. Descontinue Lusanda® em caso de suspeita de toxicidade serotoninérgica.

Reações cutâneas no local de aplicação
É importante que as instruções de uso descritas na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR sejam seguidas, de modo a minimizar o risco de ocorrência de reações cutâneas no local de aplicação.
Reações no local de aplicação com adesivos transdérmicos de buprenorfina são representadas normalmente como inflamação leve ou moderada da pele (dermatite de contato), e sua aparência típica pode incluir eritema, edema, prurido, *rash*, bolhas pequenas (vesículas), e sensação de dor/queimação no local de aplicação. Comumente, causa irritação na pele (dermatite irritativa de contato), e estas reações são espontaneamente resolvidas após a remoção do adesivo.
Adesivos transdérmicos de buprenorfina também podem causar sensibilização da pele e subsequente dermatite alérgica de contato (imuno mediada, reação de hipersensibilidade tipo IV). A dermatite alérgica de contato pode se desenvolver com um atraso significativo (pode levar meses após o início do tratamento com os adesivos), e pode se manifestar com sintomas similares à dermatite irritativa de contato, ou com sintomas mais intensos, como lesões semelhantes à queimadura com bolhas e secreção, a qual pode se espalhar para além do local de aplicação e que pode não ser resolvida rapidamente após a remoção do adesivo. Pacientes e seus cuidadores devem ser adequadamente orientados a monitorar os locais de aplicação para tais reações. Em caso de suspeita de dermatite alérgica de contato, procedimentos diagnósticos relevantes devem ser realizados para determinar se a sensibilização ocorreu e sua causa (buprenorfina ou algum outro componente do adesivo). Caso a dermatite alérgica de contato seja confirmada, o tratamento deve ser descontinuado.
A continuidade do tratamento com adesivos transdérmicos de buprenorfina em pacientes que apresentem dermatite alérgica de contato pode levar a complicações, incluindo bolhas na pele, feridas abertas, sangramento, ulceração e subsequente infecções. Lesões mecânicas durante a remoção do adesivo (exemplo, laceração) também podem ocorrer em pacientes com pele frágil. Inflamação crônica pode levar a sequelas de longa duração, como hiper e hipopigmentação pós-inflamatória, assim como lesões cutâneas secas e escamosas, as quais se assemelham a cicatrizes.

Dependência psicológica (vício), perfil de abuso e histórico de abuso de álcool e/ou substâncias
Existe potencial para o desenvolvimento de dependência psicológica (vício) de analgésicos opioides, incluindo buprenorfina. A buprenorfina tem um perfil de abuso semelhante a outros opioides. A buprenorfina pode ser procurada e abusada por pessoas com transtornos de dependência latentes ou manifestos.
Lusanda® deve ser usado com cuidado especial em pacientes com histórico pessoal ou familiar (pais ou irmãos) de distúrbio de uso indevido de substâncias (incluindo abuso de álcool), em usuários atuais de tabaco ou com histórico pessoal de distúrbio de saúde mental.

Tolerância, dependência física e síndrome de abstinência
A buprenorfina é considerada um agonista parcial de receptor μ-opioide.
O paciente pode desenvolver tolerância ao medicamento com uso crônico e exigir doses progressivamente maiores para manutenção do controle da dor. O uso de buprenorfina pode levar a dependência física, Transtorno por Uso de Opioides (TUO) e síndrome de abstinência pode ocorrer após a interrupção abrupta da terapia. Uma dose mais elevada e uma duração mais longa do tratamento com opioides podem aumentar o risco de desenvolver TUO. Quando um paciente não precisar mais de terapia com buprenorfina, pode ser aconselhável diminuir dose gradualmente para evitar sintomas de abstinência. O abuso ou uso indevido intencional de buprenorfina podem resultar em overdose e/ou morte.
Antes de iniciar o tratamento com buprenorfina e durante o tratamento, os objetivos do tratamento e um plano de descontinuação devem ser acordados com o paciente. Antes e durante o tratamento o paciente também deve ser informado sobre os riscos e sinais de TUO. Se estes sinais ocorrerem, os pacientes devem ser aconselhados a contactar o seu médico.
Os pacientes necessitarão de monitorização quanto a sinais de comportamento de procura de medicamentos (por exemplo, pedidos demasiado precoces de prescrições). Isto inclui a revisão de opioides e drogas psicoativas concomitantes (por exemplo, benzodiazepínicos). Para pacientes com sinais e sintomas de TUO, deve-se considerar a consulta com um especialista em dependência, sempre que possível.
Administração de Lusanda® a pessoas fisicamente dependentes de agonistas totais de receptores opioides μ pode precipitar uma síndrome de abstinência, dependendo do nível de dependência, o momento e a dose da buprenorfina.
Após a descontinuação do uso do Lusanda®, sintomas de retirada (síndrome de abstinência) são incomuns, provavelmente devido à lenta dissociação da buprenorfina dos receptores opiodes e sua gradual diminuição da concentração sérica (geralmente por um período de 30 horas após a remoção do adesivo).

No entanto, após uso prolongado, sintomas de retirada similares aos que ocorrem com outros opioides não podem ser desconsiderados. Dentre estes sintomas, incluem-se: agitação, ansiedade, nervosismo, insônia, hipercinesia, tremor e transtornos gastrointestinais. Tais sintomas, quando ocorrem, geralmente são leves, começam após 2 dias e podem durar até 2 semanas.

Atenção: Pode causar dependência física ou psíquica.

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

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento, e 24 horas após a retirada do adesivo, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Carcinogenicidade, mutagenicidade e comprometimento da fertilidade
Quatro testes de toxicidade genética [um ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames), um ensaio de mutação para frente com linfoma de camundongo, um ensaio de aberração cromossômica usando linfócitos humanos e um ensaio *in vivo* com micronúcleo de camundongos] indicam que buprenorfina é não-genotóxica.
Não foi observada nenhuma evidência de carcinogenicidade decorrente da buprenorfina em estudos com camundongos recebendo doses PO de até 100 mg/kg/dia. Em ratos, entretanto, foi observada uma maior incidência de tumores testiculares em doses maiores do que 5,5 mg/kg/dia. A dose na qual não se observam efeitos em ambos os estudos é pelo menos 80 vezes maior do que a dose sistêmica diária esperada de buprenorfina em humanos durante tratamento com buprenorfina 20 mcg/h.
A buprenorfina não mostrou nenhuma evidência de atividade genotóxica em ensaios para mutações genéticas (mutações reversas em células bacterianas, mutações para frente em células de mamíferos e fungos), dano cromossômico (linfócitos humanos, teste de micronúcleo de camundongos, célula de hamster chinês *in vivo* e *in vitro*) ou conversão genética (fungo).
Entretanto, em outros ensaios, a buprenorfina foi positiva para mutações estruturais no teste de Ames e causou inibição da síntese normal de DNA e aumentos na síntese não programada de DNA em estudos usando testículos de camundongos.
Estudos de reprodução em ratos não demonstraram evidência de comprometimento na fertilidade com doses VO diárias de até 80 mg/kg/dia ou doses SC diárias de até 5 mg/kg/dia de buprenorfina. Essas doses são, pelo menos, 75 vezes maiores do que a dose sistêmica diária esperada de buprenorfina em humanos durante o tratamento com buprenorfina 20 mcg/h.

Gravidez e lactação
Lusanda® deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios justificarem o potencial risco para o feto.
Demonstrou-se que a buprenorfina cruza a placenta em humanos. A buprenorfina foi detectada no sangue, urina e mecônio de recém-nascidos e também no leite materno, em baixas concentrações (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).
Analgésicos opioides, incluindo buprenorfina, podem causar depressão respiratória no bebê recém-nascido.
O uso prolongado de buprenorfina durante a gravidez pode resultar em síndrome de retirada nos bebês recém-nascidos. Não há estudos adequados e bem controlados com buprenorfina em mulheres grávidas.

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

Fertilidade
O uso crônico de opioides pode reduzir a fertilidade. Não se sabe se esses efeitos na fertilidade são causados por todos os opioides ou se são reversíveis. (vide "Dados de Segurança Pré-clínicos").

Em coelhas prenhas, buprenorfina produziu perdas pré-implantação estatisticamente significantes nas doses VO ≥ 1 mg/kg/dia e perdas pós-implantação em doses IV ≥ 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 buprenorfina 20 mcg/h). Distócia foi observada em ratas prenhas tratadas com doses IM de buprenorfina ≥ 1 mg/kg/dia (aproximadamente 17 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com buprenorfina 20 mcg/h).
Estudos de desenvolvimento peri- e pós-natal realizados com buprenorfina em ratos mostraram aumentos na mortalidade neonatal após doses de 0,8 mg/kg/dia VO, 0,5 mg/kg/dia IM ou 0,1 mg/kg/dia SC (aproximadamente 14, 9 e 1,7 vezes, respectivamente, a dose diária humana durante o tratamento com buprenorfina 20 mcg/h). Doses que não apresentam efeito na mortalidade neonatal não foram estabelecidas.
Foram observados atrasos na ocorrência de reflexo de endireitamento e resposta defensiva em filhotes de ratos após a administração de uma dose de buprenorfina ≥ 8 mg/kg/dia VO às mães (> 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com buprenorfina 20 mcg/h).
Não foi observada nenhuma evidência de atividade teratogênica em estudos em animais realizados com doses de buprenorfina variando de 14 a > 100 vezes a dose diária humana esperada durante o tratamento com buprenorfina 20 mcg/h.
Não foi observado nenhum efeito sobre o desenvolvimento embriofetal em estudos com adesivos de buprenorfina aplicados topicamente em ratos e em coelhos (exposição sistêmica à buprenorfina até cerca de 30 e 6 vezes, respectivamente, a dose diária humana esperada durante o tratamento com buprenorfina 20 mcg/h).

Uso durante a lactação
Estudos em animais indicam que a buprenorfina tem o potencial de inibir a lactação ou a produção de leite. Diminuições na sobrevivência pós-natal, no crescimento e no desenvolvimento foram também observadas em animais lactentes cujas mães foram tratadas com buprenorfina.
Uma vez que a buprenorfina pode passar para o leite materno, Lusanda® não deve ser usado por mulheres que estejam amamentando (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES).

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

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

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

IMAOs não-seletivos intensificam os efeitos de medicamentos opioides, o que pode causar ansiedade, confusão e depressão respiratória. Portanto, Lusanda® (buprenorfina) 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.

Síndrome serotoninérgica
A administração concomitante de buprenorfina com agentes serotoninérgicos, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) (exemplos: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e vilazodona) ou inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRI) (exemplos: desvenlafaxina, levomilnaciprano, venlafaxina, vortioxetina) pode causar toxicidade serotoninérgica. Os sintomas da toxicidade serotoninérgica podem incluir alterações no status mental (exemplo: agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (exemplo: taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia), anormalidades neuromusculares (exemplo hiperreflexia, descoordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrointestinais (exemplo: náusea, vômito, diarreia). A buprenorfina deve ser utilizada com cautela e pode ser necessária redução de doses em pacientes utilizando estes medicamentos. Descontinue Lusanda® em caso de suspeita de toxicidade serotoninérgica.

O uso concomitante de opioides com medicamentos sedativos aumenta o risco de depressão respiratória, hipotensão, sedação, coma e morte, devido ao efeito aditivo de depressão no SNC. A dose e duração do uso concomitante devem ser limitadas. Depressores do SNC incluem outros opioides, ansiolíticos, hipnóticos e sedativos (incluindo benzodiazepínicos), anestésicos gerais, antipsicóticos, antidepressivos, fenotiazinas, antieméticos de ação central, gabapentinóides (gabapentina e pregabalina) e álcool.

A administração concomitante de buprenorfina com anticolinérgicos ou medicamentos com atividade anticolinérgica (por exemplo, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, relaxantes musculares, medicamentos antiparkinsonianos) pode resultar no aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos.

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

A buprenorfina é metabolizada principalmente por glucuronidação e em menor extensão (cerca de 30%) pela CYP3A4. O tratamento concomitante com inibidores da CYP3A4 pode levar a elevadas concentrações plasmáticas com intensificação dos efeitos da buprenorfina. Um estudo de interação medicamentosa com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, não produziu aumentos clinicamente relevantes na exposição média máxima (Cmax) ou total (ASC) da buprenorfina quando comparado à buprenorfina utilizado isoladamente. A interação entre a buprenorfina e indutores da CYP3A4 não foi estudada. A coadministração de Lusanda® e indutores enzimáticos (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e rifampicina) pode levar ao aumento do *clearance* (depuração), o que pode resultar em eficácia reduzida.
Em pacientes de estudos clínicos, não houve nenhum efeito aparente sobre a exposição de buprenorfina quando usado concomitantemente com vários antagonistas H2 ou inibidores de bomba de próton. Existe o potencial para elevação de INR em pacientes que estiverem concomitantemente fazendo uso de varfarina.

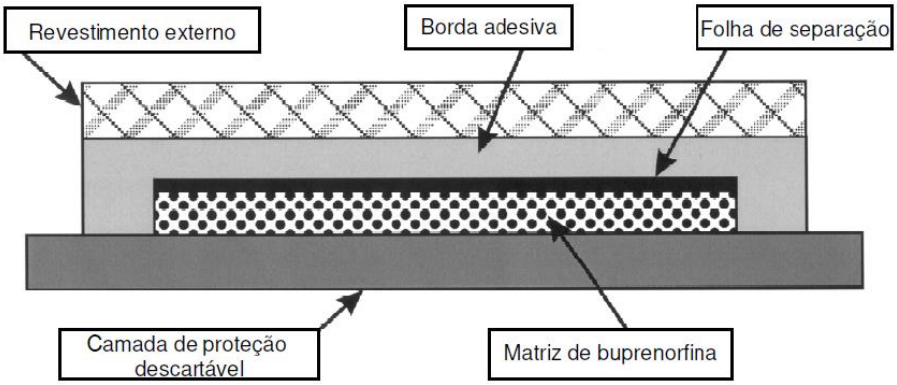
7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os adesivos transdérmicos devem ser armazenados em temperatura ambiente (de 15 ºC a 30 ºC).
Quando mantido nessas condições, os adesivos possuem o prazo de validade de 24 meses.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com prazo de validade vencido. Para sua segurança, guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Os adesivos Lusanda® são quadrados com cantos arredondados e possuem coloração bege a amarelado.
Cada concentração tem um tamanho diferente. Quanto maior a concentração, maior o tamanho do adesivo.

A partir da superfície externa para a superfície que adere à pele, as camadas são:
(1) uma camada de retaguarda de rede de cor bege de material impermeável (revestimento externo);
(2) uma borda de matriz adesiva sem buprenorfina;
(3) uma folha de separação sobre a matriz adesiva;
(4) a matriz adesiva contendo buprenorfina;
(5) uma camada de proteção. Antes de usar, esta camada que cobre a camada adesiva é removida e descartada.



Desenho transversal de Lusanda®

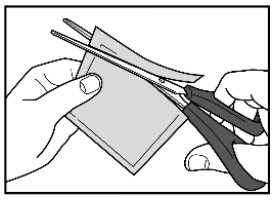
O sistema transdérmico Lusanda® está disponível em três concentrações diferentes: 5 mcg/h, 10 mcg/h e 20 mcg/h.
A composição das três concentrações é idêntica e a proporção de buprenorfina na matriz adesiva é a mesma em cada concentração (8% por peso). A quantidade de buprenorfina liberada de cada sistema por hora é proporcional à área superficial do sistema. A pele é a barreira limitante para difusão do sistema para o interior da corrente sanguínea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

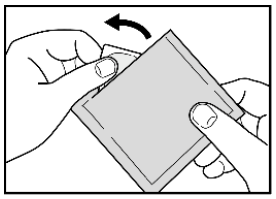
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MODO DE USAR
De modo a assegurar uma analgesia efetiva e minimizar potenciais reações cutâneas, as seguintes instruções devem ser seguidas.
Lusanda® (buprenorfina) 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. Lusanda® deve ser aplicado em um local da pele sem pelos ou quase sem pelos. Se necessário, os pelos devem ser cortados com tesoura e não depilados ou raspados.
O local da aplicação deve ser alternado se o adesivo for reaplicado ou adicionado. O local de aplicação pode ser repetido após intervalo de pelo menos 3 semanas.
O local da aplicação deve ser limpo apenas com água limpa. Sabão, álcool, óleos, loções ou dispositivos abrasivos não devem ser usados. A pele deve estar seca antes que o adesivo seja aplicado.
Uma vez que não foram estudadas possíveis interferências de protetores solares, soluções, cremes e outros produtos no desempenho do medicamento, durante o tratamento com Lusanda®, os pacientes devem evitar o uso destes produtos na área em que o adesivo será aplicado.
O adesivo deve ser usado continuamente por 7 dias. Lusanda® deve ser aplicado imediatamente após a abertura do sachê.

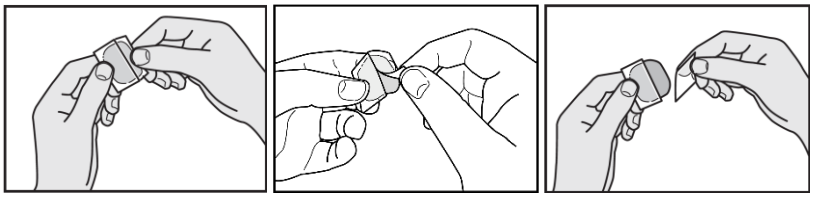
Cada adesivo vem lacrado em uma embalagem individual. Antes de ser utilizado, a embalagem deve ser cortada no local indicado ao longo da linha pontilhada com uma tesoura. Deve-se ter cuidado para não danificar o adesivo com a tesoura. O adesivo não deve ser utilizado se o lacre da embalagem estiver rompido.



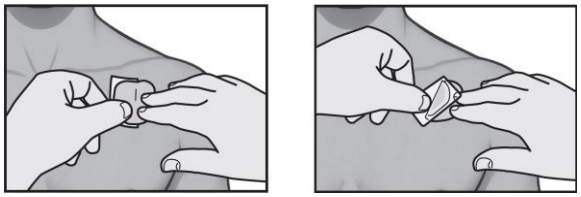
Retire o adesivo do sachê. O adesivo de buprenorfina deve ser aplicado imediatamente após a abertura do sachê.



A parte colante do adesivo é coberta por uma película protetora transparente. O adesivo deve ser dobrado ao meio e a película deve ser descolada cuidadosamente pela **metade**. Não toque na parte colante do adesivo.



A parte aderente do adesivo deve ser colada na área da pele escolhida e, depois, o restante da película protetora deve ser removido, deslizando-a para fora. O adesivo deve então ser pressionado firmemente no local com a palma da mão durante aproximadamente 30 segundos, certificando-se que o contato é completo, especialmente ao redor das bordas.



Se as bordas do adesivo começarem a se soltar, estas devem ser grudadas com fita adesiva adequada para pele. Banho, ducha ou natação não devem afetar o adesivo. Se um adesivo cair, um novo deve ser aplicado.

Pacientes com febre ou expostos ao calor externo
Ao usar o adesivo, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição do local de aplicação a fontes externas de calor (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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

POSOLOGIA
Para uso transdérmico por 7 dias.
Cada adesivo transdérmico contém 2,44 mg de buprenorfina, cujo percentual de liberação é de 5 mcg/h por um período de 7 dias. A área contendo a substância ativa é de 3,9cm^2.
Cada adesivo transdérmico contém 4,88 mg de buprenorfina, cujo percentual de liberação é de 10 mcg/h por um período de 7 dias. A área contendo a substância ativa é de 7,8 cm^2.
Cada adesivo transdérmico contém 9,75 mg de buprenorfina, cujo percentual de liberação é de 20 mcg/h por um período de 7 dias. A área contendo a substância ativa é de 15,6 cm^2.

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

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

Durante a etapa de titulação da dose, esta deve ser ajustada a cada 3 a 7 dias. Após o estabelecimento da dose ideal, o intervalo de dosagem de 7 dias deve ser mantido. Alterações na dosagem de Lusanda® podem ser individualmente tituladas segundo a necessidade de analgesia suplementar e a resposta do paciente ao medicamento.
Para aumentar a dose, o adesivo que estiver sendo usado no momento deve ser retirado e um adesivo de concentração maior de Lusanda® ou uma combinação de adesivos deve ser aplicada em um local diferente da pele para conseguir a dose requerida. Recomenda-se que não mais do que dois adesivos sejam aplicados ao mesmo tempo, independentemente da concentração destes.
A titulação deve continuar a cada 3-7 dias, até que a analgesia adequada seja alcançada.
Se o alívio adequado da dor não for alcançado com Lusanda®, o tratamento deve ser descontinuado e o paciente deve ser convertido para um regime de analgesia apropriado conforme determinado pelo médico.

Conversão de opioide ou medicamentos de combinações de proporção opioide/não-opioide:
Lusanda® pode ser usado como uma alternativa a outros opioides, devendo-se utilizar as tabelas de conversão de opioides para a realização da troca.

Idosos
Não é necessário ajuste de dosagem no idoso.

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

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

Insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, não é necessário ajuste de dose de Lusanda®.

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

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

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

As frequências são dadas como se segue:
Muito comum: ≥ 10%
Comum: ≥ 1% e < 10%
Incomum: ≥ 0,1% e < 1%
Rara: ≥ 0,01% e < 0,1% (casos isolados)
Muito rara: < 0,01%

Distúrbios do Sistema Imunológico
Incomum: hipersensibilidade (incluindo inchaço orofaríngeo e da língua).
Rara: respostas anafiláticas.

Distúrbios Metabólico e Nutricional
Comum: anorexia.
Rara: desidratação.

Distúrbios Psiquiátricos
Comum: confusão, depressão, insônia, nervosismo, ansiedade.
Incomum: labilidade emocional, agitação, humor eufórico, alucinação, diminuição da libido, pesadelos, agressão.
Rara: distúrbio psicótico.
Não conhecida: despersonalização, dependência.

Distúrbios do Sistema Nervoso
Muito comum: tontura, cefaleia, sonolência.
Comum: tremor.
Incomum: comprometimento da concentração, coordenação anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, comprometimento da memória, enxaqueca, síncope, parestesia, sedação.
Não conhecida: convulsões, hiperalgesia, síndrome de apneia do sono.

Distúrbios Oculares
Incomum: olho seco, visão embaçada.
Rara: miose.

Distúrbios do ouvido e labirinto
Incomum: tinido e vertigem.

Distúrbios cardíacos
Incomum: palpitações, taquicardia.
Rara: *Angina pectoris.*

Distúrbios vasculares
Incomum: vermelhidão, hipertensão, hipotensão.
Rara: vasodilatação, hipotensão ortostática.

Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal
Comum: dispneia.
Incomum: tosse, soluços, sibilos.
Rara: insuficiência respiratória, depressão respiratória, asma agravada, hiperventilação, rinite.

Distúrbios gastrointestinais
Muito comum: constipação, náusea, vômito.
Comum: dor abdominal, diarreia, dispepsia, boca seca.
Incomum: flatulência.
Rara: disfagia, íleo paralítico.
Não conhecida: diverticulite.

Distúrbios hepatobiliares
Desconhecida: cólica biliar.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Muito comum: prurido, reação no local da aplicação [incluindo sintomas e sinais comuns de dermatite de contato (irritativa ou alérgica): eritema, edema, prurido, erupção, vesículas e sensação de dor/queimação no local da aplicação. Em alguns casos, reações alérgicas locais tardias (dermatite alérgica de contato) ocorreram com sinais evidentes de inflamação. Nesses casos, o tratamento com Lusanda® deve ser interrompido (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)].
Comum: eritema, sudorese.
Incomum: pele seca, urticária.
Rara: edema facial.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
Incomum: espasmos musculares, mialgia.

Distúrbios renal e urinário
Incomum: incontinência urinária, retenção urinária, hesitação urinária.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário
Rara: disfunção sexual.

Distúrbios gerais e condições no local da administração
Comum: condições de astenia (incluindo fraqueza muscular), edema periférico.
Incomum: edema, pirexia, tremores, síndrome de retirada, dor no peito.
Rara: sintomas tipo gripe.
Não conhecida: síndrome de retirada neonatal, tolerância.

Laboratoriais
Incomum: aumento da alanina aminotransferase, diminuição de peso.

Lesões, envenenamento e complicações do processo
Incomum: lesão acidental (incluindo queda).

Dependência
O uso repetido de buprenorfina pode levar à dependência, mesmo em doses terapêuticas. O risco de dependência pode variar dependendo dos fatores de risco individuais do paciente, da dosagem e da duração do tratamento com opioides (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Tratamento da superdose
Retire qualquer adesivo em contato com o paciente e descarte adequadamente.
Estabeleça e mantenha uma via aérea, dê assistência ou controle a respiração conforme indicado e mantenha a temperatura corporal adequada e balanço de líquidos. Oxigênio, líquidos intravenosos, vasopressores e outras medidas de suporte devem ser empregados conforme indicado.
Um antagonista opioide específico, como naloxona, pode reverter os efeitos de buprenorfina. Entretanto, a naloxona pode ser menos efetiva em reverter os efeitos da buprenorfina quando comparado com sua capacidade de reverter os efeitos de outros agonistas μ-opioides. O tratamento com naloxona pela via intravenosa contínua deve começar com as dosagens usuais, mas doses mais elevadas podem ser necessárias.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2214.0137

Produzido por:
Amarin Technologies S.A.U.
Buenos Aires - Argentina

Importado e Registrado por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
CNPJ 55.980.684/0001-27

SAC: 0800 016 6575
www.adium.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/09/2026.

VPS 0058/05