

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
PALEXIS® Comprimidos recubiertos 50 mg
PALEXIS® comprimidos recubiertos 75 mg
PALEXIS® comprimidos recubiertos 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PALEXIS® comprimidos recubiertos 50 mg
PALEXIS® comprimidos recubiertos 75 mg
PALEXIS® comprimidos recubiertos 100 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PALEXIS® comprimidos recubiertos 50 mg
Cada comprimido contiene 50 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® comprimidos recubiertos 75 mg
Cada comprimido contiene 75 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® comprimidos recubiertos 100 mg
Cada comprimido contiene 100 mg de tapentadol (como clorhidrato).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Comprimidos de 50 mg: comprimidos blancos redondos, biconvexos, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal Ω y en la otra H6.

Comprimidos de 75 mg: comprimidos amarillos pálidos redondos, biconvexos, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal Ω y en la otra H7.

Comprimidos de 100 mg: comprimidos rosados pálidos redondos, biconvexos, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal Ω y en la otra H8.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PALEXIS® está indicado para el alivio del dolor agudo moderado a severo, en pacientes de 18 años y mayores.

4.2 Posología y método de administración

Objetivos del tratamiento y discontinuación

Antes de iniciar el tratamiento con Palexis®, se deben acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración del tratamiento y los objetivos del tratamiento, y una estrategia de suspensión del tratamiento, de acuerdo con las guías de manejo del dolor. Durante el tratamiento, debe existir un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar la suspensión y ajustar las dosis en caso. Cuando un paciente ya no requiera tratamiento con Palexis®, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. Si no se consigue un control del dolor adecuado, debe considerarse la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

La pauta posológica debe personalizarse en función de la intensidad del dolor del paciente, el tratamiento previo que ha recibido y la capacidad para realizar el seguimiento del paciente.

Adultos

Para adultos, la dosis inicial oral recomendada es 50, 75 o 100 mg de tapentadol cada 4 a 6 horas dependiendo de la intensidad del dolor inicial. El primer día de administración, se podrá ingerir una segunda dosis una hora después de la dosis inicial si no se alcanzó el control del dolor. Posteriormente, la dosis usual recomendada es 50 a 100 mg de tapentadol cada 4 a 6 horas y se debe ajustar para mantener una analgesia adecuada con tolerabilidad aceptable.

PALEXIS® comprimidos IR se deben ingerir completos con suficiente líquido.

Duración del tratamiento

Los comprimidos recubiertos con película están indicados para el tratamiento del dolor agudo. Si se prevé o se hace necesario un tratamiento a largo plazo y se ha logrado un alivio eficaz del dolor con PALEXIS®, en ausencia de efectos adversos intolerables, se debe considerar la posibilidad de cambiar al paciente a tratamiento con comprimidos de liberación prolongada de PALEXIS®. Al igual que con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de tapentadol debe evaluarse periódicamente.

PALEXIS® no debe usarse durante más tiempo del necesario.

PALEXIS® podrá administrarse con o sin alimentos.

No se han estudiado las dosis diarias totales de inicio mayores a 700 mg de tapentadol y las dosis diarias de mantenimiento mayores a 600 mg de tapentadol; por lo tanto, no se recomiendan.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (consulte la sección 5.2).

PALEXIS® no ha sido investigado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

PALEXIS® no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia renal; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (consulte la sección 5.2).

PALEXIS® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento en estos pacientes se debe iniciar en 50 mg de tapentadol y no se debe administrar con una frecuencia mayor que una vez cada 8 horas (máximo de tres dosis en 24 horas). El tratamiento adicional debe reflejar el mantenimiento de la analgesia con tolerabilidad aceptable, ya sea alcanzarse al acortar o prolongar el intervalo de dosificación (consultar las secciones 4.4 y 5.2).

PALEXIS® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

PALEXIS® no se ha estudiado en niños y adolescente con insuficiencia hepática; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (consulte las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes adultos mayores (personas de 65 años o más)

En general, la dosis recomendada para pacientes adultos mayores con función renal y hepática normal es la misma que para pacientes adultos más jóvenes con función renal y hepática normal. Ya que los pacientes adultos mayores son más propensos a presentar función renal y hepática reducida, se debe tener cuidado en la selección de dosis como se recomienda (consulte la secciones 5.2).

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de PALEXIS® en niños menores de 18 años de edad debido a que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia en esta población.

4.3 Contraindicaciones

PALEXIS® está contraindicado

- en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, tapentadol, o cualquier componente del producto,
- en situaciones donde los medicamentos con actividad agonista del receptor mu-opioide se contraindican, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios no monitoreados o ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia,
- en cualquier paciente que tenga o haya sospecha de que tiene íleo paralítico,
- en pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o medicamentos psicotrópicos (consulte la sección 4.5),
- en pacientes que reciben inhibidores de la MAO o que los hayan recibido dentro de los 14 días anteriores (consulte la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tolerancia y Trastorno por Uso de Opioides (abuso y dependencia)

Se puede desarrollar tolerancia, dependencia física y psicológica y trastorno por consumo de opioides (TUO) tras la administración repetida de opioides como PALEXIS®. El riesgo de TUO es mayor según aumenta la dosis y según se prolonga la duración del tratamiento con opioides. El abuso o el uso indebido intencionado de opioides puede provocar sobredosis y/o la muerte.

El riesgo de desarrollar TUO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad).

PALEXIS® Deben acordarse con el paciente los objetivos del tratamiento y una estrategia de suspensión del mismo antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento (ver sección 4.2). Se debe informar al paciente sobre los riesgos y signos del TUO antes y durante el tratamiento. Si se observan estos signos, se debe advertir a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Se debe hacer un seguimiento de los pacientes para detectar signos de comportamiento de búsqueda de fármacos (por ejemplo, solicitud de renovación anticipada del medicamento). Esto incluye la revisión del uso concomitante de opioides y psicofármacos

(como las benzodiazepinas). En el caso de pacientes con signos y síntomas de TUO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Depresión respiratoria

Con dosis altas o pacientes sensibles al agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS® podría producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por lo tanto, PALEXIS® se debe administrar con precaución en pacientes con funciones respiratorias deterioradas; esto ocurre con más frecuencia en ancianos o pacientes debilitados y en aquellos que sufren condiciones acompañadas por hipoxia, hipercapnia u obstrucción de las vías respiratorias superiores y en aquellos que con dosis moderadas pueden ver disminuida significativamente la ventilación pulmonar. Se deben considerar los analgésicos agonistas del receptor no mu-opioide y PALEXIS® se debe emplear únicamente bajo una estricta supervisión médica en la dosis efectiva más baja para dichos pacientes. Si ocurre depresión respiratoria, se debe tratar como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor mu-opioide (consulte la sección 4.9).

Lesiones craneoencefálicas y aumento en la presión intracraneal

Como con otros medicamentos con actividad agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS® no se debe utilizar en pacientes que pudieran ser particularmente susceptibles a efectos intracraneales de retención de dióxido de carbono, tales como aquellos con evidencia de presión intracraneal incrementada, conciencia deteriorada o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide podrían ocultar el curso clínico de pacientes con lesiones craneoencefálicas. PALEXIS® debe utilizarse con precaución en pacientes con lesiones craneoencefálicas y tumores cerebrales.

Convulsiones

PALEXIS® no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con trastornos convulsivos, y dichos pacientes se excluyeron de los estudios clínicos. Sin embargo, como otros analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS® debe prescribirse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o cualquier condición que pudiera poner al paciente en riesgo de convulsiones. Además, tapentadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Insuficiencia renal

PALEXIS® no se ha investigado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (consulte las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Un estudio de PALEXIS® en pacientes con insuficiencia hepática mostró concentraciones séricas mayores que en aquellos con función hepática normal. PALEXIS® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (consulte las secciones 4.2 y 5.2).

PALEXIS® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (consulte las secciones 4.2 y 5.2).

Uso en enfermedad pancreática/tracto biliar

Los medicamentos con actividad agonista del receptor mu-opioide podrían ocasionar espasmos del esfínter de Oddi. PALEXIS® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides

aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Población pediátrica

Las mismas alertas y precauciones para el uso de PALEXIS® aplican para niños, con las siguientes consideraciones adicionales:

PALEXIS® no se ha estudiado en niños y adolescente con insuficiencia renal o hepática, por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (consulte las secciones 4.2 y 5.2).

PALEXIS® no se recomienda en niños menores de 2 años (consulte la sección 4.1). PALEXIS® no se ha evaluado sistemáticamente en niños y adolescente con obesidad; por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes pediátricos con obesidad y no debe excederse la dosis máxima recomendada para su edad.

PALEXIS® está previsto para utilizarse en dolor agudo y, por lo tanto, se investigó únicamente en el tratamiento a corto plazo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En casos aislados, existen reportes de síndrome serotoninérgico en una conexión temporal con el uso terapéutico de tapentadol en combinación con medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos. Es probable que suceda el síndrome serotoninérgico cuando se observe lo siguiente:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblores e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal > 38°C y clonus inducible o clonus ocular

El retiro de medicamentos serotoninérgicos generalmente ofrece una mejora rápida. El tratamiento depende de la naturaleza y severidad de los síntomas.

No existen datos clínicos sobre el uso concomitante de PALEXIS® IR con agonistas/antagonistas opioides mixtos (tales como pentazocina, nalbufina) o agonistas mu- parciales mu-opioides. Como con los agonistas puros mu-opioides, el efecto analgésico proporcionado por el componente mu-opioide de PALEXIS® IR se podría reducir teóricamente en dichas circunstancias. Por lo tanto, se debe tener precaución al combinar PALEXIS® IR con estos medicamentos.

PALEXIS® puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Medicamentos de acción central/depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos el alcohol y los estupefacientes depresores del SNC

El uso concomitante de PALEXIS® con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas u otros depresores respiratorios o del SNC (otros opioides, tratamientos antitusivos o de sustitución, barbitúricos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, alcohol, gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)) aumenta el riesgo de hipotensión, sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Por lo tanto, cuando se contempla el uso de un tratamiento combinado de PALEXIS® con un

depresor respiratorio o del SNC, se debe considerar reducir la dosis de uno o ambos medicamentos, y se debe limitar la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

PALEXIS® está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los hayan recibido dentro de los 14 días anteriores debido a los efectos aditivos potenciales en los niveles de norepinefrina que podrían dar como resultado eventos cardiovasculares adversos (consulte la sección 4.3).

La administración concomitante de PALEXIS® con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos contra el Parkinson) puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

Existe una cantidad muy limitada de datos del uso en mujeres embarazadas.

Los estudios hechos en animales no han mostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó desarrollo retardado y embriotoxicidad en las dosis, dando como resultado farmacología exagerada (efectos sobre el SNC relacionados con el receptor mu-opioide, relacionados con una dosis por arriba del rango terapéutico). Los efectos en el desarrollo postnatal ya se habían observado en NOAEL materno (consulte la sección 5.3). PALEXIS® debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. El uso materno a largo plazo de opioides durante el embarazo expone concomitantemente al feto. El recién nacido puede experimentar el síndrome de abstinencia neonatal (SAN) subsecuente.

Trabajo de parto y nacimiento

Se desconoce el efecto de tapentadol en el trabajo de parto y el nacimiento. PALEXIS® no se recomienda en mujeres durante o inmediatamente antes del trabajo de parto y nacimiento. Debido a la actividad agonista del receptor mu-opioide de tapentadol, se debe monitorear a los neonatos cuyas madres han ingerido tapentadol para descartar depresión respiratoria.

Lactancia

No existe información sobre la excreción de tapentadol en la leche humana. A partir de un estudio en crías de ratas amamantadas por hembras que recibieron una dosis de tapentadol, se concluyó que tapentadol se excreta en la leche (consulte la sección 5.3). Por lo tanto, no se puede excluir un riesgo para los niños amamantados. PALEXIS® no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como los medicamentos con actividad agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS® podría tener una influencia importante sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas, debido a que puede afectar de forma adversa las funciones del sistema nervioso central (consulte la sección 4.8). Esto debe esperarse especialmente al inicio del tratamiento, en cualquier cambio en la dosificación, así como en relación con alcohol o tranquilizantes (consulte la sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes si está permitido conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen de perfil de seguridad

a) Aproximadamente 65% de los pacientes adultos tratados con PALEXIS® en los estudios controlados con placebo experimentaron reacciones adversas. Estas fueron de gravedad predominantemente leves a moderadas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron

en el sistema gastrointestinal y nervioso central (náusea, mareo, vómito, somnolencia y dolor de cabeza).

Aproximadamente 9% de los pacientes adultos tratados con PALEXIS® con reacciones adversas fueron separados de los estudios de dosis múltiple de Fase 2/3 y suspendieron el medicamento y <1% suspendió el uso del medicamento durante el tratamiento abierto.

b) La siguiente tabla muestra las reacciones adversas que se identificaron de los ensayos clínicos realizados en adultos con PALEXIS® y de los datos posteriores a la comercialización en adultos. Se muestran por clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

c) Los ensayos clínicos realizados con PALEXIS® con exposición de pacientes de hasta 90 días han demostrado poca evidencia de abstinencia después de la discontinuación abrupta; cuando ocurre abstinencia, generalmente se clasifica como leve. No obstante, los médicos deben vigilar los síntomas de abstinencia y tratar a los pacientes de forma correspondiente si esto sucede.

Se han reportado ideas suicidas durante el uso posterior a la aprobación de tapentadol. No se ha establecido una relación causal entre las ideas suicidas y la exposición a tapentadol con base en los datos de ensayos clínicos y reportes posteriores a la comercialización.

Resumen tabulado de reacciones adversas

REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO					
Clase de órganos y sistemas	Frecuencia				Desconocida
	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	No común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad al fármaco*	
Trastorno del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastorno del sueño, sueños anormales	Depresión del estado de ánimo, desorientación, agitación, nerviosismo, Inquietud, Estado de ánimo eufórico Dependencia al fármaco	Pensamiento anormal	Delirio**
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, cefalea	Temblor	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, contracciones	Convulsiones, nivel de conciencia deprimido, coordinación anormal	

REACCIONES ADVERSAS AL MEDICAMENTO

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia				Desconocida
	Muy común (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	No común (≥ 1/1000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10,000 a < 1/1000)	
			musculares involuntarias		
Trastornos oculares			Alteraciones visuales		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones	Disminución de la frecuencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Rubor	Disminución de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales			Depresión respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, disnea		
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca	Molestia abdominal	Alteración del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, exantema	Urticaria		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares	Sensación de pesadez		
Trastornos renales y urinarios			Dificultad para orinar, polaquiuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, cansancio, sensación de cambio en la temperatura corporal	Síndrome de abstinencia, Síndrome de abstinencia del medicamento, edema, sensación de malestar, sensación de embriaguez, irritabilidad, sensación de relajación		

*Se han reportado eventos raros posteriores a la comercialización de angioedema, anafilaxis y choque anafiláctico.

** Se han observado casos de delirio posteriores a la comercialización en pacientes con factores de riesgo adicionales, tales como cáncer y edad avanzada.

Dependencia al fármaco

El uso repetido de [nombre del producto] puede causar dependencia al fármaco, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia al fármaco puede variar dependiendo de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis, y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

<sin información disponible>

4.9 Sobredosis

Experiencia en humanos

La experiencia con sobredosis de PALEXIS® es muy limitada. Los datos preclínicos sugieren que son esperables síntomas similares a los que se presentan con otros analgésicos de acción central con actividad agonista del receptor mu-opioide después de la intoxicación con tapentadol. En principio, estos síntomas incluyen, en referencia al marco clínico, en particular miosis, vómitos y colapso cardiovascular, trastornos de la conciencia hasta el coma, convulsiones, depresión respiratoria hasta el paro respiratorio y la muerte.

Manejo de la sobredosificación

El manejo de la sobredosis deberá enfocarse en el tratamiento de los síntomas del agonismo del receptor mu-opioide. Se deberá dar atención primaria al restablecimiento de una vía aérea permeable y a la institución de ventilación asistida o controlada cuando se sospecha de sobredosis con PALEXIS®.

Antagonistas opioide puros como la naloxona, son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de la sobredosis con opioides. La depresión respiratoria que sigue a una sobredosis puede exceder la duración de acción del antagonista opioide. La administración de un antagonista opioide no es un sustituto del monitoreo continuo de las vías aéreas, respiración y circulación después de una sobredosis con opioides. Si la respuesta a los antagonistas opioides es subóptima o sólo breve en naturaleza, se deberá administrar un antagonista adicional como lo indique el fabricante del producto.

Se podrá considerar la descontaminación gastrointestinal con el objetivo de eliminar el fármaco no absorbido. Se podrá considerar la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante lavado gástrico en el periodo de las 2 primeras horas después de la toma. Antes de intentar la descontaminación gastrointestinal, se deberá tomar el cuidado de proteger las vías aéreas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC N02AX06: Otros opioides.

Mecanismo de acción

Tapentadol es un analgésico sintético de acción central que combina actividad opioide y no opioide en una sola molécula. Aunque se desconoce su mecanismo exacto, se piensa que la eficacia analgésica se debe a la actividad agonista del receptor mu-opioide y a la inhibición de la recaptación de norepinefrina.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Tapentadol es un analgésico fuerte con propiedades opioide μ -agonista y de inhibición de recaptación de noradrenalina. Tapentadol ejerce sus efectos analgésicos directamente sin un metabolito farmacológicamente activo. Tapentadol mostró eficacia en modelos preclínicos de dolor nociceptivo, neuropático, visceral e inflamatorio.

Información de estudios clínicos en dolor por cáncer, dolor por osteoartritis y dolor de espalda baja mostraron similar eficacia analgésica de tapentadol con respecto a otros opioides fuertes usados como comparadores. En dos estudios adicionales conducidos en

pacientes con neuropatía diabética periférica, el tapentadol redujo el dolor más que el placebo, que fue utilizado como comparador.

Datos Post-comercialización

Se condujeron dos estudios post-comercialización dirigidos a uso práctico de tapentadol.

La eficacia de los comprimidos de tapentadol de liberación prolongada ha sido verificada en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego grupo paralelo, con pacientes sufriendo de dolor de espalda baja con un componente neuropático (KF5503/58). Las reducciones en la intensidad del dolor en promedio fueron similares en el grupo con tratamiento con tapentadol y el grupo con tratamiento con el comparador, por ejemplo, recibiendo una combinación de comprimidos de tapentadol de liberación prolongada y comprimidos de pregabalina de liberación prolongada. En un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado con pacientes sufriendo de dolor de espalda baja crónico severo con un componente neuropático (KF5503/60), los comprimidos de tapentadol de liberación prolongada fueron asociados a reducciones significativas en la intensidad de dolor promedio.

Efectos sobre el sistema cardiovascular: En un estudio exhaustivo de QT, no se mostró ningún efecto de dosis terapéuticas y supra terapéuticas de tapentadol en el intervalo QT. De manera similar, tapentadol no tuvo efectos relevantes sobre otros parámetros ECG (frecuencia cardíaca, intervalo PR, duración de QRS, morfología de la onda T o de la onda U).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tapentadol es rápida y completamente absorbido después de la administración oral de PALEXIS®. La biodisponibilidad absoluta promedio después de la administración de dosis única (en ayunas) es aproximadamente 32% debido al extensivo metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol generalmente se observan alrededor de 1.25 horas después de la administración de comprimidos recubiertos. Se han observado incrementos proporcionales a la dosis en los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC de tapentadol después de la administración de comprimidos recubiertos en el rango de dosis terapéutica oral.

Un estudio de dosis múltiple (cada 6 horas) con dosis que iban de 75 a 175 mg de tapentadol administradas en forma de comprimidos recubiertos mostró una relación de acumulación entre 1.4 y 1.7 para el principio activo intacto y entre 1.7 y 2.0 para el metabolito principal tapentadol O-glucurónido, que son primariamente determinados por el intervalo de dosis y la vida media aparente de tapentadol y su metabolito. Las concentraciones séricas del estado estacionario de tapentadol se alcanzan en el segundo día del régimen de tratamiento.

Efecto de los alimentos

El AUC y $C_{\text{máx}}$ aumentaron en 25% y 16%, respectivamente, cuando se administraron comprimidos recubiertos después de un desayuno alto en grasas y alto en calorías. PALEXIS® puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Tapentadol se distribuye ampliamente en todo el cuerpo. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución (V_z) para tapentadol es 540 ± 98 L. La unión a proteínas séricas es baja y representa aproximadamente 20%.

Metabolismo

En los humanos, el metabolismo de tapentadol es extensivo. Cerca del 97% del compuesto original es metabolizado. La vía principal del metabolismo de tapentadol es la conjugación

con ácido glucurónico para producir glucurónidos. Después de la administración oral aproximadamente 70% (55% glucurónido y 15% sulfato de tapentadol) de la dosis es excretada en la orina en la forma conjugada. La uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) es la enzima principal involucrada en la glucuronidación (principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Un total de 3% del principio activo fue excretado en la orina como principio activo inalterado. Tapentadol es metabolizado adicionalmente a N-desmetil tapentadol (13%) por CYP2C9 y CYP2C19 y a hidroxil tapentadol (2%) por CYP2D6, que posteriormente son metabolizados por conjugación. Por lo tanto, el metabolismo del principio activo mediado por el sistema citocromo P450 es de menos importancia que la conjugación de la fase 2.

Ninguno de los metabolitos contribuye a la actividad analgésica.

Eliminación

Tapentadol y sus metabolitos son excretados casi exclusivamente (99%) por los riñones. El aclaramiento total después de la administración intravenosa es 1530 ± 177 ml/min. La vida media terminal es en promedio 4 horas después de la administración oral de los comprimidos de liberación inmediata y 5-6 horas después de la administración oral de los comprimidos de liberación prolongada.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La exposición media (AUC) a tapentadol fue similar en sujetos de edad avanzada en comparación con adultos jóvenes, con una $C_{\text{máx}}$ media 16% menor observada en el grupo de sujetos de edad avanzada en comparación con el grupo adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

AUC y $C_{\text{máx}}$ de tapentadol fueron comparables en sujetos con grados variables de función renal (de normal a severamente dañada). En contraste, se observó un incremento en la exposición (AUC) a tapentadol-O-glucurónido con un incremento en el grado de insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, el AUC de tapentadol-O-glucurónido es 1.5-, 2.5- y 5.5 veces mayor en comparación con la función renal normal, respectivamente.

Insuficiencia hepática

La administración de tapentadol resultó en exposiciones y niveles séricos más altos de tapentadol en sujetos con daños en la función hepática en comparación con sujetos con función hepática normal. La relación de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol para los grupos de daño hepático leve y moderado en comparación con el grupo con función hepática normal fueron 1.7 y 4.2, respectivamente, para AUC; 1.4 y 2.5, respectivamente, para $C_{\text{máx}}$; y 1.2 y 1.4, respectivamente, para $t_{1/2}$. El índice de formación de tapentadol-O-glucurónido fue menor en sujetos con daño hepático elevado.

Interacciones farmacocinéticas

Tapentadol es principalmente metabolizado por glucuronidación Fase 2 y sólo una pequeña cantidad es metabolizada por vías oxidativas de Fase 1.

Debido a que la glucuronidación es un sistema de alta capacidad/baja afinidad, es poco probable que ocurra cualquier interacción clínicamente relevante causada por metabolismo de Fase 2. Esto se ha evidenciado por medio de estudios clínicos de interacción farmacocinética con naproxeno y probenecid con incrementos en el AUC de tapentadol en 17% y 57%, respectivamente. No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de tapentadol cuando se administraron concomitantemente acetaminofeno y ácido acetilsalicílico.

Estudios *in vitro* no revelaron ningún potencial de tapentadol ya sea para inhibir o para inducir las enzimas citocromo P450. De este modo, es poco probable que ocurran interacciones clínicamente relevantes mediadas por el sistema citocromo P450.

La farmacocinética de tapentadol no se vio afectada cuando el pH gástrico o la motilidad gastrointestinal se incrementaron por el omeprazol y metoclopramida, respectivamente. La unión de proteínas plasmáticas de tapentadol es baja (aproximadamente 20%). Por lo tanto, la probabilidad de interacciones medicamentosas farmacocinéticas por desplazamiento del sitio de unión proteica es baja.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Tapentadol no fue genotóxica en bacterias en la prueba de Ames. Se observaron hallazgos dudosos en una prueba de aberración cromosómica *in vitro*, pero cuando la prueba se repitió los resultados fueron claramente negativos. Tapentadol no fue genotóxico *in vivo*, empleando los dos criterios de valoración de aberración cromosómica y síntesis no programada de ADN, cuando se hicieron pruebas hasta la máxima dosis tolerada. Estudios a largo plazo realizados con animales no identificaron un potencial de riesgo carcinogénico para humanos.

Tapentadol no tuvo influencia en la fertilidad de machos o hembras en el caso de las ratas, pero hubo una disminución en la supervivencia *in útero* en la dosis elevada. Se desconoce si esto fue mediado vía el macho o la hembra. Tapentadol no mostró efectos teratogénicos en ratas y conejos después de la exposición intravenosa y subcutánea. Sin embargo, se observó retraso en el desarrollo y embriotoxicidad después de la administración de dosis que resultaron en una farmacología exagerada (efectos en el SNC relacionados con el receptor mu-opioide relativos a la administración por encima del rango terapéutico). En ratas, tapentadol causó un aumento en la mortalidad de las crías F1 que fueron expuestas directamente vía la leche entre los días 1 y 4 post parto a dosis que no provocaron toxicidades maternas. No hubo efectos en parámetros neuroconductuales.

La excreción en la leche materna fue investigada en crías de rata amamantadas por madres a quienes se administraba tapentadol. Las crías eran expuestas de manera dosis dependiente a tapentadol y tapentadol O-glucurónido. Se concluyó que tapentadol es excretado en la leche.

Se trató a las ratas jóvenes a partir del día 6 posterior al nacimiento hasta el día 90, lo cual cubrió el periodo de desarrollo correspondiente a la infancia, niñez y adolescencia en humanos. Durante los primeros 3 días del tratamiento, se observó una incidencia numéricamente más alta de mortandad en dosis en ≥ 25 mg/kg/día con exposición plasmática de Tapentadol en el LOAEL similar a la exposición plasmática clínica predicha en niños. Tapentadol fue bien tolerado en crías mayores de 10 días. No hubo signos clínicos relacionados con el tratamiento, efectos en el peso corporal, consumo de alimentos, destete previo o desarrollo reproductivo, crecimiento de huesos largos, actividad motriz, comportamiento o aprendizaje y memoria. Los pesos de los órganos y la evaluación macroscópica y microscópica no demostraron cambios relacionados con el tratamiento. Tapentadol no influyó en los parámetros de desarrollo sexual, apareamiento o embarazo en los animales tratados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Palaxis® 50 mg: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, c.s.

Palexis® 75 mg: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172), c.s.

Palexis® 100 mg: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro negro (E 172), c.s.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de eficacia

36 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

6.5 Precauciones especiales para su desecho

Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar según los requisitos locales.