

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

PALEXIS® retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 25 mg

PALEXIS® retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 50 mg

PALEXIS® retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 100 mg

PALEXIS® retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 150 mg

PALEXIS® retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 200 mg

PALEXIS® retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 250 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 25 mg
PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 50 mg
PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 100 mg
PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 150 mg
PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 200 mg
PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 250 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 25 mg
Cada comprimido contiene 25 mg de tapentadol (como clorhidrato).

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

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

PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 150 mg
Cada comprimido contiene 150 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 200 mg
Cada comprimido contiene 200 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 250 mg
Cada comprimido contiene 250 mg de tapentadol (como clorhidrato).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

PALEXIS® RETARD de 25 mg: comprimidos recubiertos oblongos ligeramente marrón-anaranjado, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en otro grabado H9.

PALEXIS® RETARD de 50 mg: comprimidos recubiertos oblongos blanco, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en otro grabado H1.

PALEXIS® RETARD de 100 mg: comprimidos recubiertos oblongos amarillo pálido, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el otro grabado H2.

PALEXIS® RETARD de 150 mg: Comprimidos recubiertos oblongos rosado pálido, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el otro grabado H3.

PALEXIS® RETARD de 200 mg: Comprimidos recubiertos oblongos naranja claro, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el otro grabado H4.

PALEXIS® RETARD de 250 mg: Comprimidos recubiertos oblongos rojo-café, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el otro grabado H5.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

PALEXIS® RETARD está indicado para el manejo del dolor crónico de intensidad moderada a severa, en adultos cuando necesitan continuamente analgésicos opioides por un período de tiempo prolongado.

En dolor crónico severo en niños mayores de 6 años y adolescentes, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

4.2 Posología y método de administración

Objetivos del tratamiento y discontinuación

Antes de iniciar el tratamiento con PALEXIS® RETARD, se deben acordar junto 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 con el tratamiento, considerar la suspensión y ajustar las dosis en caso necesario.

Cuando un paciente ya no requiera el tratamiento con PALEXIS® RETARD, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir síntomas de abstinencia. Si no se consigue un control del dolor adecuado, se debe considerar 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.

PALEXIS® RETARD deberá tomarse dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.

PALEXIS® RETARD deberá tomarse entera con suficiente líquido.

PALEXIS® RETARD podrá administrarse con o sin alimentos.

Iniciación de la terapia

a) Iniciación de la terapia en pacientes que actualmente no están tomando analgésicos opioides.

Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol administradas dos veces al día.

b) Iniciación de la terapia en pacientes que actualmente están tomando analgésicos opioides
Cuando se cambia de opioides a PALEXIS® RETARD y se elige la dosis inicial, se deberán tomar en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la administración y la dosis diaria promedio.

Ajuste de la dosis y mantenimiento

Después de la iniciación de la terapia, la dosis deberá ajustarse individualmente hasta llegar a un nivel que proporcione analgesia adecuada y minimice los efectos secundarios bajo la estricta supervisión del médico que prescribe.

La experiencia de ensayos clínicos ha mostrado que un régimen de ajuste de dosis en incrementos de 50 mg de tapentadol dos veces al día cada 3 días era apropiado para alcanzar un adecuado control del dolor en la mayoría de los pacientes. Para ajustes individuales, puede ser también usado tapentadol comprimidos recubiertos 25 mg de liberación prolongada.

No se han estudiado dosis diarias totales de comprimidos recubiertos de liberación prolongada de tapentadol mayores a 500 mg de tapentadol y, por lo tanto, no se recomiendan.

Duración del tratamiento

PALEXIS® RETARD no debe ser utilizado más tiempo del necesario.

Población Especial

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

PALEXIS® RETARD deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento en estos pacientes deberá iniciarse con la menor dosis de tapentadol y no deberá ser administrado con una frecuencia mayor a una dosis cada 24 horas. El tratamiento posterior deberá reflejar mantenimiento de analgesia con tolerabilidad aceptable (véase las secciones 4.4 y 5.2).

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

Pacientes de edad avanzada (personas de 65 años y mayores)

En general, la dosis recomendada para pacientes de edad avanzada con funciones renal y hepática normal es la misma que se utiliza para pacientes adultos de menor edad con funciones renal y hepática normal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayores probabilidades de padecer una disminución de la función renal y hepática, se deberá tener cuidado en la selección de la dosis como se recomienda (ver sección 5.2).

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de PALEXIS® RETARD en niños menores de 6 años de edad debido a que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia en esta población.

La dosis recomendada para niños depende de la edad y del peso corporal.

Inicio del tratamiento

Inicio del tratamiento en pacientes que actualmente no están tomando analgésicos opioides:

Para niños y adolescentes desde los 6 años y hasta menos de 18 años, la dosis de inicio recomendada es 1,5 mg por kg de peso corporal administrado cada 12 horas. Sin embargo, no se debe exceder una dosis inicial de 50 mg. De los comprimidos disponibles, se deben considerar la dosis de 25 mg o la dosis de 50 mg como dosis iniciales.

Inicio del tratamiento en pacientes que actualmente están tomando analgésicos opioides:

Al cambiar de opioides a PALEXIS® RETARD y elegir la dosis de inicio, debe tenerse en consideración la naturaleza del medicamento anterior, el modo de administración y la dosis media diaria. Esto puede requerir dosis iniciales más elevadas de PALEXIS® RETARD en los pacientes que están tomando opioides en la actualidad comparado con aquellos que no han tomado opioides antes de iniciar el tratamiento con tapentadol.

Ajuste de dosis y mantenimiento

Tras el inicio del tratamiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta un nivel que proporcione una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas bajo la estrecha supervisión del médico prescriptor con incrementos de dosis de 25 mg para pacientes que pesan menos de 40 kg o incrementos de dosis de 25 mg o 50 mg para pacientes de más de 40 kg de peso corporal después de un mínimo de 2 días desde el último aumento de dosis.

La máxima dosis recomendada es 3,5 mg por kg de peso corporal administrada cada 12 horas. Se deben considerar las concentraciones de comprimidos disponibles para conseguir una dosis óptima dentro del rango de dosis general recomendado (1,5 mg/kg a 3,5 mg/kg), según lo considere el médico prescriptor. No se debe exceder una dosis total de 500 mg por día, es decir, 250 mg administrados cada 12 horas. Algunos pacientes han mostrado beneficio con dosis bajas de hasta 1,0 mg/kg.

Suspensión del tratamiento

Tras la suspensión brusca del tratamiento con tapentadol pueden producirse síntomas de abstinencia (ver sección 4.4 y sección 4.8). Cuando un paciente ya no requiera tratamiento con tapentadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para impedir la aparición de síntomas de abstinencia.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

PALEXIS® RETARD no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia hepática, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

PALEXIS® RETARD está contraindicado

- en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, tapentadol, o a cualquier componente del producto,
- en situaciones en las que los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide estén contraindicados, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios en donde no haya monitoreo o con ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia,
- en cualquier paciente que padezca o se sospecha que padezca íleo paralítico,
- en pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o drogas psicotrópicas (véase la sección 4.5),
- en pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o quienes los hayan estado tomando durante los últimos 14 días (véase 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 el trastorno por uso de opioides (TUO) tras la administración repetida de opioides como PALEXIS® RETARD. El riesgo de TCO es mayor según aumenta la dosis y según se prolonga la duración del tratamiento con opioides. El abuso o el uso intencional indebido de opioides puede resultar en sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar TUO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por uso de sustancias (incluido el trastorno por uso de alcohol), en usuarios actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad).

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 con PALEXIS® RETARD (ver sección 4.2). Se debe informar al paciente sobre los riesgos y signos de TUDO 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 los pacientes con signos y síntomas de TUDO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicciones.

Depresión respiratoria

A dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor mu-opioide, PALEXIS® RETARD puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por lo tanto, PALEXIS® RETARD debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias. Deberán considerarse analgésicos no agonistas del receptor mu-opioide alternativos y PALEXIS® RETARD deberá ser empleado sólo bajo una estricta supervisión médica utilizando la dosis efectiva más baja en dichos pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor mu-opioide (véase la sección 4.9).

Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal

Como ocurre con otros fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS® RETARD no deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico. PALEXIS® RETARD debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales u otras fuentes de presión intracraneal elevada.

Convulsiones

PALEXIS® RETARD no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos. Sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide PALEXIS® RETARD debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones. Además, tapentadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Un estudio de PALEXIS® RETARD en sujetos con insuficiencia hepática mostró concentraciones séricas más elevadas que en personas con función hepática normal. PALEXIS® RETARD deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (véase las secciones 4.2 y 5.2).

PALEXIS® RETARD no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población (véase las secciones 4.2 y 5.2).

Uso en enfermedad pancreática/tracto biliar

Los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. PALEXIS® RETARD deberá 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.

PALEXIS® RETARD comprimidos de liberación prolongada contiene lactosa. Pacientes con trastornos hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o malabsorción de la glucosa – galactosa, no deben tomar este producto medicinal.

Población pediátrica

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

PALEXIS® RETARD no se ha estudiado en niños menores de 6 años (ver secciones 4.1 y 4.2), por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

PALEXIS® RETARD no se ha evaluado sistemáticamente en niños y adolescentes con obesidad, por lo tanto, los pacientes pediátricos con obesidad deben ser monitorizados exhaustivamente y la dosis máxima recomendada no se debe exceder.

PALEXIS® RETARD 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).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En casos aislados, ha habido reportes de síndrome de la serotonina en una relación temporal con el uso terapéutico de tapentadol en combinación con medicamentos serotoninérgicos como por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs) y antidepresivos tricíclicos.

El síndrome serotoninérgico está relacionado los siguientes síntomas:

- 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 los medicamentos serotoninérgicos generalmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y severidad de los síntomas.

No hay datos clínicos acerca del uso concomitante de PALEXIS® RETARD con opioides mixtos agonistas/antagonistas (tales como pentazocina, nalbufina) o agonistas mu-opioides parciales. Como ocurre con agonistas mu-opioides puros, el efecto analgésico proporcionado por el componente mu-opioide de PALEXIS® RETARD puede teóricamente disminuir en tales circunstancias. Por lo tanto, se debe tener cuidado al combinar PALEXIS® RETARD con estos medicamentos.

PALEXIS® RETARD 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.

Productos medicinales de acción central/depresores del sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcohol y drogas narcóticas depresoras del SNC

El uso concomitante de PALEXIS® RETARD con productos medicinales sedantes como benzodiazepinas u otros depresores respiratorios o del SNC (otros opioides, antitusivos o tratamientos 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 contemple una terapia combinada de PALEXIS® RETARD con un depresor respiratorio o del SNC, se debe considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes, y la duración del uso concomitante debe ser limitada (ver sección 4.4).

PALEXIS® RETARD está contraindicado en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) o quienes los hayan tomado durante los últimos 14 días debido a los potenciales efectos aditivos en niveles de norepinefrina que pueden resultar en eventos cardiovasculares adversos (véase la sección 4.3).

La administración concomitante de PALEXIS® RETARD con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos contra el Parkinson) puede resultar en 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 dosis que resultaban en una farmacología exagerada (efectos sobre el SNC relacionados con el receptor mu-opioide relacionado con una dosis por arriba del rango terapéutico). Ya se han observado efectos en el desarrollo postnatal en NOAEL (niveles no observables de efectos adversos) en las madres (véase la sección 5.3). PALEXIS® RETARD se deberá usar durante el embarazo sólo 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 Alumbramiento

Se desconoce el efecto de tapentadol en el trabajo de parto y en el alumbramiento en humanos. No se recomienda el uso de PALEXIS® RETARD en mujeres durante e inmediatamente antes del trabajo de parto y el alumbramiento. Debido a la actividad agonista del receptor mu-opioide de tapentadol, los neonatos cuyas madres han estado tomando tapentadol deberán ser monitoreados para detectar la presencia de depresión respiratoria.

Lactancia

No hay información sobre la excreción de tapentadol en la leche humana. A partir de un estudio realizado en crías de rata amamantadas por madres a las que se administró tapentadol se concluyó que tapentadol es excretado en la leche (véase la sección 5.3). Por lo tanto, no se puede excluir el riesgo para al bebé en periodo de lactancia. PALEXIS® RETARD no deberá ser utilizado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS® RETARD puede tener una influencia importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas,

debido al hecho de que puede afectar de manera adversa funciones del sistema nervioso central (véase la sección 4.8). Esto tendrá que anticiparse especialmente al inicio del tratamiento, en cualquier cambio en la dosificación, así como en conexión con el alcohol o tranquilizantes (véase la sección 4.4). Se deberá alertar a los pacientes respecto a si la conducción de automóviles o el uso de máquinas está o no permitido.

4.8 Reacciones adversas

a) Aproximadamente 60% de los pacientes tratados con PALEXIS® RETARD en los estudios controlados con placebo experimentó reacciones adversas. Estas fueron predominantemente de severidad leve y moderada. Las reacciones adversas más frecuentes se presentaron en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central (náuseas, mareo, estreñimiento, dolor de cabeza y somnolencia).

Aproximadamente 15% de pacientes tratados con PALEXIS® RETARD con reacciones adversas discontinuó los estudios de dosis múltiple de Fase 2/3 en dolor crónico y aproximadamente 18% discontinuó durante el tratamiento abierto.

b) La siguiente tabla enlista las reacciones adversas que fueron identificadas a partir de ensayos clínicos realizados con PALEXIS® RETARD y del ambiente post-comercialización. Se muestran por clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), no conocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

c) Los ensayos clínicos realizados con PALEXIS RETARD con exposición del paciente de hasta 1 año han mostrado poca evidencia de abstinencia después de una abrupta discontinuación; cuando se presenta la abstinencia, generalmente se clasificaban como leves. No obstante, los médicos deben mantenerse vigilantes para detectar la ocurrencia de síntomas de abstinencia y tratar a los pacientes si esto sucede.

Se ha reportado la presencia de ideas suicidas durante la post aprobación del uso de tapentadol. No se ha establecido una relación causal entre las ideas suicidas y la exposición al tapentadol con base en los datos provenientes de ensayos clínicos y reportes post-comercialización.

REACCIONES ADVERSAS AL FÁRMACO

Sistema orgánico	Frecuencia				Desconocidos
	Muy común (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco común (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000 a < 1/1000)	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco*		
Trastornos del metabolismo y nutrición		Disminución del apetito	Peso disminuido		
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño, ansiedad, depresión, nerviosismo, inquietud	Sueños anormales, trastornos de la percepción, desorientación, agitación, estado de confusión, euforia	Dependencia al fármaco, pensamientos anormales	Delirios**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea, somnolencia	Contracciones musculares involuntarias, temblores, trastornos en la atención	Parestesia, hipoestesia, trastornos del equilibrio, sedación, síncope, trastorno de la memoria, trastorno mental, nivel deprimido de conciencia, disartria	Coordinación anormal, presíncope, convulsión	
Trastornos oculares			Trastornos visuales		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones		
Trastornos vasculares		Eritema	Disminución de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Disnea		Depresión respiratoria	

Trastornos gastrointestinales	Náuseas, estreñimiento	Vómitos, diarrea, dispepsia	Malestar abdominal	Trastornos del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, sarpullido	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria, resistencia urinaria		
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas			Disfunción sexual		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, sequedad en las mucosas, astenia, sensación de cambio de temperatura corporal, edema	Síndrome de abstinencia del medicamento, irritabilidad, sensación de anormalidad	Sensación de embriaguez, sensación de relajación	

*Se han reportado eventos raros post-comercialización de angioedema, anafilaxis y shock anafiláctico.

** Se han observado casos post-comercialización de delirio en pacientes con factores de riesgo adicional, tales como cáncer y edad avanzada.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Dependencia al fármaco

El uso repetido de Palexis retard 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

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes tratados con PALEXIS® RETARD se espera que sean las mismas que en adultos tratados con PALEXIS® RETARD. No se han identificado nuevos problemas de seguridad en los ensayos clínicos completados en población pediátrica en ningún subgrupo de edad investigado. Se dispone de datos limitados de ensayos clínicos sobre los síntomas de abstinencia en niños que utilizan la formulación comprimidos de liberación prolongada de tapentadol.

4.9 Sobredosis

Experiencia en humanos

La experiencia en humanos con sobredosis de tapentadol es 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 cuadro clínico, en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, trastornos de la conciencia hasta el coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta la parada respiratoria que puede ser mortal.

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® RETARD. Medidas de apoyo (oxígeno y vasopresores) se deberían emplear en el manejo de shock y edema pulmonar. Paro cardíaco puede requerir masaje o desfibrilación.

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).

Población pediátrica

La extensión de la indicación a niños de más de 6 años se basa en un enfoque de extrapolación de coincidencia de exposición respaldado por simulaciones del modelo farmacocinético de la población (Pop PK). Con la dosis recomendada en niños, se alcanza una exposición a tapentadol similar a la de los adultos.

Se realizó un estudio de no inferioridad abierto, aleatorizado, controlado con activos (KF5503/66) en 69 niños de 6 años a menos de 18 años que padecían dolor intenso y se esperaba que requirieran tratamiento con opioides durante un mínimo de 14 días. 45 de estos niños fueron asignados al azar a tapentadol comprimidos de liberación prolongada. Los niños fueron tratados con dosis ajustadas al peso entre 25 mg y 250 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada dos veces al día o dosis equivalentes del comparador durante un período de tratamiento de 14 días. El perfil de seguridad de tapentadol comprimidos de liberación prolongada en estos niños fue comparable al del comparador y similar al perfil de seguridad observado en adultos tratados con tapentadol comprimidos de liberación prolongada. El perfil de seguridad de tapentadol comprimidos de liberación prolongada se mantuvo en 9 niños durante un período de extensión abierto de hasta un año.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta promedio después de la administración de dosis única (en ayunas) de PALEXIS® RETARD es aproximadamente 32% debido al extensivo metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se observan entre 3 y 6 horas después de la administración de comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Se han observado incrementos proporcionales a la dosis para AUC después de la administración de los comprimidos recubiertos de liberación prolongada en el rango de dosis terapéutica.

Un estudio de dosis múltiple con dosificación diaria, dos veces al día, en el que se empleaban 86 mg y 172 mg de tapentadol administrado en forma de comprimidos recubiertos de liberación prolongada mostró una relación de acumulación de aproximadamente 1.5 para el principio activo intacto que es primariamente determinado por el intervalo de dosis y la vida media aparente de tapentadol.

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 $C_{m\acute{a}x}$ aumentaron en 8% y 18%, respectivamente, cuando se administraron comprimidos recubiertos de liberación prolongada después de un desayuno alto en grasas y alto en calorías. PALEXIS® RETARD 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 $C_{m\acute{a}x}$ media 16% menor observada en el grupo de sujetos de edad avanzada en comparación con el grupo adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

AUC y $C_{m\acute{a}x}$ 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 niveles séricos y exposiciones 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 $C_{m\acute{a}x}$; 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.

Población pediátrica

Absorción

Utilizando una dosis ajustada por peso, las concentraciones séricas medias de tapentadol observadas en la población pediátrica estuvieron en el rango de concentraciones observadas en individuos adultos.

Efecto de los alimentos

No se ha realizado un ensayo específico en niños y adolescentes sobre los efectos de los alimentos. En el ensayo de fase II/III realizado en niños y adolescentes, PALEXIS® RETARD se administró independientemente de la ingesta de alimentos. Según los datos de eficacia obtenidos durante el ensayo en niños y adolescentes, el efecto de los alimentos no parece tener relevancia clínica. El medicamento se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

Según un análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución aparente (V/F) medio (\pm SD) de tapentadol después de la administración oral de tapentadol comprimidos de liberación prolongada en población pediátrica fue de 528 L (\pm 227 L) para niños de 6 años a menos de 12 años y 795 L (\pm 220 L) para niños de 12 años a menos de 18 años.

Biotransformación

En humanos de 5 meses o más el metabolismo de tapentadol es elevado.

Eliminación

Según un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) medio (\pm SD) de tapentadol después de la administración oral de tapentadol comprimidos de liberación prolongada en población pediátrica fue de 135 L/h (\pm 51 L/h) para niños de 6 años a menos de 12 años, y 180 L/h (\pm 45 L/h) para niños de 12 años a menos de 18 años.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

PALEXIS® RETARD no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia renal y hepática.

Interacciones farmacocinéticas

No se han realizado ensayos específicos de interacción medicamentosas en niños y adolescentes.

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.

Ratas jóvenes fueron tratadas desde el día 6 después de nacer hasta el día 90, cubriendo el período de desarrollo correspondiente a la niñez, infancia y adolescencia en humanos. Durante los primeros 3 días de tratamiento, se produce una incidencia mayor de mortalidad a dosis de mayores o iguales a 25 mg/kg/día con exposición plasmática de tapentadol con el nivel más bajo de reacciones adversas observadas (LOAEL) comparable a la exposición plasmática clínica prevista en niños. Tapentadol fue bien tolerado en crías mayores de 10 días. No hubo signos clínicos relacionados con el tratamiento, efectos sobre el peso corporal, el consumo de alimentos, el desarrollo antes del destete o reproductivo, el crecimiento de los huesos largos, la actividad motora, el comportamiento o el aprendizaje y la memoria. El peso de los órganos y la evaluación macroscópica o microscópica no mostraron cambios relacionados con el tratamiento. Tapentadol no influyó en el desarrollo sexual, el apareamiento o los parámetros de embarazo en los animales tratados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Palexis[®] retard 25 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

Palexis[®] retard 50 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E 171)

Palexis® retard 100 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo.

Palexis® retard 150 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Palexis® retard 200 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo.

Palexis® retard 250 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

6.2. Compatibilidades

No aplicable

6.3. Período de eficacia

36 meses

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

6.5. Precauciones especiales para los desechos

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