

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PALEXIA 50 mg comprimidos recubiertos con película

PALEXIA 75 mg comprimidos recubiertos con película

PALEXIA 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 58,24 mg de tapentadol hidrocloreuro equivalente a 50 mg de tapentadol.

Cada comprimido recubierto con película contiene 87,36 mg de tapentadol hidrocloreuro equivalente a 75 mg de tapentadol.

Cada comprimido recubierto con película contiene 116,48 mg de tapentadol hidrocloreuro equivalente a 100 mg de tapentadol.

Excipiente(s) con efecto conocido

PALEXIA 50 mg contiene 24,74 mg de lactosa.

PALEXIA 75 mg contiene 37,11 mg de lactosa.

PALEXIA 100 mg contiene 49,48 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

50 mg: comprimidos recubiertos con película, redondos, de color blanco, de 7 mm de diámetro, con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H6” en la otra.

75 mg: comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo claro, de 8 mm de diámetro, con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H7” en la otra.

100 mg: comprimidos recubiertos con película, redondos, de color rosa pálido, de 9 mm de diámetro, con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H8” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

PALEXIA está indicado para el alivio del dolor agudo de moderado a intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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.

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol comprimidos recubiertos con película cada 4 a 6 horas. Pueden ser necesarias dosis de inicio superiores dependiendo de la intensidad del dolor y el historial de necesidades analgésicas previo del paciente.

El primer día de tratamiento el paciente puede tomar una dosis adicional una hora después de la dosis inicial si sigue teniendo dolor. Después, la dosis debe aumentarse individualmente hasta un nivel que proporcione una analgesia adecuada y minimice los efectos adversos bajo la estrecha supervisión del médico responsable de la prescripción.

No se han hecho estudios con dosis diarias mayores de 700 mg de tapentadol en el primer día de tratamiento ni con dosis diarias de mantenimiento mayores de 600 mg de tapentadol, y por consiguiente no se recomienda usarlas.

Duración del tratamiento

Está prevista la utilización de los comprimidos recubiertos con película para situaciones de dolor agudo. Si se prevé o es necesario un periodo más largo de tratamiento alcanzándose alivio de dolor eficaz en ausencia de efectos adversos intolerables con PALEXIA, deberá considerarse la posibilidad de cambiar al paciente a tratamiento con comprimidos de liberación prolongada (PALEXIA retard).

Al igual que ocurre con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de tapentadol debe evaluarse regularmente.

Suspensión del tratamiento

Tras la suspensión brusca del tratamiento con tapentadol pueden producirse síntomas de abstinencia (ver 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

En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

PALEXIA no se ha investigado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con insuficiencia renal grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

PALEXIA debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con la dosis más baja disponible, esto es 50 mg de tapentadol comprimidos recubiertos con película, y la frecuencia de administración no debe ser mayor de una vez cada 8 horas. Al inicio del tratamiento no se recomienda una dosis diaria superior a 150 mg de tapentadol comprimidos recubiertos con película. El tratamiento posterior debe ajustarse de tal modo que se mantenga la analgesia con una tolerabilidad aceptable, reduciendo o alargando el tiempo transcurrido entre una dosis y la siguiente (ver secciones 4.4 y 5.2).

PALEXIA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (personas de 65 años de edad o más)

En general, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, puesto que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan disfunción renal y hepática, hay que actuar con precaución a la hora de elegir la dosis, tal como está recomendado (ver secciones 4.2 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de PALEXIA en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad. Por consiguiente, no se recomienda usar PALEXIA en esta población.

Forma de administración

PALEXIA debe tomarse con una cantidad de líquido suficiente.

PALEXIA puede tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

PALEXIA está contraindicado

- en pacientes con hipersensibilidad al tapentadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- en situaciones en las que están contraindicados los principios activos con actividad agonista en los receptores opioides μ ; es decir, en los pacientes con depresión respiratoria importante (en ámbitos no controlados o en los que no existen equipos de reanimación) y en los pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia
- en pacientes que tienen o se sospecha que tienen íleo paralítico
- en pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o principios activos psicotrópicos (ver sección 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Potencial de abuso y adicción / síndrome de dependencia

PALEXIA tiene potencial de abuso y adicción. Hay que tener esto en cuenta cuando se prescriba o se dispense PALEXIA en situaciones en las que exista preocupación de un riesgo mayor de uso incorrecto, abuso, adicción o uso ilícito.

Hay que vigilar estrechamente a todos los pacientes tratados con principios activos que tienen actividad agonista en los receptores opioides μ para poder detectar los posibles signos de abuso y adicción.

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de PALEXIA y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir PALEXIA de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe considerar reducir la dosis de uno o ambos medicamentos y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Depresión respiratoria

En dosis altas o en pacientes sensibles a los agonistas de los receptores opioides μ , PALEXIA puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por consiguiente, PALEXIA debe administrarse con precaución a los pacientes con disfunción respiratoria. En estos pacientes debe considerarse como opción alternativa el uso de analgésicos que no son agonistas de los receptores opioides μ , y PALEXIA

sólo debe administrarse en la dosis mínima eficaz bajo supervisión médica. Si se produce depresión respiratoria, debe tratarse como cualquier depresión respiratoria inducida por agonistas de los receptores opioides μ (ver sección 4.9).

Pacientes con traumatismo craneal y presión intracraneal elevada

PALEXIA no debe utilizarse en los pacientes especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono, como aquellos que tienen presión intracraneal elevada, alteración de la consciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista en los receptores opioides μ pueden ocultar la evolución clínica de los pacientes con daños cerebrales. PALEXIA debe usarse con precaución en los pacientes con traumatismos craneales y tumores cerebrales.

Convulsiones

PALEXIA no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con convulsiones, y en los ensayos clínicos se excluyó a dichos pacientes. No obstante, al igual que ocurre con otros analgésicos con actividad agonista en los receptores opioides μ , PALEXIA no está recomendado en los pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que incrementan el riesgo de convulsiones. Además, tapentadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

PALEXIA no se ha investigado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con insuficiencia renal grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada mostraron aumentos de 2 y 4,5 veces en la exposición sistémica, respectivamente, comparado con los pacientes con función hepática normal. PALEXIA debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2 y 5.2), especialmente al iniciarse el tratamiento.

PALEXIA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Uso en pacientes con enfermedades pancreáticas o enfermedades del tracto biliar

Los principios activos con actividad agonista en los receptores opioides μ pueden causar espasmos del esfínter de Oddi. PALEXIA debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedades del tracto biliar, como 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.

Agonistas/antagonistas opioides mixtos

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de PALEXIA y los agonistas/antagonistas mixtos de los receptores opioides μ (como pentazocina y nalbufina) o con los agonistas parciales de los receptores opioides μ (como buprenorfina). Si la administración de los agonistas puros del receptor μ (como tapentadol) fuera necesaria para el tratamiento en situaciones de dolor agudo, deben considerarse opciones alternativas al tratamiento (por ejemplo, la interrupción temporal de buprenorfina) en los pacientes que son mantenidos con buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opioides.

En un uso combinado con buprenorfina, se ha notificado la necesidad de utilizar altas dosis de agonistas puros del receptor opioide μ , y, en estas circunstancias, se debe llevar a cabo un control estrecho de efectos adversos tales como depresión respiratoria.

PALEXIA comprimidos recubiertos con película contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de PALEXIA 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) aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Por lo tanto, cuando se contempla el uso de un tratamiento combinado de PALEXIA 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).

Agonistas/antagonistas opioides mixtos

Se debe tener precaución con el uso concomitante de PALEXIA y los agonistas/antagonistas mixtos de los receptores opioides μ (como pentazocina y nalbufina) o con los agonistas parciales de los receptores opioides μ (como buprenorfina), (ver también sección 4.4).

PALEXIA 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.

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico coincidiendo temporalmente con el tratamiento de tapentadol en combinación con medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38 °C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza e intensidad de los síntomas.

La principal vía de eliminación de tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico mediado vía uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT) principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. Así, la administración concomitante con inhibidores potentes de estas isoenzimas (por ejemplo: ketoconazol, fluconazol, ácido meclofenámico) puede dar lugar a un aumento de la exposición sistémica de tapentadol (ver sección 5.2).

En pacientes que están en tratamiento con tapentadol, debe procederse con precaución si se inicia o se suspende la administración concomitante de medicamentos que sean inductores enzimáticos potentes (por

ejemplo, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)), puesto que podría llevar a una disminución de la eficacia o a riesgo de reacciones adversas, respectivamente.

Debe evitarse el tratamiento con PALEXIA en los pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los han tomado en los últimos 14 días, debido a que pueden incrementar más las concentraciones de noradrenalina a nivel sináptico y esto puede dar lugar a la aparición de reacciones adversas cardiovasculares, como crisis hipertensivas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen muy pocos datos sobre el uso de PALEXIA en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no han indicado que PALEXIA tenga efectos teratogénicos. Sin embargo, se ha observado retraso del desarrollo y embriotoxicidad en dosis que daban lugar a efectos farmacológicos exagerados (produce trastornos del SNC relacionados con el receptor opioide μ con el uso de dosis por encima del rango terapéutico). En el NOAEL materno ya se habían observado efectos sobre el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

PALEXIA solamente debe usarse durante el embarazo si los posibles efectos beneficiosos justifican los riesgos potenciales para el feto. El uso materno prolongado de opioides durante el embarazo expone al feto. El recién nacido puede experimentar síndrome de abstinencia neonatal. El síndrome de abstinencia neonatal a opioides puede poner en peligro la vida si no es detectado y tratado. Debe estar disponible un antídoto para el recién nacido.

Parto

Se desconoce el efecto de tapentadol sobre el parto en los seres humanos. No se recomienda que las mujeres tomen PALEXIA durante e inmediatamente antes del parto y del alumbramiento. Debido a la actividad agonista en los receptores opioides μ de tapentadol, hay que vigilar a los recién nacidos cuyas madres hayan tomado tapentadol por si presentan depresión respiratoria.

Lactancia

No existe información sobre la excreción de tapentadol por la leche materna en seres humanos. Tras un estudio en crías de rata amamantadas por madres a las que se administraba tapentadol se concluyó que el tapentadol se excreta por la leche materna (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se puede descartar el riesgo de que el fármaco pase al lactante. PALEXIA no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de PALEXIA sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario temprano, no se observó ningún efecto en los parámetros reproductivos en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

PALEXIA puede disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas) especialmente al inicio del tratamiento, tras un cambio de la dosis o al administrarlo conjuntamente con alcohol o tranquilizantes. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman PALEXIA o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que presentaron los pacientes que participaron en los ensayos controlados con placebo realizados con PALEXIA fueron predominantemente de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentes fueron del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central (náuseas, vómitos, somnolencia, mareos y cefalea).

En la tabla que figura a continuación se muestran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos realizados con PALEXIA y una vez comercializado. Están ordenadas por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias son las siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

REACCIONES ADVERSAS

Órgano o sistema	Frecuencia				No conocida
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad a fármaco*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, alteración del sueño	Depresión del estado de ánimo, desorientación, agitación, nerviosismo, inquietud, estado de ánimo eufórico	Pensamientos alterados	Delirio**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia, cefalea	Temblores	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, contracciones musculares involuntarias	Convulsiones, nivel de consciencia deprimido, coordinación alterada	
Trastornos oculares			Alteraciones visuales		
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca, palpitaciones	Disminución de la frecuencia cardiaca	
Trastornos vasculares		Rubor	Disminución de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Depresión respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, disnea		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, diarrea, dispepsia,	Molestias abdominales	Alteración del vaciado gástrico	

		sequedad de boca			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, exantema	Urticaria		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		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 a fármacos, edema, sensación de malestar, sensación de embriaguez, irritabilidad, sensación de relajación		

**Se han notificado como reacciones adversas raras tras la comercialización: angioedema, anafilaxia y shock anafiláctico.*

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

En los ensayos clínicos realizados con PALEXIA en los que los pacientes recibieron el fármaco hasta incluso alcanzar 90 días, se observaron pocos síntomas de abstinencia después de la suspensión brusca del tratamiento, y dichos síntomas fueron generalmente de intensidad leve, cuando ocurrieron. No obstante, los médicos deben vigilar a los pacientes por si presentan síndrome de abstinencia (ver sección 4.2) y tratarlos como procede si aparecen.

Se sabe que el riesgo de pensamientos suicidas, o de suicidio, es mayor en pacientes con dolor crónico. Además, las sustancias con marcada influencia sobre el sistema monoaminérgico se han asociado al aumento del riesgo de suicidio en pacientes con depresión, especialmente al inicio del tratamiento. Los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados con tapentadol y de los informes post-comercialización no muestran evidencia de un incremento del riesgo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Existe muy poca experiencia en humanos con sobredosis de tapentadol. Los datos preclínicos indican que cabe esperar que la intoxicación con tapentadol dé lugar a síntomas similares a los observados con otros analgésicos de acción central con actividad agonista en los receptores opioides μ . En principio, y dependiendo del ámbito clínico, estos síntomas son sobre todo miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones de la consciencia que pueden llegar al coma, convulsiones y depresión respiratoria que puede llegar a la parada respiratoria.

Tratamiento

El tratamiento de las sobredosis debe consistir en tratar los síntomas derivados de la actividad agonista en los receptores opioides μ . Cuando se sospeche que un paciente ha tenido una sobredosis de tapentadol, lo más importante es restablecer la permeabilidad de las vías respiratorias del paciente y aplicarle un sistema de ventilación asistida o controlada.

Los antagonistas puros de los receptores opioides como naloxona son antídotos específicos para la depresión respiratoria resultante de las sobredosis de opioides. La depresión respiratoria ocurrida después de una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista de los receptores opioides. La administración de un antagonista de los receptores opioides no reemplaza a la vigilancia continua de las vías respiratorias, la respiración y la circulación después de una sobredosis de opioides. Si la respuesta al antagonista de los receptores opioides es subóptima o de breve duración, debe administrarse una dosis adicional del antagonista (por ejemplo, naloxona) siguiendo las instrucciones del fabricante del producto.

Puede llevarse a cabo una descontaminación gastrointestinal para eliminar el principio activo no absorbido. La descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico debe realizarse en las 2 horas siguientes a la toma de la sobredosis. Antes de llevar a cabo el lavado gastrointestinal hay que asegurar las vías respiratorias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; opioides; otros opioides
Código ATC: **N02AX06**

Tapentadol es un analgésico potente con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de la noradrenalina. Tapentadol ejerce su efecto analgésico directamente sin un metabolito farmacológicamente activo.

Tapentadol ha demostrado eficacia en modelos preclínicos de dolor nociceptivo, neuropático, visceral e inflamatorio. Su eficacia se ha corroborado en ensayos clínicos con tapentadol en forma de comprimidos recubiertos con película en situaciones de dolor nociceptivo que incluían dolor traumatológico postoperatorio y dolor abdominal, además de dolor crónico debido a artrosis de cadera o de rodilla. En general, el efecto analgésico de tapentadol en los ensayos de dolor nociceptivo fue similar al que se observa con un opioide potente usado como agente de comparación.

Efectos sobre el sistema cardiovascular: en un ensayo exhaustivo sobre el intervalo QT llevado a cabo en seres humanos, tapentadol administrado en dosis múltiples terapéuticas y supra-terapéuticas no tuvo efectos sobre el intervalo QT. Asimismo, tapentadol no tuvo un efecto relevante sobre otros parámetros del ECG (frecuencia cardíaca, intervalo PR, duración del intervalo QRS y morfología de las ondas T y U).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con PALEXIA en todos los grupos de la población pediátrica en dolor agudo de moderado a intenso (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tapentadol se absorbe de forma rápida y completa después de la administración oral de PALEXIA. La biodisponibilidad absoluta media después de la administración de una dosis única (en ayunas) es de aproximadamente el 32%, debido a que su metabolismo de primer paso es considerable. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se alcanzan típicamente alrededor de 1,25 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos con película. Se han observado aumentos proporcionales a la dosis de los valores de la $C_{máx}$ y del AUC de tapentadol tras la administración de comprimidos recubiertos con película en dosis situadas dentro del rango terapéutico oral.

Un ensayo de dosis múltiples (una dosis cada 6 horas) realizado con dosis de entre 75 y 175 mg de tapentadol administrado en comprimidos recubiertos con película mostró que el cociente de acumulación del principio activo intacto fue de entre 1,4 y 1,7 y que el cociente de acumulación del metabolito principal de tapentadol, tapentadol-O-glucurónido, fue de entre 1,7 y 2,0; estos valores se deben principalmente al intervalo de tiempo transcurrido entre las dosis y la semivida aparente de tapentadol y su metabolito. Las concentraciones séricas de tapentadol alcanzan su estado estacionario al segundo día de tratamiento.

Efecto de los alimentos

El AUC y la $C_{máx}$ aumentaron un 25% y un 16%, respectivamente, cuando PALEXIA en comprimidos recubiertos de película se administró después de un desayuno rico en grasas y rico en calorías. El tiempo hasta la concentración plasmática máxima se retrasó en 1,5 horas en estas condiciones. Basándose en los datos de eficacia obtenidos en momentos de evaluación tempranos durante los ensayos de fase II/III, el efecto de los alimentos no pareció tener relevancia clínica.

PALEXIA puede administrarse con o sin alimentos

Distribución

Tapentadol se distribuye ampliamente por todo el organismo. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución (Vd) de tapentadol es de 540 ± 98 litros. El nivel de unión a las proteínas del suero es bajo, aproximadamente del 20%.

Metabolismo o Biotransformación

En los seres humanos, tapentadol se metaboliza ampliamente: aproximadamente el 97% del fármaco original se metaboliza. La principal vía metabólica de tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico, que da lugar a glucurónidos. Después de la administración oral, aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por la orina en formas conjugadas (el 55% como glucurónido y el 15% como sulfato de tapentadol). La principal enzima responsable de la glucuronidación es la uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT), principalmente sus isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. El 3% del principio activo se excreta por la orina intacto. Tapentadol también se metaboliza a N-desmetil-tapentadol (13%) por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 y a hidroxí-tapentadol (2%) por la enzima CYP2D6, y estos metabolitos se metabolizan de nuevo por conjugación. Por consiguiente, el metabolismo del principio activo mediado por el sistema del citocromo P450 es menos importante que la glucuronidación.

Ninguno de los metabolitos tiene actividad analgésica.

Eliminación

Tapentadol y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente (99%) por los riñones. El aclaramiento total después de la administración intravenosa es de 1.530 ± 177 ml/min. La semivida terminal es de 4 horas como media tras la administración oral.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La exposición media (AUC) a tapentadol fue similar en un ensayo con pacientes de edad avanzada (65-78 años) comparado con pacientes adultos más jóvenes (19-43 años): el valor medio de la $C_{m\acute{a}x}$ fue un 16% menor en los pacientes de edad avanzada que en los adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tapentadol fueron similares en pacientes con diversos grados de función/disfunción renal (desde función renal normal hasta insuficiencia renal grave). En cambio, se observó una mayor exposición (AUC) a tapentadol-O-glucurónido cuanto mayor era el grado de disfunción renal: los valores del AUC de tapentadol-O-glucurónido fueron 1,5, 2,5 y 5,5 veces mayores en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave que en los pacientes con función renal normal, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

Sujetos con insuficiencia hepática están expuestos a concentraciones séricas de tapentadol más elevadas en comparación a sujetos con función hepática normal. Los cocientes de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol observados en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con los pacientes con función hepática normal fueron los siguientes: 1,7 y 4,2, respectivamente, para el AUC; 1,4 y 2,5, respectivamente, para la $C_{m\acute{a}x}$; y 1,2 y 1,4, respectivamente, para la $t_{1/2}$. Cuanto mayor era el grado de disfunción hepática de los pacientes, menor fue el nivel de formación de tapentadol-O-glucurónido.

Interacciones farmacocinéticas

Tapentadol se metaboliza principalmente por glucuronidación, y sólo una pequeña cantidad se metaboliza por vías oxidativas.

Como la glucuronidación es un sistema de alta capacidad y baja afinidad, que no se satura fácilmente ni siquiera en casos de enfermedad, y como las concentraciones terapéuticas de los principios activos son generalmente mucho menores que las necesarias para que se inhiba la glucuronidación, es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes a causa de la glucuronidación. En un conjunto de ensayos de interacción medicamentosa utilizando paracetamol, naproxeno, ácido acetilsalicílico y probenecid, se investigó una posible influencia de estos principios activos sobre la glucuronidación de tapentadol. Los ensayos con los principios activos naproxeno (500 mg dos veces al día durante 2 días) y probenecid (500 mg dos veces al día durante 2 días) mostraban aumentos en el AUC de tapentadol de 17% y 57%, respectivamente. En conjunto, en estos ensayos no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones séricas de tapentadol.

Además, se realizaron ensayos de interacción de tapentadol con metoclopramida y omeprazol para investigar una posible influencia de estos principios activos sobre la absorción de tapentadol. Estos ensayos tampoco mostraron efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones séricas de tapentadol.

Según los resultados de los estudios *in vitro*, tapentadol no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes mediadas por el sistema del citocromo P450.

El nivel de unión de tapentadol a las proteínas plasmáticas es bajo (aproximadamente del 20%). Por tanto, la probabilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas de origen farmacocinético por el desplazamiento de fármacos unidos a estas proteínas es baja.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tapentadol no fue genotóxico en bacterias en la prueba de Ames. Se observaron resultados ambiguos en una prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro*, pero al repetir la prueba los resultados fueron claramente negativos. Tapentadol no fue genotóxico *in vivo*, utilizando los dos criterios de evaluación de aberraciones cromosómicas y síntesis de ADN no programada, cuando se ensayaron hasta la máxima dosis tolerada. Los estudios a largo plazo en animales no identificaron un potencial de riesgo carcinogénico relevante para el hombre.

Tapentadol no influyó en la fertilidad masculina o femenina en ratas pero en la dosis alta se observó una reducción de la supervivencia *in utero*. Se desconoce si este efecto estaba mediado a través del macho o de la hembra. Tapentadol no mostró efectos teratogénicos al ser administrado por vía intravenosa y por vía subcutánea en ratas y conejos. Sin embargo, se observó un retraso del desarrollo y embriotoxicidad tras la administración de dosis que daban lugar a una farmacología exagerada (produce trastornos del SNC relacionados con el receptor opioide μ con el uso de dosis por encima del rango terapéutico). Tras la administración intravenosa en ratas se observó una reducción de la supervivencia *in utero*. En ratas, tapentadol incrementó la mortalidad de las crías F₁ que estuvieron directamente expuestas a través de la leche entre los días 1 y 4 después del parto a dosis que ya no provocaban toxicidad materna. No se observaron efectos sobre los parámetros de comportamiento neurológico.

Se investigó la excreción por la leche materna en crías de ratas amamantadas por madres que recibieron tapentadol en varias dosis. Las crías fueron expuestas a diversas dosis de tapentadol y tapentadol O-glucuronido. La conclusión del estudio fue que tapentadol se excreta por la leche materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

50 mg:

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica

Povidona K30

Estearato de magnesio

Película del comprimido:

Alcohol polivinílico

Dióxido de titanio (E 171)

Macrogol 3350

Talco

75 mg:

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica

Povidona K30

Estearato de magnesio

Película del comprimido:
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

100 mg:
Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa sódica
Povidona K30
Estearato de magnesio
Película del comprimido:
Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro negro (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio PVC/PVDC

Envases con 5, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Blister unidosis perforado de aluminio PVC/PVDC

Envases con 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1 y 100x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Grünenthal Pharma, S.A.

Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PALEXIA 50 mg comprimidos recubiertos con película: 73242

PALEXIA 75 mg comprimidos recubiertos con película: 73241

PALEXIA 100 mg comprimidos recubiertos con película: 73239

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30 Diciembre 2010

Fecha de la última renovación: 15 Octubre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2021