

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Palexia 20 mg/ml solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

1 ml de solución oral contiene 20 mg de tapentadol (en forma de hidrocloreuro).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

1 ml de la solución oral contiene 2 mg de propilenglicol (E 1520), benzoato de sodio (E 211) y sodio.

Ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral  
Solución transparente, incolora  
pH 3,5 a 4,5.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Palexia está indicado en niños a partir de 2 años con un peso corporal mayor de 16 kg, adolescentes y adultos, para el alivio del dolor agudo de moderado a intenso que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

El uso del medicamento en niños está restringido a uso hospitalario donde está disponible el equipo apropiado para dar soporte respiratorio.

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:

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol en solución oral administradas 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 totales 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.

Tabla para el cálculo de Palexia **20 mg/ml** solución oral:

Dosis unitaria de tapentadol que se va a utilizar	Volumen (ml) que se debe administrar
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

#### *Duración del tratamiento*

Está prevista la utilización de la solución oral para situaciones de dolor agudo. Si se prevé o es necesario un periodo más largo de tratamiento en adultos alcanzándose alivio de dolor eficaz en ausencia de efectos adversos intolerables con Palexia, deberá considerarse la posibilidad de cambiar al paciente a tratamiento con formulación de 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.

#### ***Poblaciones especiales***

##### *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 25 mg de tapentadol solución oral, 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. 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*

La recomendación de dosis para niños depende de la edad y del peso del niño:

Para niños y adolescentes a partir de 2 años y hasta 18 años de edad la dosis unitaria recomendada es 1,25 mg por kg de peso cada 4 horas.

La dosis máxima por día es 7,5 mg por kg de peso ( $\cong$  6 por dosis unitaria).

La dosis máxima para niños y adolescentes con un alto IMC (Índice de Masa Corporal) no debe exceder la dosis máxima calculada para un peso corporal del percentil 97.5 para la edad determinada.

Se pueden considerar reducciones de dosis a medida que el dolor agudo vaya disminuyendo.

Dosis recomendada para niños de peso mayor de 16 kg (Palexia 20 mg/ml solución oral):

<b>A partir de 2 años hasta 18 años. Peso corporal mayor de 16 kg</b>			
<b>1.25 mg/kg cada 4 horas</b>			
<b>Palexia 20 mg/ml solución oral (jeringa dosificadora de 5 ml)</b>			
kg (peso corporal)	ml (volumen de dosis)	kg (peso corporal)	ml (volumen de dosis)
16.1 - 17.5	1.0	49.6 - 51.1	3.1
17.6 - 19.1	1.1	51.2 - 52.7	3.2
19.2 - 20.7	1.2	52.8 - 54.3	3.3
20.8 - 22.3	1.3	54.4 - 55.9	3.4
22.4 - 23.9	1.4	56.0 - 57.5	3.5
24.0 -25.5	1.5	57.6 - 59.1	3.6
25.6 -27.1	1.6	59.2 - 60.7	3.7
27.2 -28.7	1.7	60.8 - 62.3	3.8
28.8 - 30.3	1.8	62.4 - 63.9	3.9
30.4 - 31.9	1.9	64.0 - 65.5	4.0
32.0 - 33.5	2.0	65.6 - 67.1	4.1
33.6 - 35.1	2.1	67.2 - 68.7	4.2
35.2 - 36.7	2.2	68.8 - 70.3	4.3
36.8 - 38.3	2.3	70.4 - 71.9	4.4
38.4 - 39.9	2.4	72.0 - 73.5	4.5
40.0 - 41.5	2.5	73.6 - 75.1	4.6
41.6 - 43.1	2.6	75.2 - 76.7	4.7
43.2 - 44.7	2.7	76.8 - 78.3	4.8
44.8 - 46.3	2.8	78.4 - 79.9	4.9
46.4 - 47.9	2.9	$\geq$ 80.0	5.0
48.0 - 49.5	3.0		

Debido al alto contenido de tapentadol no se recomienda Palexia 20 mg/ml solución oral en niños con un peso corporal de 16 kg o menor.

La seguridad y eficacia de Palexia en niños menores de 2 años todavía no se ha establecido. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología para niños menores de 2 años.

#### *Duración del tratamiento*

Está prevista la utilización de la solución oral para situaciones de dolor agudo. Al igual que ocurre con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de tapentadol superior a los 3 días se debe evaluar 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 evitar la aparición de síntomas de abstinencia.

#### *Insuficiencia renal*

Este medicamento no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia renal, por consiguiente no se recomienda su uso en esta población. (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Este medicamento no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia hepática, por consiguiente no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.

Palexia puede tomarse con o sin alimentos.

La solución oral se puede tomar sin diluir o diluida en agua o en cualquier bebida no alcohólica. El envase contiene una jeringa dosificadora con un adaptador que se recomienda usar para extraer del frasco el volumen exacto que corresponda a la dosis prescrita de tapentadol.

Palexia se puede administrar a través de sonda nasogástrica con tubo de poliuretano, silicona o cloruro de polivinilo (estos materiales se probaron y no mostraron interacciones o degradación del tapentadol).

### **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  $\mu$ ; 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

##### *Trastorno por uso de opioide (abuso y dependencia)*

La administración repetida de opioides puede dar lugar al desarrollo de tolerancia, dependencia física y/o psicológica y trastorno por uso de opioides (TUO). El abuso o el mal uso intencionado de opioides puede provocar una sobredosis y/o la muerte. El riesgo de desarrollar un TUO es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastorno por uso 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 la personalidad).

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado rápidas de reposición). 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 TUO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicción.

##### *Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados*

El uso concomitante de Palexia y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas 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  $\mu$ , 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  $\mu$ , 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  $\mu$  (ver sección 4.9).

##### *Pacientes con traumatismo craneal y presión intracraneal elevada*

Este medicamento 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  $\mu$  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  $\mu$ , 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  $\mu$  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  $\mu$  (como pentazocina y nalbufina) o con los agonistas parciales de los receptores opioides  $\mu$  (como buprenorfina). Si la administración de los agonistas puros del receptor  $\mu$  (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  $\mu$ , y, en estas circunstancias, se debe llevar a cabo un control estrecho de efectos adversos tales como depresión respiratoria.

### **Palexia 20 mg/ml solución oral contiene benzoato de sodio, propilenglicol y sodio**

Este medicamento contiene 5,9 mg de benzoato de sodio en 5 ml de solución oral (máxima unidad de dosis) que es equivalente a 1,18 mg/ml. La sal de ácido benzoico puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento contiene 10 mg de propilenglicol en 5 ml de solución (máxima unidad de dosis) que es equivalente a 2 mg/ml.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Población pediátrica

En los niños se deben tener en cuenta las mismas advertencias y precauciones de uso con las siguientes consideraciones adicionales:

Tapentadol no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia renal y hepática, por consiguiente el uso en esta población no se recomienda (ver secciones 4.2 y 5.2).

Este medicamento no se recomienda en niños menores de 2 años (ver sección 4.1).

Palexia 20 mg/ml solución oral no se recomienda en niños con un peso corporal de 16 kg o menor (ver sección 4.2).

Palexia 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 para cada edad no se debe exceder.

Este medicamento está indicado para uso en el dolor agudo y, por lo tanto, se investigó en el tratamiento a corto plazo. Por lo tanto, no hay datos disponibles de seguridad a largo plazo en los niños.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

El uso concomitante de Palexia con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas 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). El uso concomitante de opioides y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis por opioides, depresión respiratoria y muerte.

*Agonistas/antagonistas opioides mixtos*

Se debe tener precaución con el uso concomitante de Palexia y los agonistas/antagonistas mixtos de los receptores opioides  $\mu$  (como pentazocina y nalbufina) o con los agonistas parciales de los receptores opioides  $\mu$  (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).

Debido a que la principal vía de eliminación es la glucuronidación, el potencial de interacciones en adultos es bajo.

Adicionalmente, en observaciones in vitro, tapentadol no induce ni inhibe ninguna de las principales enzimas CYP incluyendo la CYP3A4.

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 tapentadol 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.

#### ***Población pediátrica***

Debido a que la principal vía de eliminación es la glucuronidación, el potencial de interacciones medicamentosas en niños mayores de 5 meses es bajo (ver sección 4.2).

## **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 el medicamento 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  $\mu$  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).

Este medicamento 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  $\mu$  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**

Este medicamento 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 adultos que participaron en los ensayos controlados con placebo realizados con tapentadol 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).

Las reacciones adversas más graves son sedación, depresión respiratoria y reacciones alérgicas.

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

<b>Órgano o sistema</b>	<b>Frecuencia</b>				<b>No conocida</b>
	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Hipersensibilidad a fármaco*	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Ansiedad, confusión, alucinaciones,	Depresión del estado de ánimo, desorientación,	Pensamientos alterados	Delirio**

		trastornos del sueño, alteración del sueño	agitación, nerviosismo, inquietud, estado de ánimo eufórico		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos, somnolencia, cefalea	Temblores	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, contracciones musculares involuntarias	Convulsiones, depresión del nivel de consciencia, coordinación alterada	
<b>Trastornos oculares</b>			Alteraciones visuales		
<b>Trastornos cardiacos</b>			Aumento de la frecuencia cardiaca, palpitaciones	Disminución de la frecuencia cardiaca	
<b>Trastornos vasculares</b>		Rubor	Disminución de la presión arterial		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Depresión respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, disnea		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, vómitos	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, sequedad de boca	Molestias abdominales	Alteración del vaciado gástrico	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Prurito, hiperhidrosis, exantema	Urticaria		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Espasmos musculares	Sensación de pesadez		
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Dificultad para orinar, polaquiuria		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		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 las 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 en adultos con otra formulación de liberación inmediata de tapentadol (comprimidos recubiertos con película) 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.

### ***Población pediátrica***

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes tratados con tapentadol se espera que sean las mismas que en adultos.

No se han identificado nuevos problemas de seguridad en los ensayos clínicos en dolor agudo completados en población pediátrica en ningún subgrupo de edad investigado.

No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre los síntomas de abstinencia en niños que utilizan la solución oral de tapentadol; sin embargo, los médicos deben estar atentos a los síntomas de abstinencia después de la administración repetida de tapentadol y su interrupción brusca (ver sección 4.2).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las 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  $\mu$ . 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  $\mu$ . 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  $\mu$  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 en adultos con otra formulación de liberación inmediata de tapentadol (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 en adultos 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 en adultos llevado a cabo en seres humanos, tapentadol administrado en dosis múltiples terapéuticas y supra-terapéuticas no se ha observado efecto sobre el intervalo QT. Asimismo, tapentadol no tuvo un efecto relevante sobre otros parámetros del ECG (frecuencia cardiaca, intervalo PR, duración del intervalo QRS y morfología de las ondas T y U).

#### Población pediátrica

Se ha demostrado la eficacia de la administración, durante 72 horas, de la solución oral de tapentadol, en niños y adolescentes (edad entre 2 años y hasta 18 años de edad) con dolor postquirúrgico.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad, evaluada mediante la  $C_{max}$  y el AUC, así como otros parámetros farmacocinéticos de tapentadol determinados tras la administración de 100 mg de tapentadol en solución oral, fueron similares a los de un comprimido recubierto con película de 100 mg (otra formulación oral de liberación inmediata). Así pues, la información que se facilita a continuación, basada en los ensayos realizados con los comprimidos recubiertos con película, es también aplicable a la solución oral.

#### 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-glucuronido, 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  $C_{\text{máx}}$  aumentaron un 25% y un 16%, respectivamente, al administrar comprimidos recubiertos con película 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  $540 \pm 98$  litros.

El nivel de unión a las proteínas plasmáticas es bajo, aproximadamente se une el 20% principalmente a la albúmina.

#### Metabolismo o Biotransformación

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 glucuronidos. Después de la administración oral, aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por la orina en formas conjugadas (el 55% como glucuronido 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 hidroxil-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  $1.530 \pm 177$  ml/min.

#### 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  $C_{\text{máx}}$  fue un 16% menor en los pacientes de edad avanzada que en los adultos más jóvenes.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

El AUC y la  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$ ; 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.

#### ***Población pediátrica***

##### *Absorción*

En la población pediátrica, las concentraciones séricas máximas se observaron en un momento similar al de los adultos, sin cambios relacionados con la edad.

Un ensayo de dosis múltiples con este medicamento administradas cada 4 horas según la recomendación posológica (ver sección 4.2) a niños de 2 años a menos de 7 años mostró concentraciones séricas de tapentadol dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos adultos. Las concentraciones de tapentadol observadas también se encontraban dentro del rango de concentración previsto a partir del

modelo farmacocinético de la población (Pop PK) basado en datos de farmacocinética de dosis única, lo que confirma la farmacocinética lineal y predecible de tapentadol. La acumulación en sujetos pediátricos (ratio de acumulación de 1,7 para tapentadol) estuvo en el rango observado en adultos.

#### *Efecto de los alimentos*

No se ha realizado un ensayo específico en niños y adolescentes sobre el efecto de los alimentos. En un ensayo fase III realizado en niños y adolescentes, la solución oral de tapentadol fue administrada independientemente de la ingesta de alimentos.

Basándose en los datos de eficacia obtenidos durante el ensayo de fase III, en niños y adolescentes, el efecto de los alimentos no parece tener relevancia clínica. Palexia se puede administrar con o sin alimentos.

#### *Distribución*

El volumen de distribución por grupo de edad en niños tras la administración oral de tapentadol y derivado del análisis Pop PK se muestra en la siguiente tabla:

Grupo de edad	Volumen de distribución aparente (V / F) después de la administración oral (L) Media +/- SD
De 12 años hasta 18 años	958 +/- 241
De 6 años hasta 12 años	545 +/- 148
De 2 años hasta 6 años	286 +/- 78

Parámetros basados en el modelo Pop PK pediátrico final de tapentadol.

#### *Metabolismo o Biotransformación*

En pacientes de 5 meses de edad o más, el metabolismo del tapentadol es elevado.

#### *Eliminación*

El aclaramiento pediátrico de tapentadol después de la administración oral y derivado del análisis Pop PK para los diferentes grupos de edad se muestra en la tabla a continuación:

Grupo de edad	Aparente aclaramiento de tapentadol (CL/F) después de la administración oral (L/h) Media +/- SD
De 12 años hasta 18 años	217 +/- 45
De 6 años hasta 12 años	148 +/- 42
De 2 años hasta 6 años	79 +/- 20

Parámetros basados en el modelo Pop PK pediátrico final de tapentadol.

#### *Poblaciones especiales*

##### *Insuficiencia renal y hepática*

Palexia no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia renal y hepática.

##### *Interacciones farmacocinéticas*

No se han realizado ensayos específicos sobre interacciones medicamentosas en niños y adolescentes.

### 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  $\mu$  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 F<sub>1</sub> 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.

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 3 primeros días de tratamiento, se produjo una incidencia mayor de mortalidad a dosis mayores o iguales a 25 mg/kg/día con la exposición plasmática de tapentadol con el LOAEL comparable a la exposición plasmática clínica prevista en niños. Tapentadol fue bien tolerado en crías mayores de 10 días. Es decir, 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. Los pesos 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 en los parámetros de embarazo en los animales tratados.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Benzoato de sodio (E 211)  
Ácido cítrico monohidrato  
Sucralosa (E 955)  
Sabor a frambuesa, contiene propilenglicol (E 1520)  
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)  
Agua purificada

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

5 años

No se debe usar la solución pasadas seis semanas desde la primera apertura del frasco.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Antes de la primera apertura: este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura, conservar en posición vertical. Ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) sellados con papel de aluminio y cerrados con un tapón de polietileno de alta densidad (HDPE) / polipropileno (PP) a prueba de niños.

Cada frasco de solución oral viene provisto de una jeringa dosificadora y un adaptador unido a la jeringa dosificadora.

La escala de la jeringa dosificadora de 5 ml se subdivide en fracciones de volumen de 0,1 ml. Además, la escala derecha muestra las dosis únicas para adultos.

Frascos de 100 ml y de 200 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para otras manipulaciones, ver la sección 4.2.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Grünenthal Pharma, S.A.

Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid, España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

76792

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

Fecha de la primera autorización: 13 Febrero 2013

Fecha de la última renovación: 15 Octubre 2015

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2024