

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tapentadol retard Zentiva 25 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tapentadol retard Zentiva 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tapentadol retard Zentiva 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tapentadol retard Zentiva 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tapentadol retard Zentiva 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Tapentadol retard Zentiva 250 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tapentadol retard Zentiva 25 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene tapentadol fosfato equivalente a 25 mg de tapentadol.

Tapentadol retard Zentiva 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene tapentadol fosfato equivalente a 50 mg de tapentadol.

Tapentadol retard Zentiva 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene tapentadol fosfato equivalente a 100 mg de tapentadol.

Tapentadol retard Zentiva 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene tapentadol fosfato equivalente a 150 mg de tapentadol.

Tapentadol retard Zentiva 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene tapentadol fosfato equivalente a 200 mg de tapentadol.

Tapentadol retard Zentiva 250 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene tapentadol fosfato equivalente a 250 mg de tapentadol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Tapentadol retard Zentiva 25 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos amarronados, oblongos, biconvexos, de liberación prolongada (6 mm x 12 mm) con ranuras en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Tapentadol retard Zentiva 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos de blancos, oblongos, biconvexos, de liberación prolongada (6 mm x 13 mm) con ranuras en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Tapentadol retard Zentiva 100 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos, amarillentos, oblongos, biconvexos, de liberación prolongada (7 mm x 14 mm) con ranuras en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Tapentadol retard Zentiva 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos de color rojizo brillante, oblongos, biconvexos, de liberación prolongada (7 mm x 15 mm) con ranuras en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Tapentadol retard Zentiva 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos amarillos, oblongos, biconvexos, de liberación prolongada (8 mm x 16 mm) con ranuras en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Tapentadol retard Zentiva 250 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Comprimidos de color marrón rojizo, oblongos, biconvexos, de liberación prolongada (9 mm x 18 mm) con ranuras en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tapentadol retard Zentiva está indicado para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides.

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.

Tapentadol debe tomarse dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.

Inicio del tratamiento

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

El tratamiento de los pacientes debe iniciarse con dosis únicas de 50 mg de tapentadol administradas dos veces al día.

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

Al cambiar de opioides a tapentadol 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 tapentadol 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 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 responsable de la prescripción.

La experiencia obtenida en ensayos clínicos demostró que una pauta de ajuste en incrementos de 50 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada dos veces al día cada 3 días era adecuada para alcanzar un control del dolor apropiado en la mayoría de los pacientes. La concentración de 25 mg también puede usarse para ajustar la dosis para cumplir con los requisitos individuales del paciente.

Todavía no se han estudiado dosis diarias totales de más de 500 mg de tapentadol de liberación prolongada, y por consiguiente no se recomiendan.

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, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los 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). Tapentadol de liberación prolongada no se ha estudiado 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). Tapentadol debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con la dosis más baja disponible, es decir, Tapentadol 25 mg ó 50 mg, y la frecuencia de administración no debe ser mayor de una vez cada 24 horas. Al inicio del tratamiento no se recomienda una dosis diaria superior a 50 mg de tapentadol de liberación prolongada. El tratamiento posterior debe reflejar el mantenimiento de la analgesia con una tolerabilidad aceptable (ver secciones 4.4 y 5.2). Tapentadol de liberación prolongada 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, se debe tener cuidado al seleccionar 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 tapentadol en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad. Por consiguiente, no se recomienda usar tapentadol en esta población.

Forma de administración

Tapentadol es para uso oral.

El comprimido de liberación prolongada no debe triturarse ni masticarse para garantizar que se mantiene el mecanismo de liberación prolongada. Tapentadol debe tomarse con suficiente líquido.

Tapentadol puede tomarse con o sin alimentos

El recubrimiento (matriz) del comprimido puede que no se digiera completamente y por eso puede ser eliminado y aparecer en las heces del paciente. Sin embargo, este hallazgo no tiene relevancia clínica, ya que el principio activo del comprimido ya se habrá absorbido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Situaciones en las que están contraindicados los principios activos con actividad agonista en los receptores opioides μ ; es decir, pacientes con depresión respiratoria significativa (en entornos no controlados o sin equipos de reanimación) y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia.
- Cualquier paciente que tenga o se sospeche que tenga íleo paralítico.
- Pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o principios activos psicotrópicos (ver sección 4.5) .

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastorno por uso de opiáceo (abuso y dependencia)

La administración repetida de opiáceos puede dar lugar al desarrollo de tolerancia, dependencia física y/o psicológica y trastorno por uso de opiáceos (TUO). El abuso o el mal uso intencionado de opiáceos 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 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 opiáceos 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 sustancias relacionadas

El uso concomitante de tapentadol y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o sustancias relacionadas puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma y 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 tapentadol 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 opiáceos μ , tapentadol puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por consiguiente, tapentadol 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 opiáceos μ , y tapentadol 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 opiáceos μ (ver sección 4.9).

Traumatismo craneal y presión intracraneal elevada

Tapentadol 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 opiáceos μ pueden ocultar la evolución clínica de los pacientes con daños cerebrales. Tapentadol debe usarse con precaución en los pacientes con traumatismos craneales y tumores cerebrales.

Convulsiones

Tapentadol de liberación prolongada 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 opiáceos μ , tapentadol 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

Tapentadol 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. Tapentadol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2 y 5.2), especialmente al iniciarse el tratamiento. Tapentadol de liberación prolongada 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 enfermedades pancreáticas o del tracto biliar

Los principios activos con actividad agonista en los receptores opioides μ pueden causar espasmos del esfínter de Oddi. Tapentadol debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades del tracto biliar, incluida la 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 tapentadol 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). En pacientes que reciben buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos, se deben considerar opciones de tratamiento alternativas (como, por ejemplo, la suspensión temporal de buprenorfina), si se hace necesaria la administración de agonistas puros del receptor μ (como tapentadol). En el 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.

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 tapentadol con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas u otros depresores respiratorios o del SNC (otros opioides, antitusígenos o tratamientos de sustitución, barbitúricos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, alcohol) aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor del SNC aditivo. Por lo tanto, cuando se contemple una terapia combinada de tapentadol con un depresor del sistema respiratorio o del SNC, se debe considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes 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 tapentadol 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).

Tapentadol 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 uso terapéutico 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 y gravedad de los síntomas.

La principal vía de eliminación de tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico mediada por la vía de la 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 al 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen muy pocos datos sobre el uso en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se ha observado retraso del desarrollo y embriotoxicidad en dosis que daban lugar a efectos farmacológicos exagerados (trastornos del SNC relacionados con el receptor opioide μ relacionados 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).

Tapentadol 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 (NOWS). 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 el uso de tapentadol en mujeres 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 para el niño lactante. Tapentadol no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de tapentadol 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

Tapentadol puede tener una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas ya que puede afectar negativamente a las funciones del sistema nervioso central (ver sección 4.8). Esto debe esperarse especialmente al inicio del tratamiento, tras un cambio de la dosis o al administrarlo conjuntamente con alcohol o tranquilizantes (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes si está permitido conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

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

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos realizados con tapentadol de liberación prolongada y una vez comercializado. Están ordenadas por clase y por frecuencia. Las frecuencias se definen como 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					
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad a fármaco*		
Trastornos del metabolismo y		Disminución del apetito	Disminución de peso		

de la nutrición					
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, Depresión del estado de ánimo, Trastornos del sueño, Nerviosismo, Inquietud	Desorientación, estado de confusión, Agitación, Alteraciones de la percepción, Alteración del sueño, Estado de ánimo eufórico	Dependencia al fármaco, Pensamientos alterados	Delirio**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, Somnolencia, Cefalea	Alteraciones en la atención, Temblores, Contracciones musculares involuntarias	Depresión del nivel de consciencia, Deterioro de la memoria, Deterioro mental, Síncope, Sedación, Trastornos del equilibrio, Disartria, Hipoestesia, Parestesia	Convulsiones, Presíncope, Coordinación alterada	
Trastornos oculares			Alteraciones visuales		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca, Disminución de la frecuencia cardíaca, Palpitaciones		
Trastornos vasculares		Rubor	Disminución de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Depresión respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Estreñimiento	Vómitos, Diarrea, Dispepsia	Molestias abdominales	Alteración del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, Hiperhidrosis, Exantema	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Dificultad para orinar, polaquiuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual		

Trastornos generales y en el lugar de administración		Astenia, Cansancio, Sensación de cambio en temperatura corporal, Sequedad de las mucosas, Edema	Síndrome de abstinencia a fármacos, Sensación de malestar, Irritabilidad	Sensación de embriaguez, Sensación de relajación	
* <i>Se han notificado como reacciones adversas raras tras la comercialización de angioedema, anafilaxia y shock anafiláctico.</i>					
** <i>Se han observado casos post-comercialización de delirio en pacientes con factores de riesgo adicionales, como cáncer y edad avanzada..</i>					

En los ensayos clínicos realizados con tapentadol de liberación prolongada con exposición del paciente de hasta 1 año, 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: 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 medicamento.

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 de liberación prolongada en situaciones de dolor crónico no oncológico nociceptivo y neuropático, así como en dolor crónico relacionado con tumores malignos.

Los ensayos en dolor debido a artrosis y lumbalgia crónica mostraron una eficacia analgésica de tapentadol similar a la de los opioides potentes utilizados como agentes de comparación. En el ensayo en neuropatía diabética periférica dolorosa, tapentadol se diferenció del placebo utilizado 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 cardiaca, intervalo PR, duración del intervalo QRS y morfología de las ondas T y U).

Información posautorización

Se han realizado dos estudios posautorización para abordar el uso práctico de tapentadol.

Se comprobó la eficacia del tapentadol comprimidos de liberación prolongada en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de brazos paralelos con pacientes que sufren lumbalgia con componente neuropático (KF5503/58). Las reducciones en la intensidad media del dolor fueron similares en el grupo tratado con tapentadol y en el grupo tratado con el comparador, esto es, aquellos que recibieron una combinación de tapentadol comprimidos de liberación prolongada y pregabalina comprimidos de liberación inmediata.

En un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado en pacientes con lumbalgia crónica intensa con componente neuropático (KF5503/60), tapentadol comprimidos de liberación prolongada se asoció con reducciones significativas en la intensidad media del dolor.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene tapentadol en todos los subgrupos de la población pediátrica en dolor crónico intenso (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media después de la administración de una dosis única (en ayunas) de tapentadol comprimidos de liberación prolongada es de aproximadamente el 32%, debido al extenso metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se alcanzan entre 3 y 6 horas después de la administración de los comprimidos de liberación prolongada.

Se han observado aumentos proporcionales a la dosis en el AUC tras la administración de comprimidos de liberación prolongada en dosis por encima del rango terapéutico.

Un ensayo de dosis múltiples con administración dos veces al día utilizando 86 mg y 172 mg de tapentadol administrado en comprimidos de liberación prolongada mostró un cociente de acumulación de aproximadamente 1,5 para el principio activo original, que se determina principalmente por el intervalo de tiempo transcurrido entre las dosis y la semivida aparente de tapentadol. 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 8% y un 18%, respectivamente, cuando se administraron comprimidos de liberación prolongada después de un desayuno rico en grasas y calorías. Se consideró que estos aumentos no tenían relevancia clínica, ya que se encuentran dentro del rango de variabilidad interindividual normal de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol. Tapentadol 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%.

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 inalterado. 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 vía renal. El aclaramiento total después de la administración intravenosa es de 1.530 ± 177 ml/min. La semivida terminal es de 5-6 horas como media tras la administración oral.

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 adultos jóvenes (19-43 años), observándose una $C_{m\acute{a}x}$ media un 16% menor en los pacientes de edad avanzada que en los adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tapentadol fueron similares en pacientes con diversos grados de función 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 insuficiencia 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.

Insuficiencia hepática

La administración de tapentadol resultó en exposiciones y niveles séricos más altos de tapentadol en sujetos con función hepática alterada en comparación con 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 farmacocinéticas por el desplazamiento del sitio de unión 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 de machos o hembras en ratas pero en la dosis alta se observó una reducción de la supervivencia en útero. 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 en útero. 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 dosis de tapentadol. Las crías fueron expuestas a diversas dosis de tapentadol y tapentadol O-glucurónido. La conclusión del estudio fue que tapentadol se excreta por la leche materna

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)

Hipromelosa (E464)

Sílice coloidal anhidra (E551)

Estearato de magnesio

Material de recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)

Glicerol (E422)

Talco (E553b)

Celulosa microcristalina (E460)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172) (sólo para las siguientes dosis: 25, 100, 150, 200 y 250 mg)

Óxido de hierro amarillo (E172) (sólo para las siguientes dosis: 25, 100 y 200 mg)

Óxido de hierro negro (E172) (sólo para las siguientes dosis: 25, 100, 150, 200 y 250 mg)

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

Blísteres precortados unidosis de PVC/PE/PVDC de aluminio a prueba de niños.

Tapentadol retard Zentiva 25 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
20x1, 30x1, 40x1, 50x1, 54x1, 60x1, 100x1 comprimidos de liberación prolongada

Tapentadol retard Zentiva 50, 100, 150, 200, 250 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
20x1, 24x1, 30x1, 50x1, 54x1, 60x1, 100x1 comprimidos de liberación prolongada

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 el, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>.