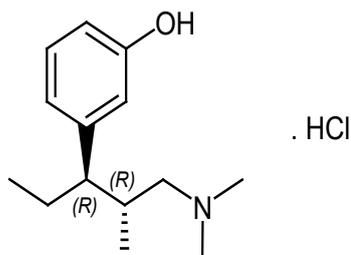


1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IR El nombre químico de tapentadol clorhidrato es 3-[(1*R*,2*R*)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol monoclorhidrato. La fórmula estructural es:



El peso molecular de tapentadol clorhidrato es 257.80, y la fórmula empírica es $C_{14}H_{23}NO \cdot HCl$. El valor del coeficiente de partición log P de n-octanol:agua es 2.89. Los valores de pKa son 9.36 y 10.37.

PALEXIS® 50 mg tabletas IR
PALEXIS® 75 mg tabletas IR
PALEXIS® 100 mg tabletas IR

PALEXIS® 20mg/mL Solución oral

PALEXIS® RETARD 25 mg tabletas PR
PALEXIS® RETARD 50 mg tabletas PR
PALEXIS® RETARD 100 mg tabletas PR
PALEXIS® RETARD 150 mg tabletas PR

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PALEXIS® 50 mg tabletas IR
Cada tableta contiene 50 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® 75 mg tabletas IR
Cada tableta contiene 75 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® 100 mg tabletas IR
Cada tableta contiene 100 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® 20mg/mL Solución oral
Cada 1mL contiene 20mg de tapentadol (como clorhidrato)

PALEXIS® RETARD 25 mg tabletas PR
Cada tableta contiene 25 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® RETARD 50 mg tabletas PR
Cada tableta contiene 50 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® RETARD 100 mg tabletas PR

Cada tableta contiene 100 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS® RETARD 150 mg tabletas PR

Cada tableta contiene 150 mg de tapentadol (como clorhidrato).

<Excipiente(s):>

Para una lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta IR (tableta)

Tableta de 50 mg: {Blanco} de color, marcada {H6} del lado opuesto

Tableta de 75 mg: {Amarillo pálido} de color, marcada {H7} del lado opuesto

Tableta de 100 mg: {Rosado pálido} de color, marcada {H8} del lado opuesto

Solución oral

Solución transparente, incolora

pH 3.5 a 4.5

PR tableta (tableta)

Tableta de 25mg: {ligeramente café anaranjado} de color, marcada {H9} del lado opuesto

Tableta de 50 mg: {Blanco} de color, marcada {H1} del lado opuesto

Tableta de 100 mg: {Amarillo pálido} de color, marcada {H2} del lado opuesto

Tableta de 150 mg: {Rosado pálido} de color, marcada {H3} del lado opuesto

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas (Dolor agudo)

PALEXIS® está indicado para el alivio de dolor agudo de intensidad moderada a severa.

4.1 Indicaciones terapéuticas (solución oral)

Palexis® 20 mg/ml solución oral está indicado para el alivio del dolor de intensidad moderada a severa

4.1 Indicaciones terapéuticas (Dolor crónico)

PALEXIS® RETARD está indicado para el manejo del dolor crónico de intensidad moderada a severa.

4.2 Posología y método de administración

Dolor agudo de moderado a severo (tabletas IR y solución oral)

CCSI

Como ocurre con muchos analgésicos de acción central, el régimen de dosificación deberá ser individualizado de acuerdo con la severidad del dolor que está siendo tratado, la experiencia previa de tratamiento y la capacidad para monitorear al paciente.

La dosis de inicio oral recomendada es 50, 75 ó 100 mg de tapentadol cada 4 a 6 horas dependiendo de la intensidad del dolor inicial. El primer día de dosificación, se podrá tomar una segunda dosis una hora después de la dosis inicial en caso de que no se logre el control del dolor. A partir de ese momento, la dosis usual recomendada es 50 a 100 mg de tapentadol cada 4 a 6 horas y deberá ajustarse para mantener una analgesia adecuada con tolerabilidad aceptable.

PALEXIS® tabletas IR deberá tomarse entera con suficiente líquido.
PALEXIS® podrá administrarse con o sin alimentos.

Palexis® 20 mg/ml solución oral se puede ingerir sin diluir o diluida en agua o en cualquier bebida no alcohólica. El empaque incluye una pipeta dosificadora, el cual se recomienda usar para ingerir el volumen exacto necesario del envase que corresponda a la dosis individual prescrita de tapentadol.

Palexis® solución oral se puede administrar vía tubos enterales, por ejemplo tubos para gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).

Tabla de dosificación para Palexis® solución oral de **20 mg/ml**:

Dosis individual prescrita de tapentadol	Volumen (mL) a administrar
25 mg	1.25 mL
50 mg	2.5 mL
75 mg	3.75 mL
100 mg	5 mL

Las dosis diarias iniciales totales mayores a 700 mg de tapentadol y las dosis diarias de mantenimiento mayores a 600 mg de tapentadol no han sido estudiadas y, por lo tanto, no son recomendadas.

Descontinuación del tratamiento

Podrían presentarse síntomas de abstinencia después de la abrupta descontinuación del tratamiento con tapentadol (véase la sección 4.8). Cuando un paciente ya no requiere terapia con tapentadol, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

PALEXIS® deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento en estos pacientes deberá iniciarse en 50 mg de tapentadol y no deberá ser administrado con una frecuencia mayor a periodos de cada 8 horas (máximo de tres dosis en 24 horas). El tratamiento posterior deberá reflejar mantenimiento de analgesia con tolerabilidad aceptable, que será logrado ya sea acortando o extendiendo el intervalo de dosificación (véase las secciones 4.4 y 5.2).

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

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

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

Pacientes pediátricos

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

4.2 Posología y método de administración

CCSI

Dolor crónico de moderado a severo (tabletas PR)

Como ocurre con muchos analgésicos de acción central, el régimen de dosificación deberá ser individualizado de acuerdo con la severidad del dolor que está siendo tratado, la experiencia previa de tratamiento y la capacidad para monitorear al paciente.

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

PALEXIS® RETARD deberá tomarse entera con suficiente líquido.

PALEXIS® RETARD podrá administrarse con o sin alimentos.

La cubierta (matriz) de la tableta de tapentadol podría no digerirse completamente y, por lo tanto, aún podría ser visible en las heces del paciente. Este hallazgo no cuenta con relevancia clínica, ya que el ingrediente activo de la tableta ya se ha absorbido.

Iniciación de la terapia

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

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

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

Ajuste de la dosis y mantenimiento

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

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

No se han estudiado dosis diarias totales de tabletas PR de tapentadol mayores a 500 mg de tapentadol y, por lo tanto, no se recomiendan.

Descontinuación del tratamiento

Podrían presentarse síntomas de abstinencia después de la abrupta descontinuación del tratamiento con tapentadol (véase la sección 4.8). Cuando un paciente ya no requiere terapia con tapentadol, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (véase la sección 5.2) PALEXIS® RETARD deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento en estos pacientes deberá iniciarse con 25 ó 50 mg de tapentadol y no deberá ser administrado con una frecuencia mayor a una dosis cada 24 horas. El tratamiento posterior deberá reflejar mantenimiento de analgesia con tolerabilidad aceptable (véase las secciones 4.4 y 5.2).

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

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

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

Pacientes pediátricos

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

4.3 Contraindicaciones

PALEXIS® está contraindicado

- en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, tapentadol, o a cualquier componente del producto,

- en situaciones en las que los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide estén contraindicados, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios en donde no haya monitoreo o con ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia,
- en cualquier paciente que padezca o se sospecha que padezca íleo paralítico,
- en pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o drogas psicotrópicas (véase la sección 4.5),
- en pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o quienes los hayan estado tomado durante los últimos 14 días (véase la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

CCSI

Potencial para el abuso

Como ocurre con otros fármacos que tienen actividad agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS® tiene potencial de abuso. Esto debe considerarse cuando se prescribe o se suministra PALEXIS® en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo.

Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción.

Depresión respiratoria

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

Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal

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

Convulsiones

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Uso en enfermedad pancreática/tracto biliar

Los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. PALEXIS® deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda.

Para Palexis 20mg/mL solución oral: Agonistas y antagonistas combinados de opioides

Se deberá tener cuidado al combinar palexis® 20 mg/ml solución oral con agonistas y antagonistas de opioides mu combinados (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina). En pacientes mantenidos con buprenorfina para el tratamiento de dependencia de opioides, se deberán considerar opciones alternativas de tratamiento (como, por ejemplo, suspensión temporal de buprenorfina), si se vuelve necesaria la administración de los agonistas completos mu (como tapentadol) en los casos de dolor agudo. Con el uso combinado con buprenorfina, se han reportado requerimientos de dosis más altas de los agonistas completos de receptores mu y se requiere de la supervisión estrecha de eventos adversos tales como la depresión respiratoria en tales circunstancias.

El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal.

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) y antidepresivos tricíclicos. Es probable que suceda el síndrome de serotonina cuando se observe lo siguiente:

- Clono espontáneo
- Clono inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y clono inducible o clono ocular.

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

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

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

Los pacientes que reciben otros analgésicos agonistas de los receptores mu-opioide, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y drogas ilícitas) concomitantemente con PALEXIS® pueden mostrar depresión del SNC aditiva. Pueden ocurrir efectos interactivos que resultan en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma si estos fármacos se toman en combinación con PALEXIS®. Cuando se contemple dicha terapia combinada, se deberá considerar una reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

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

La 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. 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.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

Los estudios hechos en animales no han mostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó desarrollo retardado y embriotoxicidad en dosis que resultaban en una farmacología exagerada (efectos sobre el SNC relacionados con el receptor mu-opioide, en conexión con la dosificación por encima del rango terapéutico). Ya se han observado efectos en el desarrollo postnatal en NOAEL en las madres (véase la sección 5.3). PALEXIS® se deberá usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. El uso a largo plazo de opioides durante el embarazo expone concomitantemente al feto. El recién nacido puede experimentar el síndrome de abstinencia neonatal (SAN) subsecuente.

Trabajo de parto y Alumbramiento

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

Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

CCSI

Como los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS® puede tener una influencia importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, debido al hecho de que puede afectar de manera adversa funciones del sistema nervioso central (véase la sección 4.8). Esto tendrá que anticiparse especialmente al inicio del tratamiento, en cualquier cambio en la dosificación así como en conexión con el alcohol o tranquilizantes (véase la sección 4.4). Se deberá alertar a los pacientes respecto a la conducción de automóviles o el uso de máquinas.

4.8 Reacciones adversas (tabletas IR y solución oral)

CCSI

a) Aproximadamente 65% de pacientes tratados con PALEXIS® en los estudios controlados con placebo experimentó reacciones adversas. Estas fueron de gravedad predominantemente leves a moderadas. Las reacciones adversas más frecuentes se presentaron en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central (nauseas, mareo, vómito, somnolencia y dolor de cabeza).

Aproximadamente 9% de pacientes tratados con PALEXIS® con reacciones adversas discontinuó los estudios de dosis múltiple de Fase 2/3 y <1% discontinuó durante el tratamiento abierto.

FICHA TÉCNICA DE LA EMPRESA

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

REACCIONES ADVERSAS AL FÁRMACO tableta IR y Solución oral

Sistema orgánico	Frecuencia				
	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad al fármaco*	
Trastornos del metabolismo y nutrición		Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, sueños anormales	Estado de ánimo deprimido, desorientación, agitación, nerviosismo, excitación, euforia	Pensamientos anormales	Delirio**
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, dolor de cabeza	Temblor	Trastornos en la atención, mala memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipostesia, parestesia, contracciones musculares involuntarias	Convulsión, nivel deprimido de conciencia, coordinación anormal	
Trastornos oculares			Trastornos visuales		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones	Disminución de la frecuencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Disminución de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales			Depresión respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, disnea		
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, vómito	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, boca seca	Malestar abdominal	Trastornos del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, sarpullido	Urticaria		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares	Sensación de pesadez		

FICHA TÉCNICA DE LA EMPRESA

Trastornos renales y urinarios			Vacilación urinaria, polaquiuria		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Astenia, fatiga, sensación de cambio de temperatura corporal	Síndrome de abstinencia, edema, sensación de anomalía, sensación de ebriedad, irritabilidad, sensación de relajamiento		

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

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

c) Los ensayos clínicos realizados con PALEXIS® con exposición del paciente de hasta 90 días han mostrado poca evidencia de abstinencia después de abruptas discontinuaciones; cuando se presentaba la abstinencia, generalmente se clasificaban como leves. No obstante, los médicos deben mantenerse vigilantes para detectar la ocurrencia de síntomas de abstinencia y tratar a los pacientes si esto sucede.

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

4.8 Reacciones adversas (tabletas PR)

CCSI

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS AL FÁRMACO tableta PR

Sistema orgánico	Frecuencia				
	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco*		

FICHA TÉCNICA DE LA EMPRESA

Trastornos del metabolismo y nutrición		Disminución del apetito	Disminución de peso corporal		
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño, ansiedad, estado de ánimo deprimido, nerviosismo, excitación	Sueños anormales, trastornos en la percepción, desorientación, agitación, estado de confusión, euforia	Dependencia al fármaco, pensamientos anormales	Delirio**
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, dolor de cabeza, somnolencia	Contracciones musculares involuntarias, temblores, trastornos en la atención	Parestesia, hipostesia, trastornos del equilibrio, sedación, síncope, mala memoria, deterioro de las facultades mentales, nivel deprimido de conciencia, disartria	Coordinación anormal, presíncope, convulsión	
Trastornos oculares			Trastornos visuales		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones		
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Disminución de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y medias-tinales		Disnea		Depresión respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, estreñimiento	Vómito, diarrea, dispepsia	Malestar abdominal	Trastornos del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, sarpullido	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria, vacilación urinaria		
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas			Disfunción sexual		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, sequedad en las mucosas, astenia, sensación de cambio de temperatura corporal, edema	Síndrome de abstinencia, irritabilidad, sensación de anormalidad	Sensación de ebriedad, sensación de relajamiento	

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

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

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

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

4.9 Sobredosis

CCSI

Experiencia en humanos

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

Manejo de la sobredosificación

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC N02: Analgésicos.

Mecanismo de acción

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

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Los datos de ensayos en el dolor por cáncer, dolor debido a osteoartritis y dolor de espalda crónico mostraron una eficacia analgésica similar de tapentadol a un opioide fuerte usado como comparador. En dos ensayos adicionales realizados en pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa tapentadol reduce el dolor más que el placebo que se utilizó como comparador.²

Datos posteriores a la comercialización

Se realizaron dos estudios posteriores a la comercialización para enfocarse en el uso práctico de tapentadol. La eficacia de las tabletas de liberación prolongada de tapentadol se verificó en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupo paralelo con pacientes que sufrían de dolor en la espalda baja con un componente neuropático (KF5503/58). Las reducciones en la intensidad promedio del dolor fueron similares en el grupo de tratamiento con tapentadol y el grupo de tratamiento con el comparador, es decir que recibían una combinación de tabletas de liberación prolongada de tapentadol y tabletas de liberación inmediata de pregabalina. En un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado con pacientes con dolor crónico grave en la espalda baja con un componente neuropático (KF5503/60), las tabletas de liberación prolongada de tapentadol se asociaron con reducciones significativas en la intensidad promedio del dolor.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción (tabletas IR)

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

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

Absorción (solución oral)

La disponibilidad biológica como se evalúa por medio de la C_{\max} y AUC y otros parámetros farmacocinéticos determinados para tapentadol después de la administración de 100 mg de tapentadol como solución oral fue similar en comparación con una tableta

recubierta de 100 mg (otra formulación oral de liberación inmediata). Por lo tanto, la información proporcionada a continuación que se basa en ensayos con tabletas recubiertas también aplica para la solución oral.

Efecto de los alimentos (tabletas IR)

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

Absorción (tabletas PR)

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

Los incrementos proporcionales a la dosis para AUC después de la administración de las tabletas PR en el rango de dosis terapéutica.

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

Las concentraciones séricas del estado estacionario de tapentadol se alcanzan en el segundo día del régimen de tratamiento.

Efecto de los alimentos (tabletas PR)

El AUC y $C_{\text{máx}}$ aumentaron en 8% y 18%, respectivamente, cuando se administraron tabletas PR después de un desayuno alto en grasas y alto en calorías. PALEXIS® RETARD puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Metabolismo

En los humanos, el metabolismo de tapentadol es extensivo. Cerca del 97% del compuesto original es metabolizado. La vía principal del metabolismo de tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico para producir glucurónidos. Después de la administración oral aproximadamente 70% (55% glucurónido y 15% sulfato de tapentadol) de la dosis es excretada en la orina en la forma conjugada. La uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT) es la enzima principal involucrada en la glucuronidación (principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Un total de 3% del principio activo fue excretado en la orina como principio activo inalterado. Tapentadol es metabolizado adicionalmente a N-desmetil tapentadol (13%) por CYP2C9 y CYP2C19 y a hidroxil tapentadol (2%) por CYP2D6, que posteriormente son metabolizados por conjugación. Por lo tanto, el metabolismo del principio activo mediado por el sistema citocromo P450 es de menos importancia que la conjugación de la fase 2.

Ninguno de los metabolitos contribuye a la actividad analgésica.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Interacciones farmacocinéticas

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

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

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

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

5.3 Datos de seguridad preclínica

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Tabletas IR

Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato croscarmelosa sódica, Povidona, estearato de magnesio, recubrimiento Opadry®

Tabletas PR:

celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, Hipromelosa, recubrimiento Opadry®

Solución oral:

Ácido cítrico monohidrato, Sucralosa (E955), Sabor frambuesa (que contiene propilenglicol), Hidróxido de sodio (para ajuste del pH), Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de caducidad

La fecha de vencimiento se especifica en el material de envase y empaque, y corresponde al último día del mes indicado.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a una temperatura menor a 30°C

Manténgase fuera del alcance de los niños.

6.5 Precauciones especiales para su desecho

Cualquier producto no utilizado o material de desecho deberán ser eliminados de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Grünenthal GmbH, Alemania.

8. FABRICANTE:

Farmaceutici formenti. Vía Di Vittorio 2, 21040 Origgio Italia.

9. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PALEXIS 50mg Tabletas IR: INVIMA 2023M-0014502-R2

PALEXIS 75mg Tabletas IR: INVIMA 2023M-0014503-R2

PALEXIS 100mg Tabletas IR: INVIMA 2023M-0014497-R2

PALEXIS RETARD 25mg Tabletas PR: INVIMA 2023M-0014702-R2

PALEXIS® RETARD 50 mg tabletas PR: INVIMA 2023M-0014509-R2

PALEXIS® RETARD 100 mg tabletas PR: INVIMA 2023M-0014566-R2

PALEXIS® RETARD 150 mg tabletas PR: INVIMA 2023M-0014481-R2

PALEXIS® 20mg/mL Solución oral: INVIMA 2023M-0018395-R1

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

03 de noviembre de 2021