

## FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PALEXIA retard 25 mg comprimidos de liberación prolongada  
PALEXIA retard 50 mg comprimidos de liberación prolongada  
PALEXIA retard 100 mg comprimidos de liberación prolongada  
PALEXIA retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada  
PALEXIA retard 200 mg comprimidos de liberación prolongada  
PALEXIA retard 250 mg comprimidos de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 25 mg de tapentadol (en forma de hidrocloreto).  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 50 mg de tapentadol (en forma de hidrocloreto).  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 100 mg de tapentadol (en forma de hidrocloreto).  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de tapentadol (en forma de hidrocloreto).  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de tapentadol (en forma de hidrocloreto).  
Cada comprimido de liberación prolongada contiene 250 mg de tapentadol (en forma de hidrocloreto).

Excipientes con efecto conocido:

PALEXIA retard 25 mg contiene 1,330 mg de lactosa  
PALEXIA retard 50 mg contiene 3,026 mg de lactosa.  
PALEXIA retard 100 mg contiene 3,026 mg de lactosa.  
PALEXIA retard 150 mg contiene 3,026 mg de lactosa.  
PALEXIA retard 200 mg contiene 3,026 mg de lactosa.  
PALEXIA retard 250 mg contiene 3,026 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

25 mg: comprimidos recubiertos con película, de color naranja ligeramente tostado, oblongos (5,5 mm x 10 mm), con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H9” en la otra.

50 mg: comprimidos recubiertos con película, de color blanco, oblongos (6,5 mm x 15 mm), con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H1” en la otra.

100 mg: comprimidos recubiertos con película, de color amarillo claro, oblongos (6,5 mm x 15 mm), con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H2” en la otra.

150 mg: comprimidos recubiertos con película, de color rosa pálido, oblongos (6,5 mm x 15 mm), con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H3” en la otra.

200 mg: comprimidos recubiertos con película, de color naranja pálido, oblongos (7 mm x 17 mm), con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H4” en la otra.

250 mg: comprimidos recubiertos con película, de color rojo tostado, oblongos (7 mm x 17 mm), con el logotipo de Grünenthal grabado en una cara y “H5” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

PALEXIA retard está indicado para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La pauta posológica debe personalizarse en función de la intensidad del dolor del paciente, el tratamiento previo que ha recibido y la capacidad para realizar el seguimiento del paciente.

PALEXIA retard 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 comprimidos de liberación prolongada administradas dos veces al día.

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

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

#### *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. Tapentadol de 25 mg comprimidos de liberación prolongada también puede usarse para ajustes individuales de dosis.

Todavía no se han estudiado dosis diarias totales de PALEXIA retard superiores a 500 mg de tapentadol, 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, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para impedir la aparición de síntomas de abstinencia.

#### *Insuficiencia renal*

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

PALEXIA retard 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 retard debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con la dosis más baja disponible, esto es 25 mg ó 50 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada, 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 comprimidos de liberación prolongada. El tratamiento posterior debe ajustarse de tal modo que se mantenga la analgesia con una tolerabilidad aceptable (ver secciones 4.4 y 5.2). PALEXIA retard no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

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

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

PALEXIA retard tiene que tomarse entero, sin partirlo ni masticarlo, para garantizar que se mantiene el mecanismo de liberación prolongada. PALEXIA retard debe tomarse con una cantidad de líquido suficiente.

PALEXIA retard puede tomarse con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

PALEXIA retard 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**

#### *Potencial de abuso y adicción / síndrome de dependencia*

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

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

#### *Depresión respiratoria*

En dosis altas o en pacientes sensibles a los agonistas de los receptores opioides  $\mu$ , PALEXIA retard puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por consiguiente, PALEXIA retard 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 retard 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*

PALEXIA retard 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 retard debe usarse con precaución en los pacientes con traumatismos craneales y tumores cerebrales.

#### *Convulsiones*

PALEXIA retard 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 retard no está recomendado en los pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que incrementan el riesgo de convulsiones.

#### *Insuficiencia renal*

PALEXIA retard 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 retard debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2 y 5.2), especialmente al iniciarse el tratamiento.

PALEXIA retard 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 retard debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedades del tracto biliar, como pancreatitis aguda.

#### *Agonistas/antagonistas opioides mixtos*

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de PALEXIA retard 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 retard comprimidos de liberación prolongada contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en

ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos como las benzodiazepinas, barbitúricos y opioides (analgésicos, antitúxicos o tratamientos de sustitución) pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria si se toman en combinación con PALEXIA retard. Los depresores del SNC (por ejemplo, benzodiazepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1, opioides, alcohol) pueden aumentar el efecto sedante de tapentadol y disminuir la atención. Por consiguiente, cuando se considera un tratamiento de combinación de PALEXIA retard con un depresor respiratorio o del SNC, debe considerarse también la reducción de la dosis de uno o de ambos agentes.

##### *Agonistas/antagonistas opioides mixtos*

Se debe tener precaución con el uso concomitante de PALEXIA retard 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).

En casos aislados se ha informado de síndrome serotoninérgico coincidiendo temporalmente con el tratamiento de tapentadol en asociación con medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea. 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 y ácido meclofenámico) puede dar lugar a un aumento de la exposición sistémica de tapentadol (ver sección 5.2).

En pacientes que están en tratamiento con tapentadol, debe procederse con precaución si se inicia o se suspende la administración concomitante de medicamentos que sean inductores enzimáticos potentes (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)), puesto que podría llevar a una disminución de la eficacia o a riesgo de reacciones adversas, respectivamente.

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

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### *Embarazo*

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

Los estudios realizados en animales no han indicado que PALEXIA retard 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). PALEXIA retard solamente debe usarse durante el embarazo si los posibles efectos beneficiosos justifican los riesgos potenciales para el feto.

##### *Parto*

Se desconoce el efecto de tapentadol sobre el parto en los seres humanos. No se recomienda que las mujeres tomen PALEXIA retard 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 retard no debe usarse durante la lactancia.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

PALEXIA retard 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 retard o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que presentaron los pacientes que participaron en los ensayos controlados con placebo realizados con PALEXIA retard 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).

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

### REACCIONES ADVERSAS

Órgano o sistema	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad a fármaco*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Disminución de peso	
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
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			Aumento de la frecuencia	



<b>cardiacos</b>			cardiaca, disminución de la frecuencia cardiaca, palpitaciones	
<b>Trastornos vasculares</b>		Rubor	Disminución de la presión arterial	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Disnea		Depresión respiratoria
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, estreñimiento	Vómitos, diarrea, dispepsia	Molestias abdominales	Alteración del vaciado gástrico
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Prurito, hiperhidrosis, exantema	Urticaria	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Dificultad para orinar, polaquiuria	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Disfunción sexual	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		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
*Se han notificado como reacciones adversas raras tras las comercialización: angioedema, anafilaxia y shock anafiláctico				

En los ensayos clínicos realizados con PALEXIA retard en los que los pacientes recibieron el fármaco hasta incluso alcanzar 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 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 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 cardíaca, intervalo PR, duración del intervalo QRS y morfología de las ondas T y U).

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con PALEXIA retard en todos los grupos 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 PALEXIA retard es de aproximadamente el 32%, debido a que su metabolismo de primer paso es considerable. 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 situadas dentro 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  $C_{\text{máx}}$  aumentaron un 8% y un 18%, respectivamente, cuando PALEXIA retard en comprimidos de liberación prolongada se administró después de un desayuno rico en grasas y rico en calorías. Se consideró que estos aumentos no tenían relevancia clínica, ya que se encuentran dentro del rango de variabilidad normal entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol. PALEXIA retard 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 del suero es bajo, aproximadamente del 20%.

#### *Metabolismo*

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 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 conjugación de fase 2.

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. 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 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-glucuronido cuanto mayor era el grado de disfunción renal: los valores del AUC de tapentadol-O-glucuronido 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  $C_{máx}$ ; 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 de Fase 2, y sólo una pequeña cantidad se metaboliza por vías oxidativas de Fase 1.

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 del metabolismo de Fase 2. En un conjunto de ensayos de interacción medicamentosa utilizando paracetamol, naproxeno, ácido acetilsalicílico y probenecid, se investigó una posible influencia de estos principios activos sobre la glucuronidación de tapentadol. Los ensayos con los principios activos naproxeno (500 mg dos veces al día durante 2 días) y probenecid (500 mg dos veces al día durante 2 días) mostraban aumentos en el AUC de tapentadol de 17% y 57%, respectivamente. En conjunto, en estos ensayos no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones séricas de tapentadol.

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

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

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Tapentadol no influyó en la fertilidad masculina o femenina en ratas pero en la dosis alta se observó una reducción de la supervivencia *in utero*. Se desconoce si este efecto estaba mediado a través del macho o de la hembra. Tapentadol no mostró efectos teratogénicos al ser administrado por vía intravenosa y por vía subcutánea en ratas y conejos. Sin embargo, se observó un retraso del desarrollo y embriotoxicidad tras la administración de dosis que daban lugar a una farmacología exagerada (produce trastornos del SNC relacionados con el receptor opioide  $\mu$  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  $F_1$  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-glucurónido. La conclusión del estudio fue que tapentadol se excreta por la leche materna.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

25 mg:

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Película del comprimido:

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Talco

Macrogol 400

Macrogol 6000

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Óxido de hierro rojo (E 172)

50 mg:

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Película del comprimido:

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Talco

Macrogol 6000

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E 171)

100 mg:

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Película del comprimido:

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Talco

Macrogol 6000

Propilenglicol

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

150 mg:

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa

Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

Película del comprimido:

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Talco  
Macrogol 6000  
Propilenglicol  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)

200 mg:

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

Película del comprimido:

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Talco  
Macrogol 6000  
Propilenglicol  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)

250 mg:

Núcleo del comprimido:

Hipromelosa  
Celulosa microcristalina  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

Película del comprimido:

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Talco  
Macrogol 6000  
Propilenglicol  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Óxido de hierro rojo (E 172)  
Óxido de hierro negro (E 172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

25 mg:

2 años

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 250 mg:

3 años

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

25 mg:

Blister de aluminio-PVC/PVDC

Envases con 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Blister unidosis perforado de aluminio PVC/PVDC.

Envases con 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1 y 100x1 comprimidos de liberación prolongada.

50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 250 mg:

Blister de aluminio/papel/PET-PVC/PVDC.

Envases con 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Blister unidosis perforado de aluminio/papel/PET-PVC/PVDC

Envases con 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1 y 100x1 comprimidos de liberación prolongada

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

Grünenthal Pharma, S.A.

Doctor Zamenhof, 36 – 28027 Madrid

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

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

Palexia retard 25 mg: Mayo 2012

Palexia retard 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 250 mg: Diciembre 2010

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

Septiembre 2013