

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

PALEXIS® RETARD
Tapentadol
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
17 JUL 2012	
N° Ref.:	5481/09
N° Registro:	F-19538/12
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACEUTICO

Palexis retard 50 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada
~~Palexis retard 100 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada~~
~~Palexis retard 150 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada~~
~~Palexis retard 200 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada~~
~~Palexis retard 250 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada~~

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 50 mg de tapentadol (como clorhidrato).

~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 100 mg de tapentadol (como clorhidrato).~~

~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 150 mg de tapentadol (como clorhidrato).~~

~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 200 mg de tapentadol (como clorhidrato).~~

~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 250 mg de tapentadol (como clorhidrato).~~

Excipiente(s):

Palexis retard contiene lactosa (ver la sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada (comprimidos)

Palexis retard 50 mg: comprimidos oblongos recubiertos (6,5 mm x 15 mm) de color blanco, marcados con el logo de Grünenthal en una cara y "H1" en la otra cara.

Página 1 de 14

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: 5481/09

Reg.ISP N°: F-19538/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

~~Palaxis retard 100 mg: comprimidos oblongos recubiertos (6,5 mm x 15 mm), de color amarillo pálido, marcados con el logo de Grünenthal en una cara y "H2" en la otra cara.~~
~~Palaxis 150 mg: comprimidos oblongos recubiertos (6,5 mm x 15 mm), de color rosa pálido, marcados con el logo de Grünenthal en una cara y "H3" en la otra cara.~~

~~Palaxis retard 200 mg: comprimidos oblongos recubiertos (7 mm x 17 mm), de color naranja pálido, marcados con el logo de Grünenthal en una cara y "H4" en la otra cara.~~

~~Palaxis retard 250 mg: comprimidos oblongos recubiertos (7 mm x 17 mm), de color rojo parduzco, marcados con el logo de Grünenthal en una cara y "H5" en la otra cara.~~

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

~~Palaxis retard está indicado para el manejo del dolor crónico dolor moderado a severo que requiere terapia analgésica de acción central.~~

Titulación de la dosis en el manejo del dolor crónico, moderado a severo en pacientes mayores de 18 años con osteoartritis de rodilla, lumbalgia y neuropatía diabética que requieren terapia analgésica de acción central.

4.2. Posología y método de administración

Como sucede con muchas medicaciones analgésicas de acción central, los esquemas de dosificación se deben individualizar de acuerdo con la severidad del dolor que se quiere tratar, la experiencia previa con el tratamiento y la capacidad para monitorizar al paciente.

Palaxis retard se debe tomar dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.

Palaxis retard deberá tomarse con suficiente líquido.

Palaxis retard se puede administrar con o sin alimentos.

Inicio de la terapia

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

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

b) Inicio de la terapia en pacientes actualmente tomando analgésicos opioides

Cuando se cambia de opioides a Palaxis retard y se selecciona la dosis inicial, debe tomarse en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la administración y la dosis diaria promedio. ~~Este puede requerir dosis de inicio más elevadas de Palaxis retard.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

Titulación y mantenimiento

Luego de iniciar la terapia las dosis se deben titular individualmente a un nivel que aporte adecuada analgesia y minimice los efectos adversos bajo la supervisión cercana del médico prescriptor.

La experiencia de estudios clínicos ha mostrado que un esquema de titulación en incrementos de 50 mg de tapentadol dos veces al día cada 3 días fue apropiado para alcanzar adecuado control del dolor en la mayoría de pacientes. Dosis diarias totales de Palexis retard mayores a 500 mg de tapentadol aún no han sido estudiadas y por tanto no se recomiendan.

Discontinuación de tratamiento

~~No son necesarias las reducciones progresivas de la terapia, pero se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de sufrir síntomas de abstinencia (ver la sección 4.8).~~

Podrían presentarse síntomas de abstinencia después de la abrupta discontinuación del tratamiento con tapentadol (ver 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.

Deterioro de la función renal

En pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal no es necesario un ajuste de la dosis (ver la sección 5.2).

Palexis retard no se ha estudiado en estudios controlados de eficacia en pacientes con deterioro severo de la función renal, por lo que no se recomienda su uso en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Deterioro de la función hepática

En pacientes con deterioro leve de la función hepática no se requiere ajustar la dosis (ver la sección 5.2).

Palexis retard se debe usar con precaución en pacientes con deterioro moderado de la función hepática. El tratamiento en estos pacientes se debe iniciar con ~~50 mg~~ **la menor dosis** de tapentadol y no se debe administrar más frecuentemente que una vez cada 24 horas. De manera adicional, el tratamiento debe reflejar el mantenimiento de analgesia con tolerabilidad aceptable (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Palexis retard no ha sido estudiado en pacientes con deterioro severo de la función hepática y por tanto, no se recomienda su uso en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 5481/09

Reg.ISP N°: F-19538/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

Pacientes ancianos (personas con edades \geq 65 años)

En general, no se requiere una adaptación de la dosis en pacientes ancianos con funciones renal y hepática normales. Sin embargo, como es más probable que los pacientes ancianos tengan reducción de la función renal y hepática, se debe tener cuidado en la selección de la dosis de acuerdo con lo recomendado (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Palexis retard en niños y adolescentes \leq 18 años de edad aún no ha sido establecida. Por tanto, no se recomienda Palexis retard para el uso en esta población.

Método de administración

Palexis retard se debe tomar entero, sin fragmentar ni masticar, con suficiente líquido. Palexis retard se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Palexis retard está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad a tapentadol o a cualquiera de los excipientes (ver la sección 6.1)
- en situaciones donde están contraindicados los fármacos con actividad agonista opiode del receptor μ , esto es, pacientes con significativa depresión respiratoria (en entornos con parámetros no monitorizados o en ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o severa.
- en cualquier paciente con íleo paralítico o con sospecha de tenerlo.
- en pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o fármacos psicotrópicos (ver la sección 4.5)
- en pacientes que se encuentran recibiendo inhibidores de la MAO o que los han tomado en los últimos 14 días (ver la sección 4.5)

4.4. Advertencias especiales y precauciones para su uso

Potencial para abuso

Como con otros fármacos que poseen actividad agonista opiode del receptor μ , Palexis retard tiene potencial para abuso. Esto se debe tomar en consideración cuando al

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

prescribir o expender Palexis retard en situaciones donde exista preocupación alrededor de un incremento en el riesgo de uso indebido, abuso o desviación.

Todos los pacientes tratados con fármacos que poseen actividad agonista opiode del receptor μ se deben monitorizar cuidadosamente en busca de signos de abuso o desviación.

Depresión respiratoria

Las dosis elevadas o en pacientes sensibles a los agonistas opioides del receptor μ , Palexis retard puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por tanto, Palexis retard se debe administrar con precaución a pacientes con deterioro de la función respiratoria. En tales pacientes se deben tomar en consideración analgésicos alternativos que no sean agonistas opioides del receptor μ y Palexis retard se debe emplear solamente bajo cuidadosa supervisión médica a la dosis efectiva más baja. Si ocurre depresión respiratoria, se debe tratar como a cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista opiode del receptor μ (ver la sección 4.9).

Lesión de la cabeza e incremento de la presión intracraneal

Al igual que otros fármacos con actividad agonista opiode del receptor μ , Palexis retard no se debe usar en pacientes quienes pueden ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono tales como aquellos con evidencia de incremento de la presión intracraneal, deterioro del nivel de conciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista opiode del receptor μ pueden enmascarar el transcurso clínico de los pacientes con lesión de la cabeza. Palexis retard se debe usar con precaución en pacientes con lesión de la cabeza y tumores cerebrales u otras fuentes de presión intracraneal elevadas.

Convulsiones

Palexis retard no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con trastorno convulsivo y tales pacientes fueron excluidos de estudios clínicos. Sin embargo, como otros analgésicos con actividad agonista opiode del receptor μ Palexis retard se debe prescribir con cuidado en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo o cualquier condición que pudiera poner al paciente en riesgo de convulsionar.

Deterioro de la función renal

Palexis retard no se ha estudiado en estudios controlados de eficacia en pacientes con deterioro severo de la función renal, por tanto no se recomienda su uso en esta población (ver la sección 4.2 y 5.2).

Deterioro de la función hepática

Un estudio de Palexis retard en sujetos con deterioro de la función hepática mostró concentraciones séricas más altas que en aquellos con función hepática normal. Palexis

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 5481/09

Reg.ISP N°: F-19538/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg**

retard se debe usar con precaución en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (ver la sección 4.2 y 5.2).

Palexis retard no se ha estudiado en pacientes con deterioro severo de la función hepática y por tanto no se recomienda su uso en esta población (ver la secciones 4.2 y 5.2).

Uso en la enfermedad pancreática/vía biliar

Fármacos con actividad agonista opioide del receptor μ pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Palexis retard se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad de la vía biliar, que incluye pancreatitis aguda.

Palexis retard comprimidos de liberación prolongada contienen lactosa. Pacientes con trastornos hereditarios infrecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa Lapp o malabsorción de la glucosa-galactosa, no deben tomar este producto medicinal.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Palexis retard está contraindicado en pacientes quienes están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o los hayan tomado en los últimos 14 días debido a potenciales efectos aditivos sobre los niveles de noradrenalina que puede resultar en eventos adversos de tipo cardiovascular (ver la sección 4.3).

Pacientes que estén recibiendo otros analgésicos agonistas de los receptores opioides μ , anestésicos generales, fenotiazina, otros tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (que incluye alcohol y fármacos ilícitos) concomitantemente con Palexis retard pueden exhibir depresión aditiva en el SNC. Efectos interactivos que resultaron en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma pueden resultar si estos fármacos se toman en combinación con Palexis retard. Cuando se contempla esta terapia combinada, debe considerarse la reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

Tapentadol es metabolizado principalmente por glucuronidación. El riesgo de interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos metabolizados mediante este sistema es generalmente bajo. Las siguientes sustancias han sido incluidas en un juego de estudios de interacción sin hallazgos clínicamente significativos: paracetamol, ácido acetilsalicílico, naproxeno, probenecid, omeprazol y metoclopramida (ver la sección 5.2).

Solamente una pequeña cantidad de tapentadol se metaboliza mediante vías oxidativas. Es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes mediados por el sistema del citocromo P450 (ver la sección 5.2).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Existe una cantidad muy limitada de datos acerca del uso en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal y postnatal como consecuencia de toxicidad materna (ver la sección 5.3). Palexis retard se debe usar durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo al feto.

Labor y alumbramiento

El efecto de tapentadol sobre la labor y el alumbramiento en humanos es desconocido. Palexis retard no está recomendado para uso en mujeres durante ni inmediatamente antes de la labor y el alumbramiento. Debido a la actividad agonista opiode del receptor μ de tapentadol, los neonatos cuyas madres han estado tomando tapentadol se deben monitorizar en busca de depresión respiratoria y se debería disponer de un antagonista opiode específico como naloxona, para revertir la depresión respiratoria inducida en el neonato si fuera necesario.

Lactancia

Existe información limitada acerca de la excreción de tapentadol en la leche materna humana o de animal. Los datos fisicoquímicos y de farmacodinamia/toxicología de tapentadol apuntan a la excreción en leche materna (ver la sección 5.3) y no se puede excluir el riesgo al lactante. Palexis retard no se debe usar en el período de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Al igual que los fármacos con actividad agonista opiode del receptor μ , Palexis retard puede tener gran influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria debido al hecho de que puede afectar de manera adversa las funciones del sistema nervioso central (ver la sección 4.8). Esto se anticipa especialmente al inicio del tratamiento, frente a cualquier cambio de la dosis así como en relación con alcohol o tranquilizantes (ver la sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes con respecto a si se les permite conducir u operar máquinas.

4.8. Efectos indeseables

Las reacciones adversas que fueron experimentadas por pacientes en los estudios controlados con placebo llevados a cabo con Palexis retard fueron predominantemente de intensidad leve y moderada. Las reacciones adversas más frecuentes al fármaco ocurrieron en el sistema nervioso central y gastrointestinal (náusea, mareo, estreñimiento, cefalea y somnolencia).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Ref.: 5481/09

Reg. ISP N°: F-19538/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg**

La tabla incluida abajo enumera las reacciones adversas a fármacos que fueron identificadas en los estudios clínicos llevados a cabo con Palexis retard. Están enumeradas según clase y frecuencia. Las frecuencias se han definido como muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); infrecuentes ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy infrecuentes ($< 1/10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS				
Sistema Órgano Clase	Frecuencia			
	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad al fármaco	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Reducción del apetito	Reducción del peso	
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, depresión, trastorno del sueño, nerviosismo, agitación psicomotora	Desorientación, estado confusional, agitación, trastornos de la percepción, sueños anormales, estado eufórico	Farmacodependencia, pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, cefalea	Trastorno de la atención, temblor, contracciones musculares involuntarias	Reducción del nivel de consciencia, deterioro de la memoria, deterioro mental, síncope, sedación, trastorno del balance, disartria, hipoestesia, parestesia	Convulsión, Presíncope, coordinación anormal
Trastornos oculares			Trastorno visual	
Trastornos cardiacos			Incremento de la frecuencia cardiaca, reducción de la frecuencia cardiaca	
Trastornos vasculares		Rubefacción	Reducción de la presión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Disnea		Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Náusea, estreñimiento	Vómito, diarrea, dispepsia	Malestar abdominal	Dificultad del vaciamiento gástrico
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, exantema	Urticaria	
Trastorno renal y urinario			Dificultad miccional, polaquiuria	
Trastornos del sistema reproductivo y trastornos			Disfunción sexual	

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

mamarios Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Astenia, fatiga, sensación de cambios en la temperatura corporal, sequedad de las mucosas, edema	Síndrome de abstinencia, sensación abnormal, irritabilidad	Sensación de embriaguez, sensación de de relajación
--	--	--	--	---

Estudios clínicos llevados a cabo con Palexis retard con exposición en los pacientes hasta por 1 año han mostrado poca evidencia de síntomas por abstinencia a la discontinuación abrupta y estos fueron generalmente clasificados como leves, cuando ocurrieron. A pesar de ello, los médicos deben estar vigilantes para los síntomas de abstinencia y tratar a los pacientes de manera acorde si llegasen a ocurrir.

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

Experiencia en humanos

La experiencia con sobredosis de tapentadol es muy limitada. Datos preclínicos sugieren que se deben tomar en cuenta síntomas similares a aquellos de otros analgésicos de acción central con actividad agonista opiode del receptor μ cuando se presenta intoxicación con tapentadol. En principio, estos síntomas incluyen, en lo referente al entorno clínico, de manera particular miosis, vómito, colapso cardiovascular, trastornos de la consciencia hasta el coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta el paro respiratorio.

Manejo de la sobredosis

El manejo de la sobredosis se debe enfocar en el tratamiento de los síntomas de la acción agonista del opiode μ . La atención primaria se debe enfocar en la restitución de la permeabilidad de la vía aérea y dar ventilación asistida o controlada cuando se sospecha sobredosis de tapentadol. **Medidas de apoyo (oxígeno y vasopresores) se deberían emplear en el manejo de shock y edema pulmonar. Paro cardíaco puede requerir masaje o desfibrilación.**

Antagonistas puros de los receptores opioides tales como naloxona son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de la sobredosis de opioides. La depresión respiratoria luego de la sobredosis puede durar más que la acción del antagonista del receptor opiode. La administración de un antagonista del receptor opiode no es un sustituto para la monitorización continua de la vía aérea, respiración y circulación luego de sobredosis con un opiode. Si la respuesta a los antagonistas del

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 5481/09

Reg.ISP N°: F-19538/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

receptor opioide es subóptima o solamente de corta duración, se debe administrar un antagonista adicional según las instrucciones del fabricante del producto.

Se puede considerar la descontaminación gastrointestinal con el fin de eliminar el fármaco no absorbido. La descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante lavado gástrico se puede considerar en las primeras 2 horas luego de la ingesta. Antes de intentar la descontaminación gastrointestinal, se debe tener cuidado en asegurar la permeabilidad de la vía aérea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Análgesicos; opiodes; otros opiodes.

Código ATC: ~~código no ha sido asignado~~ **N02QX06**

Mecanismo de acción

Tapentadol es un analgésico sintético de acción central que combina actividad opioide y no opioide en una sola molécula. Los datos preclínicos sugieren que la eficacia analgésica de tapentadol se relaciona tanto con la actividad agonista opioide del receptor μ como con la inhibición de la recaptación de noradrenalina.

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Tapentadol es un analgésico sintético de acción central que combina actividad opioide y no opioide en una sola molécula. Aunque es 18 veces menos potente que morfina para ligarse al receptor opioide μ humano, es solamente 2 - 3 veces menos potente para producir analgesia en los modelos animales, los esperados con su mecanismo de acción combinada. A diferencia de morfina, tapentadol demostró que inhibe la recaptación de noradrenalina en el cerebro de ratas que resultó en el incremento de las concentraciones de noradrenalina. En modelos preclínicos, la actividad analgésica debida a la actividad agonista opioide del receptor μ de tapentadol se puede antagonizar mediante antagonistas selectivos de los receptores opiodes μ (por ej., naloxona), mientras que la recaptación de la inhibición de noradrenalina es sensible a los moduladores de noradrenalina (por ej., yohimbina). Tapentadol ejerce su efecto analgésico directamente sin un metabolito farmacológicamente activo. Tapentadol demostró eficacia en modelos preclínicos de dolor nociceptivo, neuropático, visceral e inflamatorio; esto ha sido verificado en estudios clínicos de dolor agudo nociceptivo y dolor visceral, en dolor crónico debido a osteoartritis, en dolor lumbar y en dolor debido a neuropatía diabética periférica.

Efectos sobre el sistema cardiovascular: en un estudio del intervalo QT humano, no se demostró efecto de múltiples dosis terapéuticas y supraterapéuticas de tapentadol sobre el intervalo QT. De manera similar, tapentadol no tuvo efecto relevante sobre

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

otros parámetros ECG (frecuencia cardiaca, intervalo PR, duración del complejo QRS ni la morfología de la onda T o la onda U).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La media de la biodisponibilidad absoluta luego de la administración de dosis únicas (ayuno) de Palexis retard es aproximadamente 32% debido a un extenso metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se observaron 3 a 6 horas después de la administración de comprimidos de liberación prolongada.

Incrementos proporcionales a la dosis para el AUC (el parámetro de exposición más relevante para las formulaciones de liberación prolongada) se han observado luego de la administración de comprimidos de liberación prolongada en el intervalo de las dosis terapéuticas.

Un estudio con dosis múltiples con dosis BID de 86 mg y 172 mg de tapentadol administrados como comprimidos de liberación prolongada mostró un cociente de acumulación de alrededor de 1,5 para el fármaco paterno que se determina principalmente por el intervalo de dosificación y 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

El AUC y la $C_{\text{máx}}$ se incrementaron en 8% y 18%, respectivamente, cuando se administraron comprimidos de liberación prolongada luego de un desayuno elevado en grasas y calorías. Esto se juzgó como sin relevancia clínica puesto que cae dentro de los parámetros normales de variabilidad intersujeto de la PK de tapentadol. Palexis retard se puede dar con o sin alimentos.

Distribución

Tapentadol se distribuye ampliamente en todo el cuerpo. Luego de la administración intravenosa, el volumen de distribución (V_z) para tapentadol es 540 +/- 98 L. La unión a proteínas plasmáticas es baja y alcanza aproximadamente 20%.

Metabolismo y eliminación

En humanos, el metabolismo de tapentadol es extenso. Se metaboliza alrededor de 97% del compuesto paterno. La vía principal del metabolismo de tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico para producir glucurónidos. Luego de la administración oral aproximadamente 70% de la dosis se excreta en orina como formas conjugadas (55% como glucurónido y 15% como sulfato de tapentadol). La uridín difosfato glucuroniltransferasa (UGT) es la enzima primaria involucrada en la



Ref.: 5481/09

Reg.ISP N°: F-19538/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

glucuronidación (principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Un total de 3% del fármaco se excreta en orina como fármaco sin cambio. Tapentadol es metabolizado adicionalmente a N-desmetil tapentadol (13%) mediante la CYP2C9 y CYP2C19 y a hidroxil tapentadol (2%) mediante la CYP2D6, que se metaboliza de manera adicional mediante conjugación. Por tanto, el metabolismo del fármaco mediado por el sistema del citocromo P450 es de menor importancia que la conjugación en la fase 2.

Ninguno de los metabolitos contribuye a la actividad analgésica.

Tapentadol y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente (99%) a través de los riñones. La vida media terminal se da, ~~en promedio, 4~~ entre 5-6 horas luego de la administración oral. El aclaramiento total es 1530 ± 177 mL/min.

Poblaciones especiales

Ancianos

La exposición promedio (AUC) a tapentadol fue similar en sujetos ancianos comparado con adultos jóvenes, con un promedio de $C_{m\acute{a}x}$ 16% menor observada en el grupo de sujetos ancianos comparado con sujetos adultos jóvenes.

Deterioro de la función renal

El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tapentadol fueron comparables en sujetos con grados variables de función renal (desde normal hasta deterioro severo). En contraste, la exposición creciente (AUC) a tapentadol-O-glucurónido se observó con un grado creciente de deterioro de la función renal. En sujetos con deterioro leve, moderado y severo de la función renal, el AUC de tapentadol-O-glucurónido es 1,5, 2,5 y 5,5 veces mayor comparado con la función renal normal, respectivamente.

Deterioro de la función hepática

La administración de tapentadol resultó en exposiciones más altas y niveles séricos más elevados de tapentadol en sujetos con deterioro de la función hepática cuando se comparó con sujetos con función hepática normal. El cociente de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol para los grupos con deterioro leve y moderado de la función hepática en comparación con el grupo con función hepática normal fueron 1,7 y 4,2, respectivamente, para el AUC; 1,4 y 2,5, respectivamente, para $C_{m\acute{a}x}$; y 1,2 y 1,4, respectivamente, para la $t_{1/2}$. La tasa de formación de tapentadol-O-glucurónido fue menor en sujetos con incremento del deterioro hepático.

Interacciones farmacocinéticas

Tapentadol es metabolizado principalmente mediante glucuronidación fase 2 y solamente una pequeña cantidad es metabolizada mediante vías oxidativas fase 1.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg

Como la glucuronidación es un sistema de alta capacidad/baja afinidad, que no se satura fácilmente aún en presencia de enfermedad, y como las concentraciones terapéuticas de los fármacos están generalmente muy por debajo de las concentraciones necesarias para la potencial inhibición de la glucuronidación, cualquier interacción clínicamente relevante causada por el metabolismo fase 2 son improbables que ocurran. Esto ha sido evidenciado mediante estudios de interacción clínica farmacocinética fármaco-fármaco usando naproxeno y probenecid como sondas con incrementos en el AUC de tapentadol en 17% y 57%, respectivamente. No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de tapentadol cuando se administró paracetamol y ácido acetilsalicílico en forma concomitante.

Estudios *in vitro* no revelaron cualquier potencial de tapentadol ya sea para inhibir o inducir las enzimas de la citocromo P450. Por tanto, es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes mediadas por el sistema de la citocromo P450.

La farmacocinética de tapentadol no se afectó cuando se incrementó el pH gástrico o la motilidad gastrointestinal con omeprazol y metoclopramida, respectivamente.

La unión a las proteínas plasmáticas parte de tapentadol es baja (aproximadamente 20%). Por tanto, la probabilidad de interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco mediante el desplazamiento del sitio de la ligadura proteica es baja.

5.3. Datos de seguridad preclínica

Los datos no clínicos no identificaron un potencial riesgo genotóxico o carcinógeno relevante para los humanos. Tapentadol no tuvo influencia sobre la fertilidad en ratas macho o hembras. Tapentadol se evaluó en busca de efectos teratógenos en ratas y conejos luego de la exposición intravenosa y subcutánea. No se observaron efectos teratógenos relacionados con tapentadol; sin embargo, se observó un retraso en el desarrollo debido a toxicidad materna luego de la administración subcutánea. Se evaluaron los efectos sobre el desarrollo pre- y postnatal en ratas. Tapentadol causó un incremento de la mortalidad de las crías F1 entre los días 1 y 4 postparto. No hubo efectos sobre las malformaciones o cualquier otro parámetro reproductivo, del desarrollo y del neurocomportamiento.

Se investigó la excreción en leche materna en las crías de rata que lactaron de ratas madre dosificadas con tapentadol. Las crías estuvieron expuestas a tapentadol de manera dependiente de la dosis y tapentadol O-glucurónido. Se concluye que tapentadol se excreta a través de la leche.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: 5481/09

Reg.ISP N°: F-19538/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 50 mg**

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Palexis retard 50 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, polipropilenglicol, dióxido de titanio (E 171).

~~Palexis retard 100 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, polipropilenglicol, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172)~~

~~Palexis retard 150 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, polipropilenglicol, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172)~~

~~Palexis retard 200 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, polipropilenglicol, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172)~~

~~Palexis retard 250 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, polipropilenglicol, 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. Compatibilidades

No aplicable

6.3. Vida media en el estante

2 años

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

~~Este producto medicinal no requiere condiciones especiales de almacenamiento.~~
Almacenar a temperatura inferior de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters de papel/PET/aluminio – PVC/PVDC, folleto paciente, estuche de cartulina impresa.

6.6. Precauciones especiales para los desechos

Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar según los requisitos locales.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**