


FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

PALEXIS®
Tapentadol
Comprimidos recubiertos

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Palexis 50 mg comprimidos recubiertos
Palexis 75 mg comprimidos recubiertos
Palexis 100 mg comprimidos recubiertos

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
14 JUL 2009	
Nº Ref.	5479/09
Nº Registro	F-17888/09
Firma Profesional.	

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de tapentadol (como clorhidrato).
Cada comprimido recubierto contiene 75 mg de tapentadol (como clorhidrato).
Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de tapentadol (como clorhidrato).

Excipiente(s):

Palexis contiene lactosa (ver la sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos (comprimido)

Palexis 50 mg: comprimidos redondos recubiertos de 7 mm diámetro, de color blanco, marcados con el logo de Grünenthal en la una cara y "H6" en la otra cara.

Palexis 75 mg: comprimidos redondos recubiertos de 8 mm diámetro, de color amarillo pálido, marcados con el logo de Grünenthal en la una cara y "H7" en la otra cara.

Palexis 100 mg: comprimidos redondos recubiertos de 9 mm diámetro, de color rosa pálido, marcados con el logo de Grünenthal en la una cara y "H8" en la otra cara.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Palexis está indicado para el alivio del dolor agudo moderado a severo, en pacientes de 18 años y mayores.

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 gravedad del dolor que se quiere tratar, la experiencia previa con el tratamiento y la capacidad para monitorizar al paciente.

La dosis oral recomendada es 50, 75 ó 100 mg de tapentadol cada 4 a 6 horas, dependiendo de la intensidad del dolor. La dosis se debe ajustar para mantener adecuada analgesia con aceptable tolerabilidad. En el primer día de dosificación, se puede administrar una dosis adicional después de una hora de la dosis inicial, si no se alcanza el control del dolor.

Dosis diarias superiores a 700 mg de tapentadol en los primeros días de tratamiento y dosis de mantenimiento diarias mayores a 600 mg de tapentadol no se han estudiado y por lo tanto no se recomiendan.

Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso de tapentadol se debe evaluar periódicamente.

Deterioro de la función renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal (ver la sección 5.2).

Palexis no ha sido evaluado en estudios controlados de eficacia en pacientes con deterioro severo de la función renal, por tanto no se recomienda el uso en esta población (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Deterioro de la función hepática

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

Palexis 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 de tapentadol y no se debe administrar más frecuentemente que una vez cada 8 horas (máximo tres dosis en 24 horas). La continuación del tratamiento debe reflejar el mantenimiento de la analgesia con aceptable tolerabilidad, que se debe alcanzar mediante el acortamiento o alargamiento del intervalo de dosificación (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes ancianos (personas con edades ≥ 65 años)

En general, no se requiere una adaptación de la dosis en pacientes ancianos. Sin embargo, como es más probable que los pacientes ancianos tengan una 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 en niños y adolescentes ≤ 18 años de edad aún no se ha establecido. Por tanto, no se recomienda Palexis para el uso en esta población.

Método de administración

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

4.3 Contraindicaciones

Palexis 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 en pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia
- 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 tiene potencial para abuso. Esto se debe tomar en consideración al prescribir o expender Palexis 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 y adicción

Depresión respiratoria

Las dosis elevadas o en pacientes sensibles a los agonistas opioides del receptor μ , Palexis pueden producir depresión respiratoria relacionada con la dosis, **esto ocurre con más frecuencia en ancianos o pacientes debilitados y en aquellos que sufren condiciones acompañadas por hipoxia, hipercapnia u obstrucción de las vías respiratorias superiores y en aquellos que con dosis moderadas pueden ver disminuida significativamente la ventilación pulmonar.** Por tanto, Palexis se debe administrar con precaución a pacientes con deterioro de la función respiratoria. En tales pacientes se deben considerar analgésicos alternativos que no sean agonistas opioides del receptor μ y Palexis se debe emplear solamente bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis efectiva más baja efectiva. Si ocurre depresión respiratoria, se debe tratar como a cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista opioide 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 opioide del receptor μ , Palexis no se debe usar en pacientes que pudieran 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 consciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista opioide del receptor μ pueden enmascarar el cuadro clínico de los pacientes con lesión de la cabeza. Palexis se debe usar con precaución en pacientes con lesión de la cabeza y tumores cerebrales **u otras fuentes preexistentes de presión intracraneal elevada.**

Convulsiones

Palexis 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 opioide del receptor μ Palexis 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 no se ha evaluado 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 en sujetos con deterioro de la función hepática mostró concentraciones séricas más altas que en aquellos con función hepática normal. Palexis se debe usar con precaución en pacientes con deterioro moderado de la función hepática (ver la sección 4.2 y 5.2).

Palexis 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 las 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 se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad de la vía biliar, que incluye pancreatitis aguda.

Palexis, comprimidos recubiertos 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 está contraindicado en pacientes que estén 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 pueden 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, fenotiazinas, otros tranquilizantes, sedantes, hipnóticos u otros depresores del SNC (incluso alcohol y fármacos ilícitos) concomitantemente con Palexis pueden exhibir depresión aditiva del SNC. Pueden suceder efectos de interacción que resultan en depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma si estos fármacos se toman en combinación con Palexis. Cuando se contempla esta terapia combinada, debe tomarse en consideración 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 una batería 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 a través de vías oxidativas. Es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes mediadas por el sistema de la citocromo P450 (ver la sección 5.2).

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 teratógenos. Sin embargo, se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal y postnatal como consecuencia de toxicidad materna (ver la sección 5.3). Palexis 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 no está recomendado para uso en mujeres durante e inmediatamente antes de la labor y el alumbramiento. Debido a la actividad agonista opioide 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 opioide 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 no se debe usar en el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

Al igual que los fármacos con actividad agonista opioide del receptor μ , Palexis puede tener gran influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria debido a 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 secundarios

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

La tabla incluida abajo enumera las reacciones adversas a fármacos que fueron identificadas en los estudios clínicos llevados a cabo con Palexis. Están enumerados 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 (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco común (≥ 1/1000 a < 1/100)	Infrecuente (≥ 1/10,000 a < 1/1000)
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Reducción del apetito		

Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado confusional, alucinaciones, trastornos del sueño y sueños anormales	Depresión, desorientación, agitación, nerviosismo, agitación psicomotora, estado eufórico	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, cefalea	Temblor	Trastorno de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartría, hipoestesia, parestesia, contracciones musculares involuntarias	Convulsión, reducción del nivel de consciencia, 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			Depresión respiratoria, reducción de la saturación de oxígeno, disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea, vómito	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, boca seca	Malestar abdominal	Dificultad del vaciamiento gástrico
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, exantema	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares	Sensación de pesantez pesadez	
Trastorno renal y urinario			Dificultad miccional, poliaquiuria	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Astenia, fatiga, sensación de cambios en la temperatura corporal	Síndrome de abstinencia, edema, sensación anormal, sensación de embriaguez, irritabilidad, sensación de relajación	

Estudios clínicos llevados a cabo con Palexis con exposición hasta por 90 días en los pacientes 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 atentos a síntomas de abstinencia y tratar a los pacientes de manera acorde si llegasen a ocurrir.

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 opioide 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 opioide 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 defibrilación.**

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 opioide. La administración de un antagonista del receptor opioide no es un sustituto para la monitorización continua de la vía aérea, respiración y circulación luego de sobredosis con un opioide. Si la respuesta a los antagonistas del 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

Código ATC: aún no se ha asignado

07052009
Version 7.0

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

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, concordante con su mecanismo de acción combinado. A diferencia de morfina, se ha demostrado que tapentadol inhibe la recaptación de noradrenalina en el cerebro de ratas resultando en un 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 opioides μ (por ej., naloxona), mientras que la inhibición de la recaptación 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 se verificó en estudios clínicos de dolor agudo nociceptivo y dolor visceral, dolor crónico debido a osteoartritis, dolor lumbar y el 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 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

Tapentadol se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral de Palexis. La media de la biodisponibilidad absoluta luego de la administración de una dosis única (ayuno) es de aproximadamente 32% debido a extenso metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se observan típicamente en alrededor de 1,25 horas luego de la administración de comprimidos recubiertos. Incrementos proporcionales con la dosis en la $C_{m\acute{a}x}$ y los valores del AUC

de tapentadol se han observado luego de la administración de comprimidos recubiertos a lo largo del intervalo de dosis terapéutica oral.

Un estudio de dosificación múltiple (cada 6 horas) con intervalos de dosificación entre 75 y 175 mg de tapentadol administrados como comprimidos recubiertos mostró un cociente de acumulación entre 1,4 y 1,7 para el fármaco paterno y entre 1,7 y 2,0 para el metabolito principal tapentadol O-glucurónido, que son determinados principalmente por el intervalo de dosificación y la vida media aparente de tapentadol y su metabolito.

Efecto de los alimentos

El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ se incrementaron en 25% y 16%, respectivamente, cuando se administraron comprimidos recubiertos 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 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, de 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 glucuronidación (principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Un 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 de 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 es en promedio de 4 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 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, se observó exposición creciente (AUC) a tapentadol-O-glucurónido asociado con grados crecientes 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.

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 es improbable que ocurra. Esto ha sido evidenciado mediante estudios de interacción clínica farmacocinética fármaco-fármaco usando naproxeno y probenecid como sondeo 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 potencial alguno 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 del 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 ligadura a las proteínas del plasma por 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 incrementó 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 o del neurocomportamiento.

Se investigó la excreción en leche materna en las crías de rata que se amamantaron 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.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

[Palexis 50 mg]: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, c.s.

[Palexis 75 mg]: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172), c.s.

[Palexis 100 mg]: Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E 171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro negro (E 172), c.s.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida media en el estante

~~3 años~~ **2 años**

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

~~Este producto medicinal no requiere condiciones especiales de almacenamiento.~~

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de PVC/PVDC/aluminio, 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**