

Nº Ref.: MT1910562/22

GZR/ETR/shl

## RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 26302/22

Santiago, 18 de octubre de 2022

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** la solicitud de D. Leonardo Lucchini Servetto, Responsable Técnico y D. Richard York Nevares, Representante Legal de Grunenthal Chilena Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT1910562, de fecha de 14 de septiembre de 2022, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

### CONSIDERANDO:

**PRIMERO:** que, mediante la presentación de fecha 14 de septiembre de 2022, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional que en la parte resolutive se señalan.

**SEGUNDO:** que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2022091493537960, emitido por Tesorería General de la República con fecha 14 de septiembre de 2022; y

**TENIENDO PRESENTE:** las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, el Decreto 404 de 1983 de Productos Estupefacientes, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

## R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para los productos farmacéuticos los que se señalan en anexo adjunto, concedidos a Grunenthal Chilena Ltda.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO Y COMUNICACIÓN  
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES  
**JEFATURA**

**Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD**  
**JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS**  
**FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES**  
**DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS**  
**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:  
INTERESADO  
ARCHIVO ANAMED



Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe

*Johans Brüggmann Fuentes*

Nº Ref.: MT1910562/22  
GZR/ETR/shl

**RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 26302/22**  
Santiago, 18 de octubre de 2022

REGISTRO - NOMBRE PRODUCTO	
F-18401/20	- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg
F-18402/20	- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg
F-18403/20	- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg
F-18404/20	- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg
F-19539/22	- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg
F-20094/18	- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg**

(REG. ISP Nº F-18401/20)

**PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg**

(REG. ISP Nº F-18402/20)

**PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg**

(REG. ISP Nº F-18403/20)

**PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg**

(REG. ISP Nº F-18404/20)

**PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg**

(REG. ISP Nº F-19539/22)

**PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg**

(REG. ISP Nº F-20094/18)

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

**PALEXIS retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 25 mg**

**PALEXIS retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 50 mg**

**PALEXIS retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 100 mg**

**PALEXIS retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 150 mg**

**PALEXIS retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 200 mg**

**PALEXIS retard Comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 250 mg**

19 OCT 2022

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 25 mg  
PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 50 mg  
PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 100 mg  
PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 150 mg  
PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 200 mg  
PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 250 mg

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 25 mg  
Cada comprimido contiene 25 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 50 mg  
Cada comprimido contiene 50 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 100 mg  
Cada comprimido contiene 100 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 150 mg  
Cada comprimido contiene 150 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 200 mg  
Cada comprimido contiene 200 mg de tapentadol (como clorhidrato).

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 250 mg  
Cada comprimido contiene 250 mg de tapentadol (como clorhidrato).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg  
(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg  
(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg  
(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg  
(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg  
(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg  
(REG. ISP N° F-20094/18)

<Excipiente(s)>

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

PALEXIS RETARD de 25 mg: comprimidos recubiertos oblongos ligeramente marrón-anaranjado, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en otro grabado H9.

PALEXIS RETARD de 50 mg: comprimidos recubiertos oblongos blanco, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en otro grabado H1.

PALEXIS RETARD de 100 mg: comprimidos recubiertos oblongos amarillo pálido, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el otro grabado H2.

PALEXIS RETARD de 150 mg: Comprimidos recubiertos oblongos rosado pálido, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el otro grabado H3.

PALEXIS RETARD de 200 mg: Comprimidos recubiertos oblongos naranja claro, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el otro grabado H4.

PALEXIS RETARD de 250 mg: Comprimidos recubiertos oblongos rojo-café, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el otro grabado H5.

### 4. DETALLES CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

PALEXIS RETARD el manejo del dolor crónico de intensidad moderada a severa, en adultos cuando necesitan continuamente analgésicos opioides por un período de tiempo prolongado.

#### 4.2 Posología y método de administración

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

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

PALEXIS RETARD deberá tomarse entera con suficiente líquido.

PALEXIS RETARD podrá administrarse con o sin alimentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg  
(REG. ISP Nº F-18401/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg  
(REG. ISP Nº F-18402/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg  
(REG. ISP Nº F-18403/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg  
(REG. ISP Nº F-18404/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg  
(REG. ISP Nº F-19539/22)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg  
(REG. ISP Nº F-20094/18)

***Iniciación de la terapia***

- a) Iniciación de la terapia en pacientes que actualmente no están tomando analgésicos opioides. Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol administradas dos veces al día.
- b) Iniciación de la terapia en pacientes que actualmente están tomando analgésicos opioides. Cuando se cambia de opioides a PALEXIS RETARD y se elige la dosis inicial, se deberán tomar en cuenta la naturaleza de la medicación previa, la administración y la dosis diaria promedio.

***Ajuste de la dosis y mantenimiento***

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

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

No se han estudiado dosis diarias totales de comprimidos recubiertos de liberación prolongada de tapentadol mayores a 500 mg de tapentadol y, por lo tanto, no se recomiendan.

***Descontinuación del tratamiento***

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

***Insuficiencia renal***

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

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

***Insuficiencia hepática***

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP N° F-20094/18)

PALEXIS RETARD deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento en estos pacientes deberá iniciarse con la menor dosis de tapentadol y no deberá ser administrado con una frecuencia mayor a una dosis cada 24 horas. El tratamiento posterior deberá reflejar mantenimiento de analgesia con tolerabilidad aceptable (véase las secciones 4.4 y 5.2).

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

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

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

***Pacientes pediátricos***

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

**4.3 Contraindicaciones**

PALEXIS RETARD está contraindicado

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

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

***Potencial para el abuso***



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP Nº F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP Nº F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP Nº F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP Nº F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP Nº F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP Nº F-20094/18)

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

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

***Depresión respiratoria***

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

***Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal***

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

***Convulsiones***

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP N° F-20094/18)

**puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.**

***Insuficiencia renal***

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

***Insuficiencia hepática***

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

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

***Uso en enfermedad pancreática/tracto biliar***

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

***Trastornos respiratorios relacionados con el sueño***

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

PALEXIS RETARD comprimidos de liberación prolongada contiene 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.

***Población pediátrica***

Las mismas alertas y precauciones para el uso de PALEXIS RETARD aplican para niños, con las siguientes consideraciones adicionales:



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP N° F-20094/18)

PALEXIS RETARD no se ha estudiado en niños y adolescente con insuficiencia renal o hepática, por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (consulte las secciones 4.2 y 5.2).

PALEXIS RETARD no se recomienda en niños menores de 2 años (consulte la sección 4.1). PALEXIS RETARD no se ha evaluado sistemáticamente en niños y adolescente con obesidad; por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes pediátricos con obesidad y no debe excederse la dosis máxima recomendada para su edad.

PALEXIS RETARD está previsto para utilizarse en dolor agudo y, por lo tanto, se investigó únicamente en el tratamiento a corto plazo.

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

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

El síndrome serotoninérgico está relacionado los siguientes síntomas:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblores e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  y clonus inducible o clonus ocular

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

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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP Nº F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP Nº F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP Nº F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP Nº F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP Nº F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP Nº F-20094/18)

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

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

**4.6 Embarazo y Lactancia****Embarazo**

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

Los estudios hechos en animales no han mostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó desarrollo retardado y embriotoxicidad en dosis que resultaban en una farmacología exagerada (efectos sobre el SNC relacionados con el receptor mu-opioide relacionado con una dosis por arriba del rango terapéutico). Ya se han observado efectos en el desarrollo postnatal en NOAEL (niveles no observables de efectos adversos) en las madres (véase la sección 5.3). PALEXIS RETARD se deberá usar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El uso materno a largo plazo de opioides durante el embarazo expone concomitantemente al feto. El recién nacido puede experimentar el síndrome de abstinencia neonatal (SAN) subsecuente.

**Trabajo de parto y Alumbramiento**

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

**Lactancia**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg  
(REG. ISP Nº F-18401/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg  
(REG. ISP Nº F-18402/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg  
(REG. ISP Nº F-18403/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg  
(REG. ISP Nº F-18404/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg  
(REG. ISP Nº F-19539/22)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg  
(REG. ISP Nº F-20094/18)

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

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

Como los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide, PALEXIS RETARD puede tener una influencia importante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, debido al hecho de que puede afectar de manera adversa funciones del sistema nervioso central (véase la sección 4.8). Esto tendrá que anticiparse especialmente al inicio del tratamiento, en cualquier cambio en la dosificación así como en conexión con el alcohol o tranquilizantes (véase la sección 4.4). Se deberá alertar a los pacientes respecto a si la conducción de automóviles o el uso de máquinas está o no permitido.

**4.8 Reacciones adversas**

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

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

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

---

REACCIONES ADVERSAS AL FÁRMACO

---

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP N° F-20094/18)

Sistema orgánico	Frecuencia				Desconocidos
	Muy común (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco común (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000 a < 1/1000)	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco*		
Trastornos del metabolismo y nutrición		Disminución del apetito	Peso disminuido		
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño, ansiedad, depresión, nerviosismo, inquietud	Sueños anormales, trastornos de la percepción, desorientación, agitación, estado de confusión, euforia	Dependencia al fármaco, pensamientos anormales	Delirios**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea, somnolencia	Contracciones musculares involuntarias, temblores, trastornos en la atención	Parestesia, hipoestesia, trastornos del equilibrio, sedación, síncope, trastorno de la memoria, trastorno mental, nivel deprimido de conciencia, disartria	Coordinación anormal, presíncope, convulsión	

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP N° F-20094/18)

Trastornos oculares			Trastornos visuales		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones		
Trastornos vasculares		Eritema	Disminución de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		Disnea		Depresión respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, estreñimiento	Vómitos, diarrea, dispepsia	Malestar abdominal	Trastornos del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, sarpullido	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria, resistencia urinaria		
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas			Disfunción sexual		
Trastornos generales y		Fatiga, sequedad en	Síndrome de abstinencia del	Sensación de embriaguez	

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP N° F-20094/18)

condiciones del sitio de administración		las mucosas, astenia, sensación de cambio de temperatura corporal, edema	medicamento, irritabilidad, sensación de anormalidad	sensación de relajación	
---	--	--	---	----------------------------	--

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

\*\* Se han observado casos post-comercialización de delirio en pacientes con factores de riesgo adicional, tales como cáncer y edad avanzada.

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

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

#### 4.9 Sobredosis

##### *Experiencia en humanos*

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

##### *Manejo de la sobredosificación*

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP N° F-20094/18)

emplear en el manejo de shock y edema pulmonar. Paro cardíaco puede requerir masaje o defibrilación.

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

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC N02AX06: Analgésicos, opioides, otros opioides

### *Mecanismo de acción*

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

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Información de estudios clínicos en dolor por cáncer, dolor por osteoartritis y dolor de espalda baja mostraron similar eficacia analgésica de tapentadol con respecto a otros opioides fuertes usados como comparadores. En dos estudios adicionales conducidos en pacientes con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP Nº F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP Nº F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP Nº F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP Nº F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP Nº F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP Nº F-20094/18)

neuropatía diabética periférica, el tapentadol redujo el dolor más que el placebo, que fue utilizado como comparador.

*Datos post- comercialización*

Se condujeron dos estudios post-comercialización dirigidos a uso práctico de tapentadol. La eficacia de los comprimidos de tapentadol de liberación prolongada ha sido verificada en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego grupo paralelo, con pacientes sufriendo de dolor de espalda baja con un componente neuropático (KF5503/58). Las reducciones en la intensidad del dolor en promedio fueron similares en el grupo con tratamiento con tapentadol y el grupo con tratamiento con el comparador, por ejemplo, recibiendo una combinación de comprimidos de tapentadol de liberación prolongada y comprimidos de pregabalina de liberación prolongada. En un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado con pacientes sufriendo de dolor de espalda baja crónico severo con un componente neuropático (KF5503/60), los comprimidos de tapentadol de liberación prolongada fueron asociados a reducciones significativas en la intensidad de dolor promedio.

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

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción**

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

Se han observado incrementos proporcionales a la dosis para AUC después de la administración de los comprimidos recubiertos de liberación prolongada en el rango de dosis terapéutica.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg  
(REG. ISP N° F-18401/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg  
(REG. ISP N° F-18402/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg  
(REG. ISP N° F-18403/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg  
(REG. ISP N° F-18404/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg  
(REG. ISP N° F-19539/22)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg  
(REG. ISP N° F-20094/18)

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  $C_{max}$  aumentaron en 8% y 18%, respectivamente, cuando se administraron comprimidos recubiertos de liberación prolongada después de un desayuno alto en grasas y alto en calorías. PALEXIS RETARD puede administrarse con o sin alimentos.

**Distribución**

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

**Metabolismo**

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

**Eliminación**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP Nº F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP Nº F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP Nº F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP Nº F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP Nº F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP Nº F-20094/18)

**Poblaciones especiales**

**Personas de edad avanzada**

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

**Insuficiencia renal**

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

**Insuficiencia hepática**

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

**Interacciones farmacocinéticas**

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg  
(REG. ISP Nº F-18401/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg  
(REG. ISP Nº F-18402/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg  
(REG. ISP Nº F-18403/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg  
(REG. ISP Nº F-18404/20)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg  
(REG. ISP Nº F-19539/22)
- PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg  
(REG. ISP Nº F-20094/18)

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

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

### 5.3 Datos de seguridad preclínica

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

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

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

Se trató a las ratas jóvenes a partir del día 6 posterior al nacimiento hasta el día 90, lo cual cubrió el periodo de desarrollo correspondiente a la infancia, niñez y adolescencia en humanos. Durante

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP Nº F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP Nº F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP Nº F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP Nº F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP Nº F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP Nº F-20094/18)

los primeros 3 días del tratamiento, se observó una incidencia numéricamente más alta de mortandad en dosis en  $\geq 25$  mg/kg/día con exposición plasmática de Tapentadol en el LOAEL similar a la exposición plasmática clínica predicha en niños. Tapentadol fue bien tolerado en crías mayores de 10 días. No hubo signos clínicos relacionados con el tratamiento, efectos en el peso corporal, consumo de alimentos, destete previo o desarrollo reproductivo, crecimiento de huesos largos, actividad motriz, comportamiento o aprendizaje y memoria. Los pesos de los órganos y la evaluación macroscópica y microscópica no demostraron cambios relacionados con el tratamiento. Tapentadol no influyó en los parámetros de desarrollo sexual, apareamiento o embarazo en los animales tratados.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

## 6.1 Lista de excipientes

Excipientes de acuerdo con última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

~~PaLEXIS retard 25 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.~~

~~PaLEXIS retard 50 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E 171)~~

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

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

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 150 mg

(REG. ISP N° F-18401/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

(REG. ISP N° F-18402/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 200 mg

(REG. ISP N° F-18403/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 250 mg

(REG. ISP N° F-18404/20)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg

(REG. ISP N° F-19539/22)

PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 25 mg

(REG. ISP N° F-20094/18)

~~Paletis retard 250 mg: hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogel 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.~~

**6.2. Compatibilidades**

No aplicable

**6.3. Período de eficacia**

36 meses

**6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento**

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

**6.5. Precauciones especiales para los desechos**

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