

Nº Ref.:MT439009/13

MSG/JON/ECA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 7821/13

Santiago, 10 de abril de 2013

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. MARÍA DE LA BLANCA CALVO RUIZ, Responsable Técnico y D. HENRY ARCESIO ORDOÑEZ LENIS, Representante Legal de Grünenthal Chilena Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT439009, de fecha de 2 de abril de 2013, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg, Registro Sanitario Nº F-19539/12;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 2 de abril de 2013, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-19539/12 del producto farmacéutico PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2013040271066796, emitido por Tesorería General de la República con fecha 2 de abril de 2013; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; el Reglamento de Estupefacientes aprobado por el Decreto Supremo Nº 404 de 1983; 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 334 del 25 de febrero de 2011 y Nº 597 del 30 de marzo de 2011, ambas del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **PALEXIS RETARD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 50 mg**, registro sanitario Nº F-19539/12, concedido a Grünenthal Chilena Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- El producto es un Estupefaciente y está sujeto a las disposiciones legales que establece el Reglamento de Productos Estupefacientes, Decreto Supremo Nº 404 de 1983 del Ministerio de Salud, las cuales deben considerarse y respetarse fehacientemente.

REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNIQUESE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES
SUBDEPTO. ESTUPEFACIENTES Y PSICOTRÓPICOS

Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



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

PALEXIS®-RETARD
Tapentadol
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES

10 ABR. 2013

N° Ref.: MT 439009/13
N° Registro: F-19539/12
Firma Profesional: [Firma]

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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 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).

<Excipiente(s)>

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

PALEXIS RETARD de 50 mg: comprimidos recubiertos oblongos blanco, grabados en una cara con el logotipo Grünenthal y en el 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 está indicado para el manejo del dolor crónico de intensidad moderada a severa, en adultos cuando necesitan continuamente analgésicos opioides por un período de tiempo prolongado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Página 1 de 11

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

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.

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.

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

PALEXIS RETARD deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento en estos pacientes deberá iniciarse con 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).

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

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

En general, la dosis recomendada para pacientes de edad avanzada con funciones renal y hepática normales es la misma que se utiliza para pacientes adultos de menor edad con funciones renal y hepática normales. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayores probabilidades de padecer una disminución de la función renal y hepática, se deberá tener cuidado en la selección de la dosis como se recomienda (véase la secciones 4.2 y 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

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

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

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.

Insuficiencia renal

PALEXIS RETARD no ha sido estudiado 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.

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.

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). Los signos de síndrome de la serotonina pueden ser por ejemplo confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea. 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, nalbuphina) 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.

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,

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

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 mu-opioides en conexión con la dosificación por encima 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.

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 y se debería disponer de un antagonista opioide específico como Naloxona, para revertir la depresión respiratoria inducida en el neonato si fuera necesario.

Lactancia

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS AL FÁRMACO

| Sistema orgánico | Frecuencia | | | |
|---|------------------------------|--|---|--|
| | Muy común ($\geq 1/10$) | Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) | Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) | Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad al fármaco | |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | | Disminución del apetito | Disminución de peso corporal | |
| Trastornos psiquiátricos | | Trastornos del sueño, ansiedad, estado de ánimo deprimido, nerviosismo, excitación | Sueños anormales, trastornos en la percepción, desorientación, agitación, estado de confusión, euforia | Dependencia al fármaco, pensamientos anormales |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo, cefalea, somnolencia | Contracciones musculares involuntarias, temblores, trastornos en la atención | Parestesia, hipoestesia, trastornos del equilibrio, sedación, síncope, mala memoria, deterioro de las facultades mentales, nivel deprimido de conciencia, disartria | Coordinación anormal, presíncope, convulsión |
| Trastornos oculares | | | Trastornos visuales | |
| Trastornos cardíacos | | | Aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones | |
| Trastornos vasculares | | Enrojecimiento | Disminución de la presión arterial | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | | Disnea | | Depresión respiratoria |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

| | | | | |
|---|------------------------|--|---|--|
| Trastornos gastrointestinales | Nauseas, estreñimiento | Vómito, diarrea, dispepsia | Malestar abdominal | Trastornos del vaciado gástrico |
| Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo | | Prurito, hiperhidrosis, sarpullido, exantema | Urticaria | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Polaquiuria, vacilación urinaria | |
| Trastornos del sistema reproductor y de las mamas | | | Disfunción sexual | |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | | Fatiga, sequedad en las mucosas, astenia, sensación de cambio de temperatura corporal, edema | Síndrome de abstinencia, irritabilidad, sensación de anomalía | Sensación de ebriedad, sensación de relajamiento |

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

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

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

4.9 Sobredosis

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, vómito y colapso cardiovascular, trastornos de la conciencia hasta el coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta el paro respiratorio.

Manejo de la sobredosificación

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

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

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

Los datos de estudios clínicos en dolor oncológico, dolor debido a osteoartritis y lumbago mostraron la eficacia analgésica similar entre tapentadol y el analgésico opioide potente usado como comparador. En dos estudios adicionales realizados en pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa, tapentadol disminuyó el dolor más que el placebo usado como comparador.

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 fármaco original que es primariamente determinado por el intervalo de dosis y la vida media aparente de tapentadol.

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

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

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 ± 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 glucuronidos. Después de la administración oral aproximadamente 70% (55% glucuronido 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 fármaco fue excretado en la orina como fármaco no modificado. 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 fármaco mediado por el sistema citocromo P450 es de menos importancia que la conjugación de la fase 2.

Ninguno de los metabolitos contribuye a la actividad analgésica.

Eliminación

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

Poblaciones especiales**Personas de edad avanzada**

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

Insuficiencia renal

AUC y C_{max} 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-glucuronido con un incremento en el grado de insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa, el AUC de tapentadol-O-glucuronido 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 elevadas a 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 de función hepática normal fueron 1.7 y 4.2, respectivamente.

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

para AUC; 1.4 y 2.5, respectivamente, para C_{max} ; y 1.2 y 1.4, respectivamente, para $t_{1/2}$. El índice de formación de tapentadol-O-glucurónido fue menor en sujetos con daño hepático elevado.

Interacciones farmacocinéticas

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

Debido a que la glucuronidación es un sistema de alta capacidad/baja afinidad, es poco probable que ocurra cualquier interacción clínicamente relevante causada por metabolismo de Fase 2. Esto ha sido evidenciado por la farmacocinética clínica de estudios de interacción medicamentosa con los fármacos de prueba 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.

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 mu-opioides con dosificación por encima del rango terapéutico). En ratas, tapentadol causó un aumento en la mortalidad de las crías F1 que fueron expuestas directamente vía la leche entre los días 1 y 4 post parto a dosis que no provocaron toxicidades maternas. No hubo efectos en parámetros neuroconductuales.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Palexis retard 50 mg: ~~hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E-171)~~ Incluir listado cualitativo de acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

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 (E-172)~~ Incluir listado cualitativo de acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

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 (E-172), óxido de hierro rojo (E-172)~~ Incluir listado cualitativo de acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

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 (E-172), óxido de hierro rojo (E-172)~~ Incluir listado cualitativo de acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

Palexis retard 250 mg: ~~hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, talco, macrogol 6000, propilenglicol, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro negro (E-172)~~ Incluir listado cualitativo de acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

6.2. Compatibilidades

No aplicable

6.3. Vida media en el estante

~~2 años~~ Indicar de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

~~Almacenar a temperatura inferior a 30°C.~~ Indicar condiciones de almacenamiento de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister 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 INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

