

Palexis® Monografía del producto



PALEXIS®
TAPENTADOL

1.Necesidades insatisfechas en el tratamiento del dolor	4
2.Farmacología de tapentadol	6
2.1 Mecanismo de acción	8
2.2 Farmacocinética en animales	9
2.3 Estudios preclínicos	11
2.3.1 Actividad analgésica en varios modelos de dolor	11
2.3.2 Desarrollo de tolerancia	16
2.3.3 Estudios de seguridad	16
2.4 Toxicología	16
2.5 Farmacología humana	17
2.5.1 Farmacodinamia	17
2.5.2 Farmacocinética	19
2.5.2.1 Absorción	21
2.5.2.2 Distribución	22
2.5.2.3 Metabolismo y eliminación	22
2.5.2.4 Poblaciones especiales	24
2.5.2.5 Interacciones farmacocinéticas	25
3.Uso clínico de tapentadol	26
3.1 Dolor agudo	26
3.1.1 Dolor postquirúrgico	28
3.1.2 Enfermedad articular degenerativa en etapa terminal	37
3.2 Dolor crónico	39
3.2.1 Dolor lumbar (DL)	40
3.2.2 Osteoartritis	48
3.2.3 Datos agrupados de dolor lumbar/osteoartritis	55
3.2.4 Neuropatía diabética periférica	61
3.3 Tratamiento a largo plazo	65
4.Tolerabilidad y seguridad	78
4.1 Eventos adversos del tratamiento	78
4.2 Aspectos específicos de seguridad	87
4.2.1 Efectos respiratorios	87
4.2.2 Efectos cardiovasculares	88
4.2.3 Abstinencia	89
4.2.4 Abuso de drogas	93
4.2.5 Sobredosis	94
4.2.6 Conducción de vehículos	95
4.3 Interacciones	95
4.4 Contraindicaciones, precauciones y advertencias especiales	96
4.5 Restricciones	97
5.Tapentadol en grupos especiales de pacientes	98
5.1 Deterioro de las funciones renal o hepática	98
5.2 Pacientes de la tercera edad	102
5.3 Niños, embarazo y lactancia	102
6. Dosificación y administración	104
7. Resumen general	108
8. Bibliografía	110
9. Resumen de las características del producto	118

Glosario

ABC	Área bajo la curva de tiempo versus concentración plasmática.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo.
BPI	Inventario breve del dolor (por la sigla en inglés).
CCI	Dolor neuropático crónico con lesión constrictiva crónica (por la sigla en inglés).
COWS	Escala clínica de abstinencia de opioides (por su sigla en inglés).
COX-2	Ciclooxigenasa 2.
DL	Dolor Lumbar
DLC	Dolor Lumbar Crónico
DE	Desviación estándar.
EAS	Eventos adversos serios.
EKG	Electrocardiograma.
EQ-5D	Cuestionario europeo para la valoración de 5 dimensiones de la calidad de vida (por la sigla en inglés).
EVA	Escala Visual Análoga.
SNC	Sistema Nervioso Central.
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (por la sigla en inglés).
I.V	Intravenoso.
LC	Liberación controlada.
LI	Liberación inmediata.
LP	Liberación prolongada.
MOR	Receptor μ de opioides
NOAEL	Nivel de exposición experimental que representa el máximo nivel probado sin efectos tóxicos (por sus siglas en inglés).
NRI	Inhibición de la recaptación de noradrenalina.
NRS	Escala de Puntuación Numérica (por sus siglas en inglés).
PP	Conjunto por protocolo.
SF-36	Forma corta del índice de calidad de vida 36 (por sus siglas en inglés).
SOWS	Escala subjetiva de abstinencia de opioides (por sus siglas en inglés)
TEAS	Eventos Adversos Surgidos del Tratamiento (por sus siglas en inglés).

1. Necesidades insatisfechas en el tratamiento del dolor

“¿Cómo enfrenta usted su dolor?” en una entrega de *Pain: Clinical Updates* de la *International Association for the Study of Pain* (IASP) esta pregunta se describe como un interrogante clave dirigido a pacientes que sufren de dolor crónico. El dolor es una experiencia compleja que tiene componentes cognitivos, afectivos y motivacionales aparte de los aspectos sensitivos. Se han hecho avances en la comprensión de la forma como los pacientes hacen frente al dolor que experimentan y cada vez se reconoce más el valor de las estrategias de enfrentamiento del dolor y la necesidad de instruir a los pacientes en destrezas de enfrentamiento del dolor.

No obstante, todavía hay factores importantes que limitan el tratamiento efectivo del dolor crónico:

- 1) Comunicación inadecuada entre el médico y el paciente: cuando se comparan las valoraciones del grado de discapacidad relacionada con el dolor, se ha demostrado que menos de 20% de las calificaciones de los médicos se corresponden con las de sus pacientes (Müller-Schwefe et al. 2005)
- 2) El círculo vicioso ocasionado al intentar mantener el equilibrio entre el alivio adecuado del dolor y una tolerabilidad aceptable. Un desequilibrio supone un aumento del riesgo que se abandone el tratamiento.
- 3) La falta de conocimiento del médico sobre los diferentes mecanismos involucrados en los síndromes de dolor crónico y su manejo.

Por último, la estrategia solo le puede ofrecer un valor adicional al paciente, si se garantiza una base importante: el mejor enfoque médico posible, que incluye una terapia analgésica adecuada.

Tenemos a nuestra disposición diferentes tipos de analgésicos y la mejoría de la terapia del dolor se ha convertido en asunto de gran interés. Por otra parte, una encuesta a gran escala de dolor crónico en Europa (Breivik et al. 2006) mostró que la disponibilidad de diversos medicamentos y los lineamientos existentes siguen sin traducirse en un manejo suficiente del dolor. Cuarenta por ciento de los pacientes con dolor de larga duración o recurrente informó que su dolor no estaba bien manejado. Es bien sabido que los posibles efectos secundarios de la medicación y los riesgos potenciales de tolerancia o abuso son factores limitantes, que reducen la aceptación de la terapia, tanto desde la perspectiva del paciente como la del médico. Los AINE y los inhibidores de la COX-2 no suelen ser suficientemente efectivos para el alivio de dolor moderado a severo y se asocian con un potencial de efectos secundarios gastrointestinales, renales y cardiovasculares serios.

Los inhibidores de la COX-2 se asocian con efectos secundarios sobre la función renal y efectos secundarios cardiovasculares que incluyen la promoción de la trombosis e infarto de miocardio. El riesgo de efectos secundarios asociados con los AINE y los inhibidores de la COX-2 aumenta cuando estos medicamentos se usan en dosis altas o durante periodos prolongados. Los opioides fuertes como la oxicodona y la morfina ofrecen analgesia efectiva para el dolor severo, pero síntomas como náuseas, vómito, estreñimiento, mareo, prurito y somnolencia son comunes con el uso de agonistas puros del receptor μ .

La mayoría de los pacientes que usan medicamentos de prescripción para tratamiento el dolor reportaron en esta encuesta paneuropea que sus medicamentos para el dolor fueron inadecuados en algunas ocasiones para controlar su dolor. El dolor crónico tiene un impacto significativo sobre la vida diaria y el funcionamiento, que se ve reflejado en la calificación que los encuestados dan a su capacidad de realizar diferentes actividades. Muchos pacientes fueron menos capaces o incapaces de tomar parte en varias actividades, como trabajos domésticos, conducir o trabajar fuera de la casa.

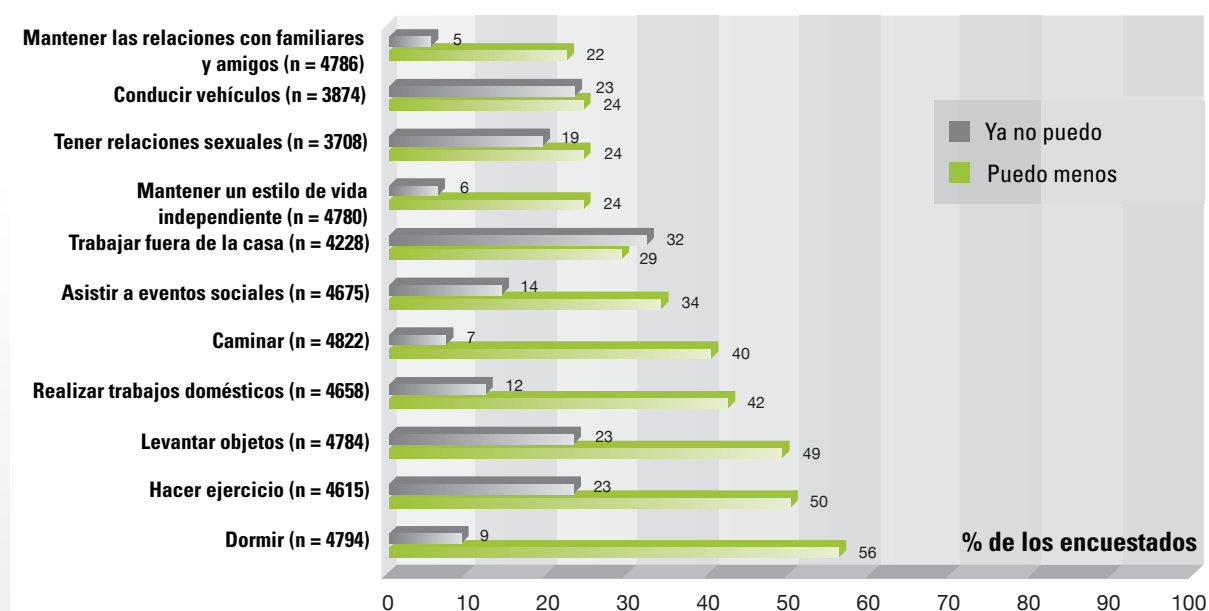


Figura 1: Impacto del dolor crónico sobre las actividades cotidianas. La gráfica muestra el porcentaje de participantes de la encuesta paneuropea que dijo haber visto disminuir o desaparecer su capacidad de llevar a cabo las actividades que les leyeron los entrevistadores (Breivik et al. 2006).

2. Farmacología de tapentadol

Un tratamiento inadecuado del dolor no solo tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente individual, sino que también tiene implicaciones para la economía o la sociedad. Así como el costo relacionado con la pérdida de productividad debida al ausentismo laboral y la menor efectividad en el trabajo, también está el costo en pérdida de destrezas si la gente se ve forzada a reducir sus horarios o a dejar de laborar. Uno de cada cuatro pacientes entrevistados dijo que su dolor tenía impacto sobre su situación laboral. La media del tiempo de trabajo perdido a causa del dolor en personas empleadas fue de 7.8 días durante los últimos seis meses. En total 19% de los pacientes de la encuesta había perdido su trabajo a causa de su dolor, 16% había cambiado de responsabilidades laborales y 13% había cambiado de trabajo debido al dolor. Se necesitan nuevos analgésicos que tengan eficacia en varias vías y un buen perfil de tolerabilidad tanto en dolor agudo como en dolor crónico, ya que este último representa un serio problema de salud en Europa.

Tapentadol, un novedoso analgésico de acción central, puede ofrecer una nueva y favorable alternativa de tratamiento. Combina dos mecanismos diferentes de acción en una molécula: agonismo del receptor μ de opioides e inhibición de la recaptación de noradrenalina. Los datos preclínicos indican que los dos mecanismos contribuyen a sus efectos analgésicos. Ha demostrado eficacia analgésica en múltiples modelos de dolor. Como tiene un mejor perfil de tolerabilidad comparado con otros opioides potentes tapentadol puede desempeñar un papel importante en el manejo del dolor, sobre todo del dolor crónico severo.

La formulación de tapentadol en tableta de liberación inmediata (LI) ha sido desarrollada para el alivio de dolor agudo severo, el cual puede ser adecuadamente manejado solo con analgésicos opioides y formulación de tapentadol en tableta de liberación prolongada (LP) para el manejo del dolor crónico severo, el cual solo puede ser manejado adecuadamente con analgésicos opioides.

El novedoso mecanismo de acción de tapentadol, que combina actividad opioide y no-opioide, puede ofrecer ventajas sobre otros analgésicos del mercado y satisfacer la demanda de un analgésico fuerte con un mejor perfil de tolerabilidad. Además, el tapentadol ha mostrado eficacia en modelos de dolor tanto nociceptivo como neuropático.

Esto es importante porque ciertos tipos de dolor pueden tener un componente neuropático además de un componente nociceptivo.

Tapentadol tiene el potencial de ser un elemento clave para responder a la pregunta fundamental del paciente: “¿Cómo enfrento mi dolor?” (IASP 2009, Breivik H et al. 2006, Hartrik C 2009).

Tapentadol es un novedoso analgésico de acción central que combina dos mecanismos de acción en una misma molécula: agonismo del receptor μ de opioides (MOR, por sus siglas en inglés) e inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI, por sus siglas en inglés). A causa de su singular perfil farmacológico, el cual lo diferencia claramente de todos los demás analgésicos de acción central, tapentadol representa una nueva clase farmacológica de medicamentos, conocida como MOR-NRI. (Kress HG, 2010).

Los dos mecanismos, MOR y NRI, contribuyen a los efectos analgésicos de tapentadol de forma complementaria: El agonismo del MOR es altamente efectivo contra el dolor nociceptivo en tanto que la NRI es apropiada para el tratamiento del dolor crónico, sobre todo neuropático. Además, debido a una sinergia potencial entre los componentes μ y NA (noradrenalina), tapentadol no solo ofrece fuerte eficacia analgésica en varias vías, sino también ejerce un efecto ahorrador de opioides. La reducción de la contribución del componente μ -opioide a efectos analgésicos de tapentadol se traduce en una menor incidencia de efectos secundarios relacionados con los opioides. El mismo principio también aplica al componente NA de tapentadol.

Tapentadol es un estereoisómero puro que actúa directamente sin necesidad de activación metabólica. No hay metabolitos relevantes para la actividad analgésica de tapentadol.

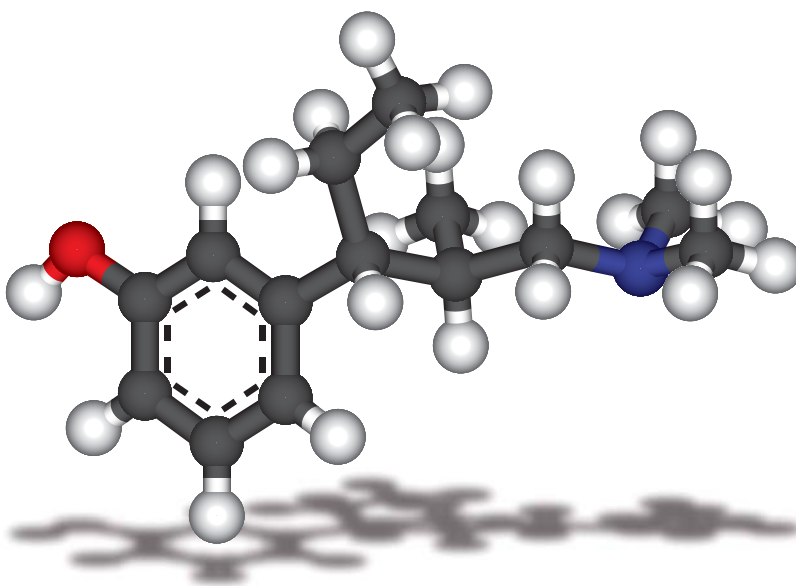


Figura 2: Clorhidrato de (–)-(1R,2R)-3-(3-Dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol – Clorhidrato de tapentadol

Se ha desarrollado una formulación de tapentadol en tableta de liberación inmediata (LI) para el alivio de dolor agudo y una formulación de tapentadol en tableta de liberación prolongada (LP) para el alivio de dolor crónico.

Tapentadol ha sido desarrollado globalmente por Grünenthal GmbH en cooperación con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research y Development L.L.C.

2.1 Mecanismo de acción

La eficacia analgésica de tapentadol se debe al agonismo del receptor μ de opioides (MOR) y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) con valores K_i de 0.1 μM en un ensayo de unión al MOR en ratas y de 0.5 μM en un ensayo de recaptación sinaptosómica de la NA. La afinidad de tapentadol por el receptor μ de opioides de la rata fue 10 veces más alta que para los sitios receptores de opioides δ y κ . Aunque tiene una afinidad 50 veces menor que la morfina por el receptor μ de opioides de la rata, es solo 2-3 veces menos potente en la producción de analgesia en modelos animales, lo cual concuerda con sus dos mecanismos de acción.

La afinidad por el receptor μ de opioides y el mecanismo de acción agonístico quedaron demostrados en pruebas funcionales que evidenciaron actividad agonística plena. El sitio diana no opioide de la actividad de tapentadol es el transportador de recaptación de noradrenalina. Tapentadol inhibió la recaptación de la noradrenalina en el intervalo sub- μ -molar. Los estudios de microdiálisis *in vivo* en ratas han demostrado que tapentadol, en contraposición con morfina, aumenta selectivamente los niveles extracelulares de noradrenalina, lo cual se entiende como relevante para la analgesia. No hubo indicios de una contribución de un mecanismo serotoninérgico de tapentadol en modelos preclínicos de dolor agudo y neuropático, en concordancia con los resultados de estudios de microdiálisis que mostraron apenas efectos menores de tapentadol sobre los niveles extracelulares de serotonina. Los ensayos funcionales revelaron débil actividad antagonista en los receptores muscarínicos humanos. Tapentadol ejerce sus efectos analgésicos directamente sin un metabolito farmacológicamente activo. (Bahrenberg et al. 2007, Christoph et al. 2009 a, Kögel et al. 2007, Schröder et al. 2009 a, Tzschentke et al. 2006 a, Tzschentke et al. 2006 b, Tzschentke et al. 2007 a)

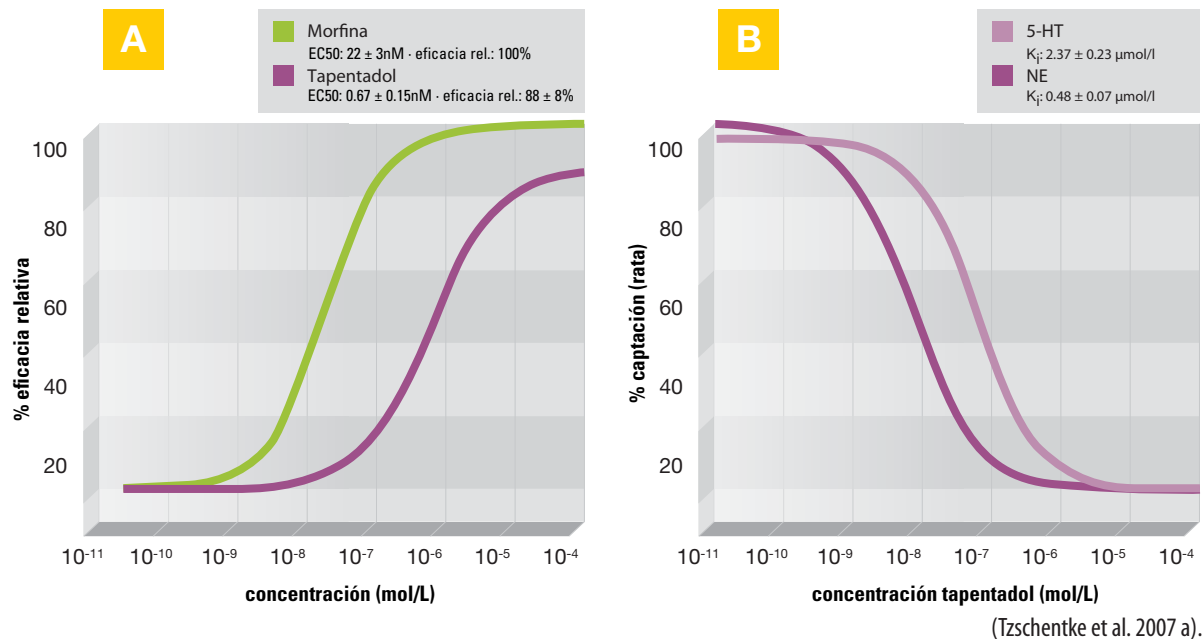


Figura 3a: Comparación de la unión de tapentadol y morfina al receptor μ de opioides humano

Figura 3b: Comparación de la inhibición de la recaptación sinaptosómica NA y 5-HT por tapentadol

2.2 Farmacocinética en animales

En ratones, ratas y perros, tapentadol se absorbió rápidamente después de la administración oral con $t_{m\acute{a}x}$ de 0.5-1 h. La biodisponibilidad absoluta fue inferior al 10%. Tanto en ratas como en perros el promedio de la vida media en el plasma fue corto después de la administración i.v., pero fue claramente más largo (>2 h y 3.7h respectivamente) después de la administración oral. Después de la administración i.v. la depuración en ratas fue de 228 mL/min/kg, en perros 145 mL/min/kg y el volumen de distribución fue de 10.4 L/kg y 10.9 L/kg. La unión a las proteínas fue baja en todas las especies animales examinadas y fluctuó de 11% en conejos a 19% en ratas, lo cual fue comparable con el 19% encontrado en seres humanos.

En ratas macho la fracción de tapentadol marcado con $[^{14}C]$ administrado por vía oral recuperado en la orina fue de 69%, en heces 26%, dando cuenta en esencia de la eliminación completa al cabo de las 48 h. En ratas hembras aproximadamente 94% de la radioactividad se excretó por la orina y 5% por las heces. La elevada proporción de la dosis recuperada en la orina implica una absorción de hasta 94% de tapentadol.

La principal vía metabólica para la eliminación de tapentadol en animales es el metabolismo de fase II, que es la misma para los seres humanos. Se encontró glucuronidación en ratones, ratas, perros y seres humanos y la sulfatación se produjo en menor grado solo en perros y seres humanos.

Se encontró una distribución tisular rápida y extensa en ratas, con una cinética paralela a las condiciones del plasma. (Tzschentke, 2006 a)

Compuesto	Valor de Ki (μM)			
	MOR	KOR	DOR	NOP
Tapentadol	0.1	0.9	1.0	>100
Morfina	0.002	0.17	0.08	>100

MOR: receptor μ de opioides. KOR: receptor kappa de opioides. DOR: receptor delta de opioides. NOP: receptor de ORL1- o nociceptivo.

Tabla 1a: Comparación de la afinidad de tapentadol y morfina en varios subtipos de receptores de opioides, valorada mediante ensayos de unión al receptor usando membranas de cerebro de rata (MOR, KOR, DOR) o receptores humanos recombinados (NOP).

Neurotransmisor	Valor de Ki (μM)	
	Tapentadol	Desipramina
Noradrenalina	0.5	0.001
5-HT	2.4	1.4
Dopamina	NE	ND
Acetilcolina	39	ND

NE: no efecto (5% de inhibición en 1 μM); ND: no se determinó

Tabla 1b: Comparación de tapentadol y desipramina con respecto a inhibición de la recaptación del neurotransmisor, valorada en sinaptosomas de cerebro de rata.

2.3 Estudios preclínicos

En los estudios preclínicos de farmacología era importante probar que los dos mecanismos de acción de tapentadol conducían a un amplio espectro de eficacia analgésica, idealmente acompañado de un buen perfil de seguridad.

Los estudios fueron diseñados para mostrar que los dos mecanismos de acción, el agonismo del receptor μ de opioides (MOR) y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI) contribuyen a la eficacia de esta molécula.

2.3.1 Actividad analgésica en varios modelos de dolor

El amplio espectro de actividad analgésica ha sido comprobado en varios modelos de dolor en ratones, ratas, conejos y perros. Los estudios se llevaron a cabo con administración intravenosa, intraperitoneal, intracerebroventricular, intratecal y oral. Se usaron comparadores cuando se consideró apropiado. Como se esperaba que tapentadol tuviera actividad analgésica en las dos grandes categorías de dolor, nociceptivo y neuropático, se llevó a cabo una amplia gama de estudios. Se incluyeron los siguientes modelos:

Dolor nociceptivo agudo	Prueba de "tail flick" (latencia de retirada de cola) Placa caliente. Estimulación de la pulpa dental. Modelo de retorcimiento inducido por fenilquinona.
Dolor inflamatorio agudo y persistente	Modelo de levadura. Modelo de formol.
Dolor visceral	Distensión colorrectal. Dolor visceral inducido por aceite de mostaza.
Dolor mononeuropático crónico	Lesión constrictiva crónica. Ligadura de raíz nerviosa medular.
Dolor polineuropático crónico	Modelo de vincristina. Modelo de estreptozotocina.

Tapentadol indujo analgesia efectiva en todos los modelos, lo cual indicó que es un analgésico con actividad contra dolor agudo y crónico de diversas etiologías.

Adicionalmente, tapentadol fue apenas 2-3 veces menos potente que la morfina después de la administración sistémica. Como su afinidad por el MOR comparada con la morfina es mucho más baja, esta es una fuerte evidencia de que la propiedad de inhibición de la recaptación de NA interactúa con la propiedad agonista del MOR de tapentadol y presta una contribución sustancial a su efecto analgésico.

Tapentadol fue eficaz y más potente que la gabapentina cuando se valoró en modelos de dolor mononeuropático y dolor polineuropático en roedores.

La contribución de los mecanismos opioidérgico y monoaminérgico a la actividad de tapentadol fueron investigados en modelos de dolor nociceptivo y neuropático en ratas. La eficacia antinociceptiva se infirió de las latencias de retirada de la cola en respuesta a un haz de calor radiante (48°C) en animales no previamente estimulados. La eficacia antialodínica se infirió de umbrales de retirada de la pata ipsilateral hacia un filamento electrónico de von Frey en un modelo de ligadura de raíz nerviosa medular de dolor mononeuropático. Las curvas de dosis-respuesta de tapentadol (intravenoso) se determinaron en combinación con vehículo o una dosis fija (administrada por vía intraperitoneal) del antagonista del MOR naloxona (1 mg/kg), el antagonista del receptor noradrenérgico yohimbina (2.15 mg/kg) y el antagonista del receptor de serotonina (5-HT₂) ritanserina (0.316 mg/kg). Tapentadol mostró claros efectos antinociceptivo y antialodínico con una mediana de los valores de dosis efectiva (ED₅₀) de 3.3 y 1.9 mg/kg, respectivamente. Se observó una contribución diferencial relativa de los 2 mecanismos de acción de tapentadol para las 2 indicaciones de dolor. Aunque el valor ED₅₀ antinociceptivo de tapentadol fue desplazado 6.4 veces por la naloxona (ED₅₀, 21.2 mg/kg), solamente hubo un desplazamiento de 1.7 veces por la yohimbina (ED₅₀, 5.6 mg/kg); el valor ED₅₀ antialodínica fue desplazado 4.7 veces por la yohimbina (ED₅₀, 8.9 mg/kg), en tanto que hubo apenas un desplazamiento de 2.7 veces por la naloxona (ED₅₀, 5.2 mg/kg). La ritanserina, examinada a una dosis que anulaba los efectos del inhibidor de la recaptación de 5-HT citalopram y del inhibidor de recaptación de 5 HT y NA venlafaxina, no desplazó los valores antinociceptivo o antialodínico ED₅₀ de tapentadol.

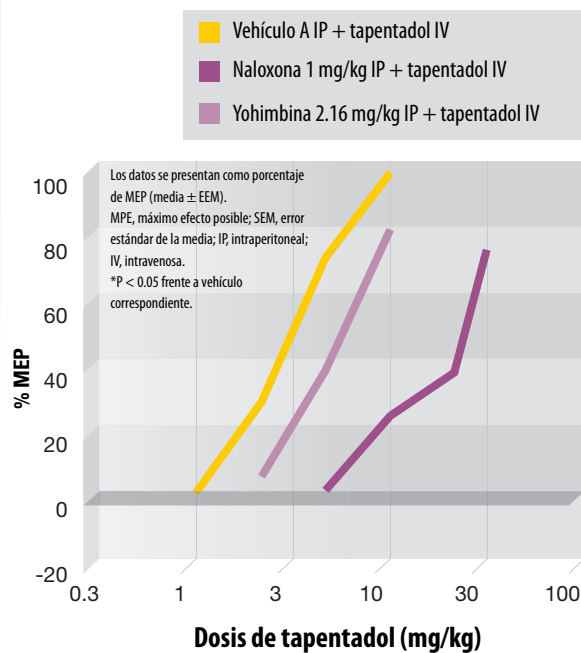


Figura 4: Naloxona y yohimbina indujeron diferentes grados de desplazamiento hacia la derecha en la curva dosis-respuesta antinociceptiva de tapentadol en la prueba de "Tail-flick" o retirada de cola en ratas.

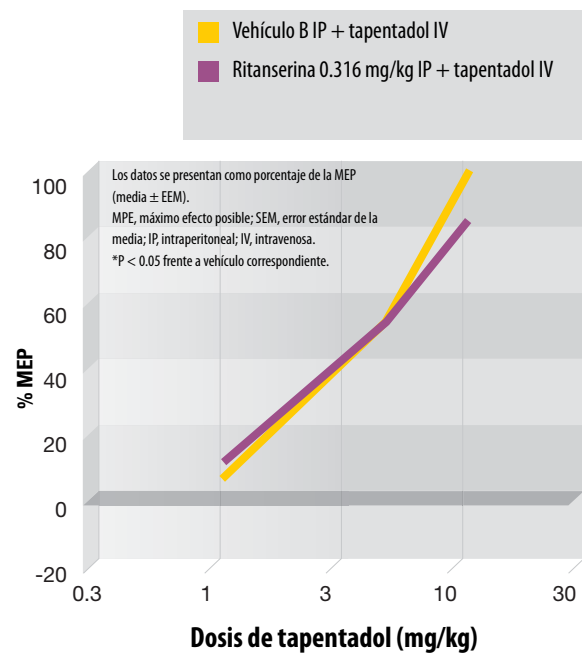


Figura 5: Ritanserina no cambia la curva dosis-respuesta antinociceptiva de tapentadol en la prueba de "tail flick" o retirada de cola en ratas

A partir de esos resultados se puede concluir que la activación tanto del MOR como de los receptores noradrenérgicos contribuye a los efectos analgésicos de tapentadol. Sin embargo, la contribución relativa es dependiente de la indicación particular del dolor, por cuanto el agonismo del MOR induce de forma predominante efectos antinociceptivos, en tanto que la inhibición de la recaptación de NA induce de forma predominante los efectos antialodínicos de tapentadol (Schröder et al. 2009 b)

Además, datos obtenidos del modelo de dolor neuropático de la ligadura de raíz nerviosa medular sugieren que una parte importante de la actividad analgésica en estados de dolor crónico es el resultado de la inhibición de la recaptación de NA de tapentadol.

La inhibición selectiva de hiperalgesia térmica relacionada con la enfermedad por parte de tapentadol fue investigada en un modelo de ratones con diabetes inducida por estreptozotocina en comparación con morfina. Tapentadol muestra una antihiperalgesia potente y selectiva en dosis que no muestran eficacia antinociceptiva en estados de dolor agudo, como nocicepción al calor en ratones no diabéticos de control. La potencia anti-hiperalgésica de tapentadol en la polineuropatía diabética fue significativamente más alta que la de morfina. La inhibición

selectiva de hiperalgesia relacionada con la enfermedad por parte de tapentadol puede sugerir una ventaja en el manejo del dolor neuropático crónico en comparación con opioides clásicos, como morfina.

Debido a su efecto analgésico consistente en varios modelos animales preclínicos se puede concluir que tapentadol combina dos mecanismos de acción en una misma molécula y confiere gran eficacia por varias vías. (Christoph et al. 2007, Christoph et al. 2009 b, Schiene et al. 2007, Tzschentke et al. 2006, Tzschentke et al. 2007 a, Tzschentke et al. 2007 b)

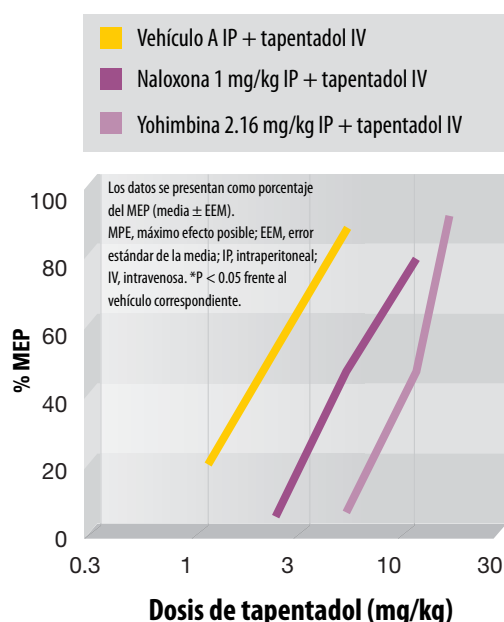


Figura 6: Naloxona y yohimbina indujeron un desplazamiento hacia la derecha en la curva dosis-respuesta antialodínica de tapentadol en ratas con ligadura de raíces medulares.

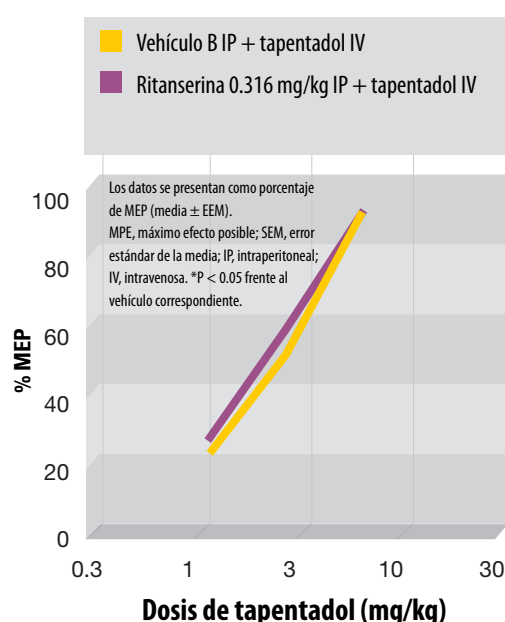


Figura 7: Ritanserina no cambia la curva dosis-respuesta antialodínica de tapentadol en ratas con ligadura de raíces medulares.

Modelo de dolor	Valor ED ₅₀ (mg/kg)		
	Vía de aplicación	Tapentadol	Morfina
"Tail-Flick" o Retirada de cola (ratón)	i.v.	4.2	1.4
	p.o.	53.4	18.9
	i.c.v.	65.0	0.4
"Tail-flick" o retirada de cola (rata)	i.v.	2.2	1.1
	i.p.	10.0	5.8
	p.o.	121	55.7
"Tail-flick" o retirada de cola (perro)	i.v.	4.3	0.7
Placa caliente 48° C (ratón)	i.v.	3.3	1.3
Placa caliente 58° C (ratón)	i.p.	27.7	8.5
Retorcimiento inducido por fenilquinona (ratón)	i.v.	0.7	0.4
	p.o.	31.3	4.7
	i.c.v.	18.4	0.08
Estimulación de la pulpa dental (conejo)	i.v.	3.1	2.3
Formol (fase II) (rata)	i.p.	3.8	0.8
Modelo de levadura (rata)	i.v.	2.0	0.9
	i.p.	10.1	5.6
	i.t.	56.8	1.9
Dolor visceral inducido por distensión colorrectal (rata)	i.v.	5.5	3.5
Dolor visceral inducido por aceite de mostaza (rata)	i.v.	1.5	1.0
Neuropatía por lesión de nervio espinal (rata)	i.p.	8.3	2.9
Neuropatía por lesión constrictiva crónica (rata)	i.p.	13.0	13.8
Polineuropatía por vincristina (rata)	i.p.	5.1	3.4
Polineuropatía diabética (rata)	i.p.	8.9	3.0

* Dosis en µg/animal.¹ Todas las dosis de los medicamentos para las pruebas preclínicas y clínicas son de la sal clorhidrato.

Tabla 3: Resumen de la actividad analgésica de tapentadol y morfina en varios modelos animales de dolor agudo y crónico (Tzschentke et al. 2006 a)

2.3.2 Desarrollo de tolerancia

El desarrollo de tolerancia a los efectos analgésicos de tapentadol en comparación con morfina fue investigado en dos modelos diferentes de dolor en ratas. En ambos, la prueba de dolor nociceptivo agudo con retirada de cola y el modelo de dolor neuropático crónico con lesión constrictiva crónica (CCI, por su sigla en inglés), se usaron tapentadol y morfina en dosis equiefectivas. El desarrollo de tolerancia resultó considerablemente demorado con tapentadol en los dos modelos. La tolerancia a morfina se desarrolló por lo menos dos veces más rápido, mostrando tolerancia completa en el día 10, en comparación con tapentadol en el modelo CCI, en el cual la tolerancia completa se presentó en el día 23. Además, las pruebas de dependencia física favorecieron a tapentadol. En dos modelos diferentes en ratones y ratas tapentadol indujo menos dependencia física que morfina. (De Vry et al. 2006, Tzschentke et al. 2006 a; Tzschentke et al. 2007 a)

2.3.3 Estudios de seguridad

Se han realizado estudios preclínicos de seguridad relevantes con respecto al sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el sistema respiratorio, el sistema gastrointestinal y el sistema renal. En general, tapentadol parece tener un mejor perfil de efectos secundarios, en particular en lo que respecta a efectos secundarios gastrointestinales, en comparación con morfina.

Dosis altas de tapentadol indujeron signos clínicos reversibles, dependientes de la dosis y predominantemente relacionados con el sistema nervioso central. Incluyeron sensación de temor, sedación o comportamiento excitado, deterioro de la función respiratoria, rara vez convulsiones y salivación y vómito. Estos hallazgos del sistema nervioso central son bien conocidos con sustancias con actividad MOR y están relacionados con las propiedades farmacodinámicas. (Tzschentke et al. 2006 a)

2.4 Toxicología

Los estudios de toxicidad aguda se llevaron a cabo en ratas y ratones y los signos clínicos de toxicidad incluyeron hiperexcitabilidad, actividad respiratoria irregular y convulsiones. Los valores de LD₅₀ después de la administración oral variaron de 350 mg/kg en ratones a >1000 mg/kg en ratas. Después de la administración i.v. los niveles de LD₅₀ fueron de 45 mg/kg en las dos especies.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y perros, con duración de hasta 52 semanas, los signos clínicos relacionados con el tratamiento se caracterizaron por trastornos del comportamiento relacionados con el sistema nervioso central (SNC). Se observaron episodios únicos de convulsiones o vómito solamente en perros.

Tapentadol no mostró potencial mutagénico de relevancia para uso humano y no fue carcinogénico en estudios de 2 años en roedores. Tapentadol no reveló propiedades teratogénicas en ratas y conejos. La fertilidad masculina y femenina no se afectó. (Tzschentke et al. 2006 a, datos en archivo)

2.5 Farmacología humana

Hasta la fecha se han realizado y concluido más de 40 estudios diferentes de Fase I con dosis única y dosis múltiples de las formulaciones de tapentadol de liberación inmediata (LI) y de liberación prolongada (LP) para valorar la farmacodinamia y la farmacocinética de tapentadol en los seres humanos. Todos los estudios se llevaron a cabo en condiciones estandarizadas.

2.5.1 Farmacodinamia

La valoración de los efectos farmacodinámicos de tapentadol en estudios de Fase I incluyeron: efecto sobre el diámetro de las pupilas, hormonas sexuales, tiempo de tránsito orocecal, potencial de abuso y parámetros del electrocardiograma (EKG).

El diámetro inicial de las pupilas, un biomarcador de la actividad agonista del receptor μ de opioides (Fliegert et al. 2005), cambió de forma dependiente de la dosis y mostró un comienzo rápido de la miosis, que reflejó el curso temporal de la farmacocinética de tapentadol, tanto después de administración intravenosa (34 mg) como oral de tapentadol LI (64-175 mg) en varios estudios clínicos de Fase I.

Además, también se observaron cambios similares en los parámetros de la pupilometría en hombres japoneses después de la administración de 100 mg y 200 mg de tapentadol LP (HP5503/47).

En un modelo experimental de dolor en sujetos sanos de sexo masculino, se estudió la eficacia analgésica de dosis únicas orales de tapentadol de liberación inmediata (LI) 50, 75 y 100 mg en veinticuatro sujetos elegibles de sexo masculino. La eficacia analgésica de tapentadol LI se evaluó principalmente en comparación con placebo, utilizando el método cuantitativo objetivo

de algiesimetría con láser. Se usó un láser de CO₂ para inducir un estímulo nociceptivo supra-umbral y determinar los potenciales evocados somatosensoriales con láser (LSEPs) resultantes del electroencefalograma Vertex (EEG). Los dos principales componentes del potencial evocado se evaluaron por sus amplitudes totales pico a pico y por sus componentes separados. Los estímulos de láser se aplicaron a la piel irradiada con UVB e irritada con capsaicina con desarrollo de hiperalgesia.

Tapentadol LI, en todos los niveles de dosis, fue estadísticamente diferente, en grado significativo, del placebo, en la inducción de la reducción de la amplitud total analgésica y anti-hiperalgésica de los LSEP o en la reducción del 'Dolor Post Láser'. Se observó una tendencia lineal entre los grupos de dosis y fue estadísticamente significativa. El perfil de seguridad de tapentadol LI concordó con el observado en otros estudios en sujetos sanos. (Hoeben E et al. 2009)

Después de dosis múltiples de tapentadol LI en tabletas (75 mg a 150 mg), las concentraciones séricas de testosterona se redujeron de forma aparentemente relacionada con la dosis, pero en la mayoría de los casos los valores de testosterona permanecieron dentro de los límites normales (HP5503/13). Los cambios en niveles séricos de testosterona son conocidos con los opioides (Bennett 2003, Daniell 2008) pero no se considera que tengan relevancia clínica para tapentadol. Esto está respaldado por los resultados de un estudio de Fase II de 4 semanas de duración con dosis ascendentes de tapentadol LP de hasta 200 mg dos veces al día, que demostraron que tapentadol no causó cambios clínicamente importantes en los niveles de testosterona, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante. (Datos en archivo)

Se usó una prueba de respiración de lactulosa para evaluar el efecto de tapentadol LI sobre el tiempo de tránsito orocecal en relación con morfina y placebo (HP5503/09). Tapentadol LI (43 mg y 86 mg), al igual que morfina LI 30 mg, prolongó el tiempo de tránsito orocecal. El efecto sobre el tiempo de tránsito orocecal después del tratamiento con tapentadol LI 43 mg fue menos pronunciado que el de morfina LI 30 mg o el de tapentadol LI 86 mg (HP5503/09).

Se llevó a cabo un minucioso estudio del intervalo QT con tapentadol LI (HP5503/25). No se demostró ningún efecto sobre el intervalo QT después de administrar dosis múltiples terapéuticas (100 mg) y supraterapéuticas (150 mg) de tapentadol LI. Asimismo, tapentadol no tuvo efecto relevante sobre otros parámetros del EKG (frecuencia cardíaca, intervalo PR, duración del QRS, morfología de la onda T o la onda U). La sensibilidad del estudio fue validada por la prolongación esperada del QTc observada después del tratamiento con moxifloxacina. (Oh et al. 2009 a)

2.5.2 Farmacocinética

Se han realizado numerosos estudios de farmacocinética para caracterizar las formulaciones de tapentadol de liberación inmediata (LI) y liberación prolongada (LP). Los parámetros farmacocinéticos de tapentadol en sujetos sanos fueron evaluados posterior a la administración IV y oral. El equilibrio de masa de un marcador radioactivo y la información sobre el metabolismo de tapentadol se valoraron después de la administración de una sola dosis, dosis oral de ^{14}C (HP5503/05). (Terlinden et al. 2006)

En las tablas 4, 5 y 6 aparece un resumen de los parámetros farmacocinéticos en estudios cruzados de tapentadol LI y LP (Datos en archivo)

Parámetro	N	Media \pm DE
$t_{\text{máx}}$, h	631	1.25 (0.50 – 6.27)*
$C_{\text{máx}}$, ng/mL	631	90.1 \pm 36.2
ABC_{inf} , ng.h/mL	576	417 \pm 143
$t_{1/2}$, h	576	4.3 \pm 0.8
CLR, mL/min	78	99.0 \pm 37.3

* mediana $t_{\text{máx}}$ (intervalo)

Tabla 4: Media de los parámetros farmacocinéticos después de una dosis única de tapentadol LI, dosis normalizada a 100 mg de tapentadol (Conjunto de datos para la comparación de estudios cruzados, datos en archivo)

Se han observado aumentos proporcionales a la dosis en los valores de $C_{\text{máx}}$ y ABC (área bajo la curva) después de la administración de tapentadol tabletas de LI a lo largo del intervalo de la dosis terapéutica. En concordancia con la farmacocinética lineal, después de las dosis múltiples la $C_{\text{máx,ss}}$ estuvo cerca del valor teórico esperado.

Parámetro	N	Media ± DE
ABC _{última} ng.h/mL	294	789 ± 219
ABC _{inf} ng.h/mL	292	805 ± 220
t _{1/2} h	292	5.9 ± 2.0
CLF, mL/min	292	4449 ± 1199

Tabla 5: Media de los parámetros farmacocinéticos después de una dosis única de tapentadol LP, dosis normalizada a 200 mg de tapentadol (Conjunto de datos para la comparación de estudios cruzados, datos en archivo)

La exposición a tapentadol aumentó de forma proporcional a la dosis después de una única administración oral de tapentadol LP 50 mg, 100 mg, 200 mg y 250 mg para los parámetros del ABC. La $C_{máx}$ para la formulación de tapentadol LP aumentó con la dosis, pero no satisfizo los criterios de proporcionalidad de la dosis. Sin embargo, la exploración gráfica de los datos sugirió una linealidad aproximada entre la $C_{máx}$ y el intervalo de la dosis entre tapentadol LP 50 mg y 250 mg (HP5503/27, datos en archivo) Por consiguiente, los valores de $C_{máx}$ y $t_{máx}$ se muestran por separado para cada potencia de dosis.

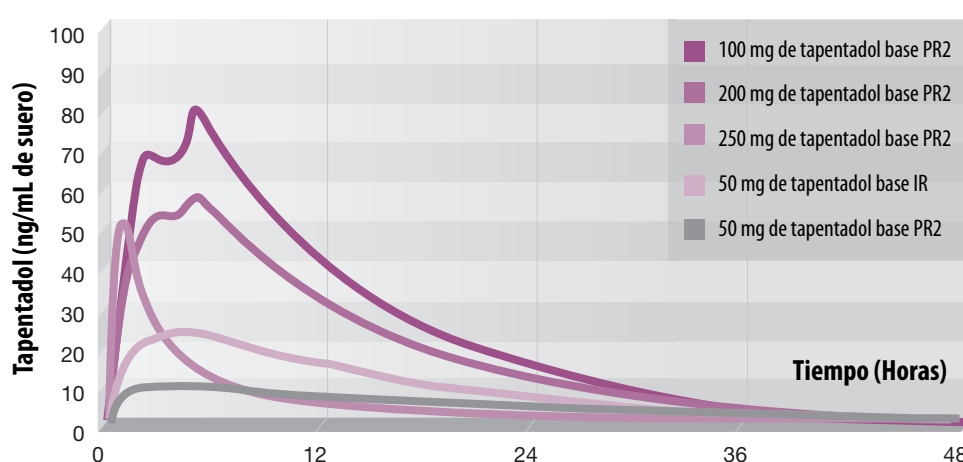


Figura 8: Perfiles de la media de la concentración sérica-tiempo de tapentadol base después de la administración de una dosis única de tapentadol base LI 50 mg y tapentadol base PR2 50, 100, 200 y 250 mg (Estudio R331333-PAI-1021; HP5503/27: Conjunto de análisis de farmacocinética).

	Unidad	N		Valor
tapentadol LP 50 mg				
$t_{\text{máx}}$	H	59	Mediana (intervalo)	3.00 (0.50 – 12.00)
$C_{\text{máx}}$	ng/mL	59	Media \pm DE	10.2 \pm 2.42
tapentadol LP 100 mg				
$t_{\text{máx}}$	H	59	Mediana (intervalo)	3.00 (1.00 – 12.00)
$C_{\text{máx}}$	ng/mL	59	Media \pm DE	26.9 \pm 8.01
tapentadol LP 150 mg				
$t_{\text{máx}}$	H	24	Mediana (intervalo)	6.00 (1.00 – 12.00)
$C_{\text{máx}}$	ng/mL	4 Media \pm DE	36.7 \pm 11.7	
tapentadol LP 200 mg				
$t_{\text{máx}}$	H	59	Mediana (intervalo)	4.00 (1.00 – 9.00)
$C_{\text{máx}}$	ng/mL	59	Media \pm DE	61.3 \pm 17.9
tapentadol LP 250 mg				
$t_{\text{máx}}$	H	93	Mediana (intervalo)	5.00 (1.00 -12.00)
$C_{\text{máx}}$	ng/mL	93	Media \pm DE	81.1 \pm 26.5

Tabla6: Valores de $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ para diferentes potencias de tapentadol de liberación prolongada (LP)

Después de múltiples administraciones orales, las concentraciones séricas de tapentadol en estado de equilibrio se alcanzaron en la mayoría de los sujetos al segundo día de la dosificación con las formulaciones LI o LP. Luego de dosis múltiples de tapentadol LI cada 6 horas, la tasa de acumulación de tapentadol varió de 1.4 a 1.7 y fue predecible a partir de la farmacocinética de la dosis única. No hubo evidencia de desviaciones relevantes de la farmacocinética independiente del tiempo con tapentadol después de dosis múltiples.

2.5.2.1 Absorción

Tapentadol se absorbe rápida y completamente después de la administración oral. La media de la biodisponibilidad absoluta después de la administración de una dosis única (en ayunas) de tapentadol LI y LP es de aproximadamente 32% debido a extenso metabolismo de primer

paso. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se suelen observar alrededor de 1.25 horas después de la administración de las tabletas de LI y entre 3 y 6 horas después de la administración de las tabletas de LP. Se han observado aumentos proporcionales a la dosis en los valores de $C_{\text{máx}}$ y ABC de tapentadol después de la administración de tabletas de LI a lo largo del intervalo de la dosis terapéutica oral. Se han observado aumentos proporcionales a la dosis del ABC, el parámetro de exposición de mayor relevancia para las formulaciones de liberación prolongada, después de la administración de las tabletas de LP a lo largo del intervalo de la dosis terapéutica.

El ABC y la $C_{\text{máx}}$ aumentaron en 25% y 16%, respectivamente, cuando las tabletas de LI se administraron después de un desayuno alto en grasas y en calorías. El ABC y la $C_{\text{máx}}$ aumentaron en 8% y 18%, respectivamente, cuando las tabletas de LP se administraron después de un desayuno alto en grasas y en calorías. Tapentadol LI y LP se puede administrar con o sin alimentos. (Kneip et al. 2008, Mangold et al. 2007, Smit et al. 2009 a, Terlinden et al. 2006, Terlinden et al. 2007, Tzschentke et al. 2006a, datos en archivo).

2.5.2.2 Distribución

Tapentadol se distribuye ampliamente en todo el organismo. Luego de la administración intravenosa, el volumen de distribución (V_z) de tapentadol es de 540 ± 98 L (HP5503/04) (Datos en archivo). La unión a las proteínas séricas es baja y llega a aproximadamente el 20% (Kneip et al. 2008). Por tanto, no se espera que tenga lugar un desplazamiento clínicamente relevante de tapentadol por otros agentes unidos de forma primaria a las proteínas y viceversa.

2.5.2.3 Metabolismo y eliminación

En los seres humanos el metabolismo de tapentadol es extenso. Cerca de 97% del compuesto primario es metabolizado.

La principal vía del metabolismo de tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico para formar glucurónidos.

Después de la administración oral, aproximadamente 70% (55% glucurónido y 15% sulfato de tapentadol) de la dosis se excreta por la orina en la forma conjugada. La uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT) es la principal enzima involucrada en la glucuronidación (principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Un total de 3% del medicamento se excreta por la orina en forma intacta. Tapentadol es metabolizado adicionalmente a N-desmetil tapentadol

(13%) por la CYP2C9 y la CYP2C19 y a hidroxi-tapentadol (2%) por la CYP2D6, los cuales son metabolizados aún más por conjugación. Por consiguiente, el metabolismo del medicamento mediado por el sistema del citocromo P450 reviste menos importancia que la conjugación de fase 2. Ninguno de los metabolitos contribuye a la actividad analgésica. El tapentadol y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente (99%) a nivel renal. La vida media terminal es en promedio de 4 horas después de la administración oral. La depuración total es de 1530 ± 177 mL/min. (Kneip et al. 2008, Terlinden et al. 2006, Terlinden et al. 2007)

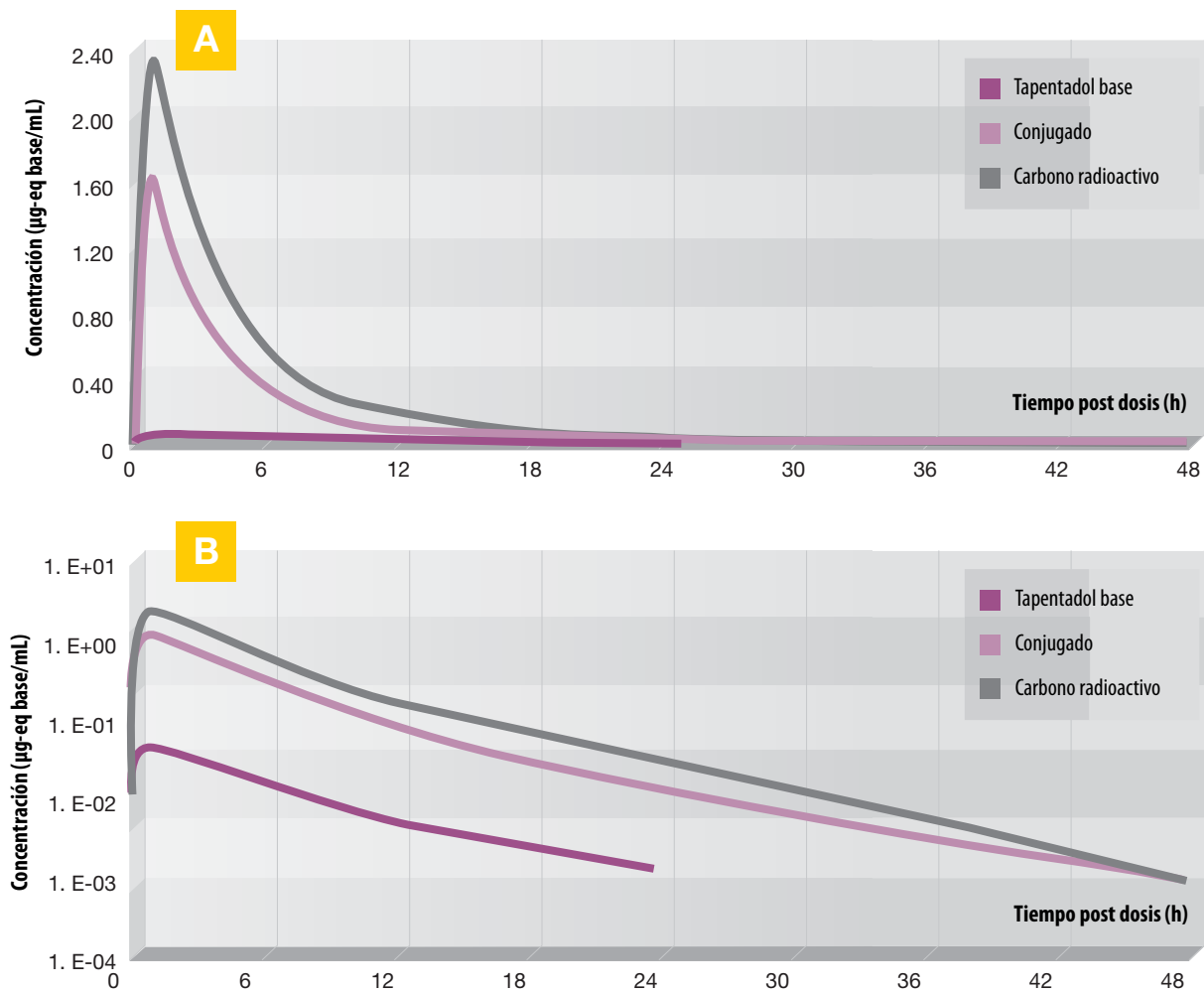


Figura 9: Perfiles promedio de concentración frente a tiempo de los conjugados de tapentadol, tapentadol y carbono radioactivo después de la administración oral de 100 mg de tapentadol HCl radiomarcado con ^{14}C (1,867 MBq de carbono radioactivo) a 4 sujetos sanos de sexo masculino (Terlinden et al. 2006)

Vía	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4	Media	DE
Orina	98.7	98.5	99.0	98.3	98.6	0.3
Heces	1.59	0.664	0.870	1.84	1.24	0.57
CO ₂ espirado	0.039	0.048	< LLOQ	0.020	0.035	0.015
Total	100	99.1	99.8	100	99.9	0.52

DE, desviación estándar. LLOQ, límite inferior de cuantificación.

Tabla 7: Excreción de tapentadol HCl en sujetos sanos: Equilibrio de la excreción para el carbono radioactivo (% de la dosis) (Terlinden et al. 2006)

2.5.2.4 Poblaciones especiales

Se llevaron a cabo tres estudios de Fase I para estudiar la farmacocinética en poblaciones especiales de sujetos: Sujetos de la tercera edad (HP5503/30), sujetos con deterioro de la función hepática (HP 5503/16) y sujetos con deterioro de la función renal (HP 5503/15).

Todos los estudios se hicieron con una dosis única oral de tapentadol LI 80 mg. En sujetos de la tercera edad la media de la exposición (ABC) al tapentadol fue similar a la de los adultos jóvenes, observándose una media de la $C_{\text{máx}}$ 16% más baja en el grupo de sujetos de la tercera edad.

En sujetos que tenían grados variables de función renal, que iban de normal a deterioro severo, el ABC y la $C_{\text{máx}}$ de tapentadol fueron comparables. En contraposición, se observó una exposición creciente (ABC) al tapentadol-O-glucurónido al aumentar el grado de deterioro de la función renal. En los sujetos que tienen deterioro leve, moderado y severo de la función renal, el ABC de tapentadol-O-glucurónido fue 1.5-, 2.5- y 5.5 veces más alto comparado con el observado en función renal normal.

En sujetos con deterioro de la función hepática la administración de tapentadol se tradujo en exposiciones y niveles séricos más altos en comparación con los sujetos con función hepática normal. La proporción de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol para los grupos de deterioro leve y moderado de la función hepática en comparación con los normales fueron: ABC 1.7 y 4.2, $C_{\text{máx}}$ 1.4 y 2.5 y $t_{1/2}$ 1.2 y 1.4, respectivamente. La tasa de formación de tapentadol-O-glucurónido fue más baja en sujetos con aumento del deterioro de la función hepática. (Datos en archivo, www.accessdata.fda.gov)

2.5.2.5 Interacciones farmacocinéticas

Tapentadol es metabolizado principalmente por glucuronidación de fase 2 y solo una pequeña cantidad es metabolizada por vías oxidativas de fase 1. Como la glucuronidación es un sistema de alta capacidad/baja afinidad, es improbable que se presenten interacciones clínicamente relevantes causadas por metabolismo de fase 2. Esto ha sido evidenciado por estudios de farmacocinética clínica de interacciones farmacológicas con medicamentos de prueba como naproxeno y probenecid con aumentos del ABC de tapentadol de 17% y 57%, respectivamente. No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de tapentadol cuando se administró acetaminofén (paracetamol) y ácido acetilsalicílico de manera concomitante.

Los estudios *in vitro* no revelaron ningún potencial de tapentadol ya sea de inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450.

Por ello, es improbable que se presenten interacciones clínicamente relevantes mediadas por el sistema del citocromo P450.

La farmacocinética de tapentadol no resultó afectada cuando se aumentó el pH gástrico o la motilidad gastrointestinal con omeprazol y metoclopramida, respectivamente

3. Uso clínico de tapentadol

Fundamentos

Tapentadol tiene numerosas características favorables en términos de eficacia y seguridad. Combina dos mecanismos de acción en una sola molécula: agonismo del receptor μ de opioides (MOR) e inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI), ambos mecanismos de acción contribuyen a su potencia analgésica. La acción complementaria de los dos componentes de tapentadol también puede proporcionar un efecto ahorrador de opioides, es decir, mantener una gran eficacia analgésica a pesar de una menor afinidad por el MOR y al mismo tiempo una mejor tolerabilidad. Tapentadol es un enantiómero puro. Es metabolizado rápida y casi completamente por glucuronidación sin metabolitos activos. Así pues y debido su poca unión a las proteínas plasmáticas, el riesgo de interacciones farmacocinéticas medicamentosas es bajo. Los resultados de varios estudios preclínicos indican la idoneidad de tapentadol en un amplio espectro de patologías de dolor nociceptivo y neuropático agudo y crónico.

La formulación de tapentadol en tabletas de liberación inmediata (LI) ha sido desarrollada para el alivio del dolor agudo moderado a severo en adultos, el cual puede ser manejado adecuadamente solo con analgésicos opioides y la formulación de tapentadol en tabletas de liberación prolongada (LP) fue desarrollada para el manejo del dolor crónico severo que solo puede ser manejado adecuadamente con analgésicos opioides. Se ha llevado a cabo un extenso programa de estudios clínicos para probar las ventajas de tapentadol en el uso clínico en seres humanos. (Tzschentke et al. 2007 a, Hartrick 2009 a)

3.1 Dolor agudo

Al comienzo del programa de estudios clínicos de Fase II se realizó un ensayo de prueba de concepto en 184 pacientes de sexo masculino que arrojó un primer estimativo del rango de dosis terapéutica de tapentadol (KF5503/01, datos en archivo).

Se administró una infusión i.v. de tapentadol de 8.6 mg a 69 mg en comparación con morfina 10 mg o placebo a los pacientes que se habían sometido a cirugía abdominal. La dosis más baja de tapentadol con la cual se observó evidencia de efecto analgésico fue de 17 mg y la dosis de tapentadol de 69 mg mostró el mayor alivio del dolor. Se han concluido otros once estudios clave, cinco de Fase II y seis de Fase III, para probar la eficacia de la formulación de tapentadol LI en dolor agudo. Estos estudios se han llevado a cabo en dolor postquirúrgico como modelo típico de dolor agudo y en enfermedad articular degenerativa en fase terminal como modelo de contexto ambulatorio que requiere analgesia continua con dosis repetidas durante periodos prolongados. Como la dosificación durante 3 días después de la cirugía de hallux valgus fue favorable con respecto a la práctica clínica, esta duración de tratamiento se usó para el diseño de los estudios de eficacia de Fase III en otros modelos de dolor postquirúrgico. Se han hecho estudios en pacientes sometidos a histerectomía abdominal, reemplazo de cadera y cirugía de hallux valgus. El programa incluyó más de 3600 pacientes tratados con tapentadol LI.

En la tabla 8 se da un panorama de los estudios clínicos clave de Fase II con tapentadol LI.

Número del estudio	Descripción	Tratamiento	Comparador	Conclusión	Referencia
KF5503/04	Eficacia analgésica de una dosis única de tapentadol en dolor postoperatorio dental moderado a severo en 400 pacientes sometidos a extracción del tercer molar.	Dosis orales únicas de tapentadol LI 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, ó 200 mg	Dosis orales únicas de sulfato de morfina 60 mg, ibuprofeno 400 mg o placebo	Las dosis únicas orales de tapentadol 75 mg o más redujeron efectivamente el dolor dental postoperatorio moderado a severo de forma relacionada con la dosis y fueron bien toleradas con respecto a la morfina.	Kleinert et al. 2008, Stegmann et al. 2006
KF5503/05	Eficacia analgésica de dosis única en 517 pacientes con dolor postquirúrgico moderado a severo en el pie luego de cirugía de hallux valgus	Dosis únicas orales de tapentadol LI 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, ó 200 mg	Dosis orales únicas de sulfato de morfina 60 mg, ibuprofeno 400 mg o placebo	Tapentadol mostró la eficacia de un analgésico fuerte con rápido comienzo de la analgesia y mejor perfil de tolerabilidad que la morfina. La analgesia fue dependiente de la dosis en cuanto al efecto máximo y el efecto total.	Engels et al. 2006, Lange et al. 2007, Stegmann et al. 2006, Weber et al. 2006

KF5503/21	Eficacia analgésica de dosis múltiples de tapentadol en 269 pacientes con dolor postquirúrgico moderado a severo en el pie luego de cirugía de hallux valgus	Tapentadol LI 50 ó 100 mg, cada 4–6 h, durante un periodo de 72 h comenzando 1 día después de la cirugía	Oxicodona LI 10 mg, o placebo cada 4–6 h, durante un periodo de 72 h comenzando 1 día después de la cirugía	Tapentadol LI en dosis de 50 y 100 mg fue efectivo en el alivio de dolor postoperatorio agudo luego de la cirugía de hallux valgus. El tapentadol LI 50 mg mostró mejor tolerabilidad gastrointestinal comparado con oxicodona en una dosis que mostró eficacia comparable.	Stegmann et al. 2008
-----------	--	--	---	---	----------------------

Tabla 8: Estudios clínicos clave de Fase II realizados con tapentadol LI

3.1.1 Dolor postquirúrgico

En los estudios de Fase III de cirugía de hallux valgus se han incluido más de 1700 pacientes. Los estudios controlados con placebo se llevaron a cabo con las dosis múltiples de 50 mg a 100 mg de tapentadol LI con intervalos de dosificación 72h en 4h a 6h. Los comparadores activos fueron oxicodona LI 15 mg (KF5503/32) u oxicodona LI 10 mg (KF5503/38) o morfina LI 30 mg (KF5503/37, datos en archivo).

Dolor postoperatorio luego de cirugía de hallux valgus (KF5503/32)

Diseño

Se trató de un estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, en grupos paralelos, multicéntrico con un periodo de extensión voluntario a etiqueta abierta.

Métodos

Seiscientos tres pacientes con dolor moderado a severo luego de cirugía de hallux valgus fueron asignados aleatoriamente a recibir tapentadol LI 50 mg, 75 mg ó 100 mg, oxicodona LI 15 mg o placebo por vía oral cada 4–6 horas durante un periodo de 72 h posterior a la cirugía. El criterio de valoración primario fue la sumatoria de la diferencia de la intensidad del dolor (SPID) en el curso de 48 horas. Los criterios de valoración secundarios del estudio incluyeron SPID a lo largo de las primeras 12, 24 y 72 horas de tratamiento.

Resultados

Todos los grupos de tratamiento con tapentadol LI mostraron reducciones significativas de la intensidad del dolor con base en la variable primaria de eficacia, $SPID_{48^*}$ en comparación con placebo ($p < 0.001$). Los niveles crecientes de alivio del dolor se asociaron con dosis más altas de tapentadol LI, con base en el aumento de los valores medios de $SPID_{48}$ (119.1, 139.1 y 167.2) con tapentadol LI en dosis de 50, 75 y 100 mg, respectivamente. La media del valor de $SPID_{48}$ para la oxicodona LI 15mg (172.4) fue significativamente diferente de placebo (24.5; p nominal < 0.001), lo cual validó la sensibilidad del ensayo.

Se demostraron reducciones de la intensidad del dolor durante el periodo doble ciego del tratamiento, con base en SPID durante 12, 24 y 72 horas. En todos estos periodos, el tratamiento con tapentadol LI mostró un aumento de la eficacia en comparación con placebo ($p < 0.001$) con una tendencia hacia un aumento de la eficacia proporcional al incremento. Estos resultados se presentan en la tabla 9.

	Placebo (n = 120)	Tapentadol LI 50 mg (n = 119)	Tapentadol LI 75 mg (n = 120)	Tapentadol LI 100 mg (n = 118)	Oxicodona HCl LI 15 mg (n = 125)
SPID₁₂					
Media (DE)	4.7 (25.66)	23.2 (25.08)	30.0 (25.46)	35.5 (22.3)	35.6 (25.73)
valor de p frente a placebo	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SPID₂₄					
Media (DE)	5.2 (52.3)	46.6 (53.3)	60.5 (53.94)	73.3 (47.39)	73.3 (52.73)
valor de p frente a placebo	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SPID₄₈					
Media (DE)	24.5 (120.93)	119.1 (125.86)	139.1 (118.93)	167.2 (98.99)	172.3 (110.86)
valor de p frente a placebo	-	<0.001b	<0.001b	<0.001b	<0.001
SPID₇₂					
Media (DE)	55.7 (201.87)	207.9 (207.57)	230.5 (189.36)	271.1 (154.57)	288.43 (170.67)
valor de p frente a placebo	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tabla 9: Resultados de las variables de intensidad y alivio del dolor SPID en 603 pacientes con dolor moderado a severo luego de cirugía de hallux valgus (Daniels et al. 2009 a).b Valores de p basados en ajustes por múltiples comparaciones usando el procedimiento de Hochberg.

Durante el periodo doble ciego del tratamiento se observó una tendencia de incremento de eventos adversos con el aumento de la dosis de tapentadol LI. En comparación con oxicodona, el perfil de eventos adversos sugirió que tapentadol LI tuvo una mejor tolerabilidad gastrointestinal. Los eventos adversos más frecuentes que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes de cualquier grupo fueron los que típicamente se asocian con medicamentos que tienen actividad μ -agonista como náuseas, vómito, estreñimiento, mareo y somnolencia. En la tabla 10 se ofrece un panorama. Un total de 13 pacientes experimentaron eventos adversos que condujeron al abandono del estudio durante el periodo doble ciego del tratamiento y 54% (7 de 13) de los

abandonos se debieron a eventos típicos del tratamiento con agonistas del receptor μ de opioides. Uno tuvo lugar en el grupo de placebo, cuatro en el grupo de tapentadol LI 50 mg, seis en el grupo de tapentadol LI 75 mg, ninguno en el grupo de tapentadol LI 100 mg y dos en el grupo de oxicodona LI 15 mg.

Eventos adversos n (%)	Placebo (n = 120)	Tapentadol LI 50 mg (n = 119)	Tapentadol LI 75 mg (n = 120)	Tapentadol LI 100 mg (n = 118)	Oxicodona HCl LI 15 mg (n = 125)
Náuseas	16 (13)	42 (35)	45 (38)	58 (49)	84 (67)
Vómito	3 (3)	22 (18)	25 (21)	38 (32)	52 (42)
Estreñimiento	1 (1)	8 (7)	1 (1)	12 (10)	19 (15)
Mareo	6 (5)	19 (16)	26 (22)	37 (31)	37 (30)
Somnolencia	1 (1)	14 (12)	16 (13)	25 (21)	13 (10)
Cefalea	8 (7)	14 (12)	13 (11)	14 (12)	17 (14)
Prurito	1 (1)	4 (3)	11 (9)	20 (17)	15 (12)
Prurito generalizado	1 (1)	2 (2)	5 (4)	8 (7)	13 (10)
Hiperhidrosis	1 (1)	0	6 (5)	5 (4)	8 (6)
Pirexia	3 (3)	1 (1)	7 (6)	0	2 (2)

Tabla 10: Eventos adversos en $\geq 5\%$ de 603 pacientes con dolor moderado a severo posterior a cirugía de hallux valgus en cualquier grupo de tratamiento durante el periodo doble ciego del tratamiento (Daniels et al. 2009 a)

Conclusión

- Las dosis múltiples de tapentadol LI (50, 75 y 100 mg) ofrecen alivio significativo del dolor agudo después de cirugía ortopédica en comparación con placebo
- Estos datos respaldan aún más la mejor tolerabilidad de tapentadol LI en una dosis (100 mg) que ofrece eficacia comparable a la oxicodona (15 mg), con respecto a los eventos adversos gastrointestinales que se suelen asociar con los analgésicos opioides. (Daniels et al. 2009 a)

Dolor agudo después de cirugía de hallux valgus (KF 5503/38)

Diseño

Estudio Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, en grupos paralelos, multicéntrico.

Métodos

901 pacientes con dolor moderado a severo después de cirugía ortopédica (cirugía de hallux valgus) recibieron por vía oral tapentadol LI 50 mg ó 75 mg, oxicodona LI 10 mg o placebo cada 4–6 h durante un periodo de 72 h posterior a la cirugía.

El criterio primario de valoración de eficacia fue la SPID durante las primeras 48 h de tratamiento (SPID₄₈). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la SPID durante las primeras 12, 24 y 72 h de tratamiento.

Resultados

Se observaron valores medios de SPID₄₈ más altos en grado estadísticamente significativo con tapentadol LI 50 mg y 75 mg y con oxicodona LI 10 mg que con placebo. La eficacia de tapentadol LI 50 mg y 75 mg fue no inferior a la oxicodona LI 10 mg. Además de los resultados del análisis primario usando SPID₄₈, todos los grupos de tratamiento activo demostraron reducciones estadísticamente significativas de la intensidad del dolor durante 12, 24 y 72 h en comparación con placebo, según lo indicaron los valores de **SPID₁₂**, **SPID₂₄** y **SPID₇₂** (tabla 11). La incidencia de náuseas y/o vómito fue más baja en grado estadísticamente significativo con tapentadol LI 50 mg que con oxicodona LI 10 mg.

	Tapentadol LI 50 mg (n = 275)	Tapentadol LI 75 mg (n = 278)	Oxicodona HCl LI 10 mg (n = 279)
SPID₁₂			
LS media de la diferencia con placebo	12.5	17.5	16.5
IC 95%	6.90 - 18.13	11.88 - 23.09	10.89 - 22.11
valor de p frente a placebo ^a	<0.001	<0.001	<0.001
SPID₂₄			
LS media de la diferencia con placebo	30.9	43.9	39.7
IC 95%	19.66 - 42.05	32.67 - 55.04	28.47 - 50.84
valor de p frente a placebo ^a	<0.001	<0.001	<0.001
SPID₄₈			
LS media de la diferencia con placebo	62.4	84.6	81.5
IC 95%	39.01 - 85.73	61.29 - 107.96	58.13 - 104.79
valor de p frente a placebo ^a	<0.001	<0.001	<0.001
SPID₇₂			
LS media de la diferencia con placebo	89.3	120.0	119.9
IC 95%	52.93 - 125.70	83.64 - 156.43	83.52 - 156.21
valor de p frente a placebo ^a	<0.001	<0.001	<0.001

LI, liberación inmediata; SPID, sumatoria de la diferencia de la intensidad del dolor; LS, mínimos cuadrados; IC, intervalo de confianza.

^a Con base en un modelo de análisis de covarianza con factores de tratamiento y centro, e intensidad inicial del dolor como covariado.

Tabla 11: Diferencias en la sumatoria de intensidad del dolor a las 12, 24, 48 y 72 horas en 901 pacientes con dolor moderado a severo posterior a cirugía de hallux valgus (Daniels et al. 2009 b)

Los Eventos Adversos Surgidos del Tratamiento (TEAS por sus siglas en inglés) más comunes que fueron notificados por $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo se muestran en la tabla 12 e incluyen eventos adversos típicos asociados con los analgésicos que tienen agonismo μ -opioide como náuseas, vómito, estreñimiento, mareo y somnolencia. Entre todos los grupos de tratamiento, menos de 3% de los pacientes experimentaron TAES que se tradujeron en el abandono del estudio; la incidencia fue de 1.1% en el grupo de tapentadol LI 50 mg, 2.9% en el grupo de tapentadol LI 75 mg, 1.8% en el grupo de oxicodona LI 10 mg y 1.4% en el grupo de placebo.

Se realizó otro estudio de tratamiento del dolor postquirúrgico, que incluía un componente de dolor visceral (KF 35, ver la siguiente página).

Eventos adversos n (%)	Placebo (n = 69)	Tapentadol LI 50 mg (n = 275)	Tapentadol LI 75 mg (n = 278)	Oxicodona HCl LI 10 mg (n = 279)
Náuseas	12 (17)	93 (34)	127 (46)	160 (57)
Vómito	0	34 (12)	77 (28)	72 (26)
Mareo	7 (10)	41 (15)	69 (25)	65 (23)
Cefalea	11 (16)	56 (20)	52 (19)	73 (26)
Somnolencia	2 (3)	20 (7)	37 (13)	33 (12)
Prurito	2 (3)	14 (5)	23 (8)	28 (10)
Estreñimiento	1 (1)	22 (8)	15 (5)	31 (11)
Aumento ALT	1 (1)	8 (3)	7 (3)	14 (5)

ALT = Alanina aminotransferasa

Tabla 12: Eventos adversos surgidos del tratamiento que se presentan en $\geq 5\%$ de 901 pacientes con dolor moderado a severo posterior a cirugía de hallux valgus (Daniels et al. 2009 b)

Conclusión

- Tapentadol LI en dosis de 50 mg y 75 mg alivia de forma estadísticamente significativa el dolor agudo moderado a severo posterior a cirugía ortopédica en comparación con placebo.
- Los datos demuestran que tapentadol LI 50mg y 75mg no fue inferior a la oxicodona LI 10mg en el tratamiento del dolor agudo, con base en el criterio primario de valoración de eficacia de SPID₄₈

- La incidencia de náuseas y/o vómito fue numéricamente más baja con tapentadol LI 75mg que con oxicodona LI 10 mg. Tapentadol LI 50 mg se asoció con una incidencia más baja en grado estadísticamente significativo de náuseas y/o vómito que la oxicodona LI 10 mg. (Daniels et al. 2009 b)

Dolor post- histerectomía abdominal (KF5503/35)

Diseño

Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de dosis múltiples en grupos paralelos, controlado con placebo y con comparador activo.

Métodos

854 pacientes con dolor postoperatorio posterior a histerectomía abdominal total fueron asignadas aleatoriamente a recibir tapentadol LI en dosis de 50 mg, 75 mg y 100 mg, morfina LI 20 mg o placebo cada 4 a 6 horas durante un periodo de 72 horas. La variable primaria de eficacia fue la sumatoria de la diferencia de la intensidad del dolor en 24 hs (SPID₂₄). Las variables secundarias incluyeron SPID₄₈.

Resultados

Todos los grupos que recibieron tapentadol LI (50 mg, 75 mg y 100 mg) mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el alivio del dolor en comparación con el grupo de placebo para la variable primaria, la sumatoria de la diferencia de la intensidad del dolor en 24 hs (SPID₂₄). Los análisis secundarios (SPID₄₈) confirmaron el resultado. Tapentadol LI 75 mg en tabletas y morfina LI 20 mg mostraron eficacia numéricamente similar con base en los criterios de valoración primarios (SPID₂₄) y el criterio de valoración secundario clave (SPID₄₈).

Estadística	Placebo	Tapentadol LI 50 mg	Tapentadol LI 75 mg	Tapentadol LI 100 mg	Morfina IR 20 mg
N	166	163	167	172	164
Media	29.0	49.0	52.4	52.9	48.8
DE	44.98	39.87	41.85	40.95	41.00
LS medias (diferencia con placebo)	-	18.1	20.8	23.3	20.6
IC 95%	-	[10.9;25.3]	[13.7;28.0]	[16.4;30.4]	[13.4;27.8]
Valor de p	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

El valor más alto de SPID indica mayor alivio del dolor.

Con base en análisis del modelo de covarianza con factores de tratamiento y centro e intensidad inicial del dolor como covariado. Los valores de "p" para la comparación de tapentadol con placebo se ajustaron por multiplicidad usando el abordaje de Hochberg.

LS = mínimos cuadrados; IC = intervalo de confianza; DE = desviación estándar; N = número de sujetos; IR = liberación inmediata

Tabla 13: Eficacia y seguridad de tres dosis orales diferentes de tapentadol LI en comparación con placebo en mujeres sometidas a histerectomía abdominal: Resultados de la sumatoria de la diferencia de la intensidad del dolor a las 24 hs (SPID₂₄) en la población de intención de tratar usando método de última observación trasladada hacia delante (LOCF) (Datos en archivo).

Los eventos adversos más frecuentes en los grupos de tratamiento activo fueron náuseas, vómito, estreñimiento y mareo. El perfil de seguridad observado y los tipos de eventos adversos individuales de tapentadol LI estuvieron en concordancia con hallazgos previos de estudios clínicos.

Conclusión

- Los buenos resultados en dolor postquirúrgico en pacientes sometidas a histerectomía abdominal respaldan la relevancia clínica del efecto analgésico de tapentadol LI en un modelo de dolor con componente de dolor visceral. (Datos en archivo)

3.1.2 Enfermedad articular degenerativa en etapa terminal

Este modelo de dolor se usó con el fin de obtener más información sobre la eficacia sostenida de tapentadol LI en un contexto ambulatorio en el cual se mantiene un nivel relativamente constante de dolor que requiere analgesia continua, en comparación con el dolor postoperatorio

que suele disminuir significativamente a los pocos días de la cirugía. Por tal razón, es adecuado evaluar el efecto analgésico de las dosis repetidas de tapentadol LI.

Los pacientes con enfermedad articular degenerativa en etapa terminal a menudo sufren de dolor moderado a severo que tiene que ser tratado de forma efectiva. Cuando el dolor no responde a los analgésicos no opioides, se recomienda el tratamiento con opioides, porque ellos pueden reducir significativamente la intensidad del dolor en comparación con el placebo.

Alivio del dolor en pacientes en espera de cirugía primaria de reemplazo articular para enfermedad articular en etapa terminal (KF 5503/33)

Diseño

Estudio Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, multicéntrico.

Métodos

Durante el periodo de tratamiento doble ciego de 10 días, 666 pacientes candidatos para cirugía de reemplazo articular por enfermedad articular en etapa terminal fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a recibir tapentadol LI 50 mg, tapentadol LI 75 mg, oxicodona LI 10 mg o placebo. Se instruyó a los pacientes que tomaran la medicación asignada una vez cada 4 a 6 horas durante las horas de vigilia y un máximo de 6 dosis al día. El criterio de valoración primario fue la sumatoria de la diferencia de la intensidad del dolor durante los primeros 5 días (SPID de 5 días). La SPID de 2 días y la SPID de 10 días fueron criterios de valoración secundarios.

Resultados

En cuanto al criterio primario de valoración de eficacia, la SPID de 5 días, los dos grupos de tratamiento con tapentadol LI tuvieron una reducción significativa de la intensidad del dolor en comparación con placebo (ambas comparaciones $p < 0.001$). En lo que respecta a los criterios secundarios de valoración de eficacia, los dos grupos de tratamiento con tapentadol tuvieron reducciones significativas de la intensidad del dolor, con incrementos de los valores 2 y 10 (todas las comparaciones $p < 0.001$)

Los TAES más comunes que fueron notificados por $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo se muestran en la tabla 14 e incluyen eventos adversos típicos de aquellos que se asocian con los analgésicos que tienen agonismo μ -opioide como náuseas, vómito, mareo y somnolencia. La incidencia de eventos adversos gastrointestinales seleccionados (náuseas, vómito y estreñimiento) fue significativamente más baja para las dos dosis de tapentadol LI comparadas con oxicodona LI 10 mg (p nominal < 0.001 para todos los eventos). Los EA fueron la principal razón

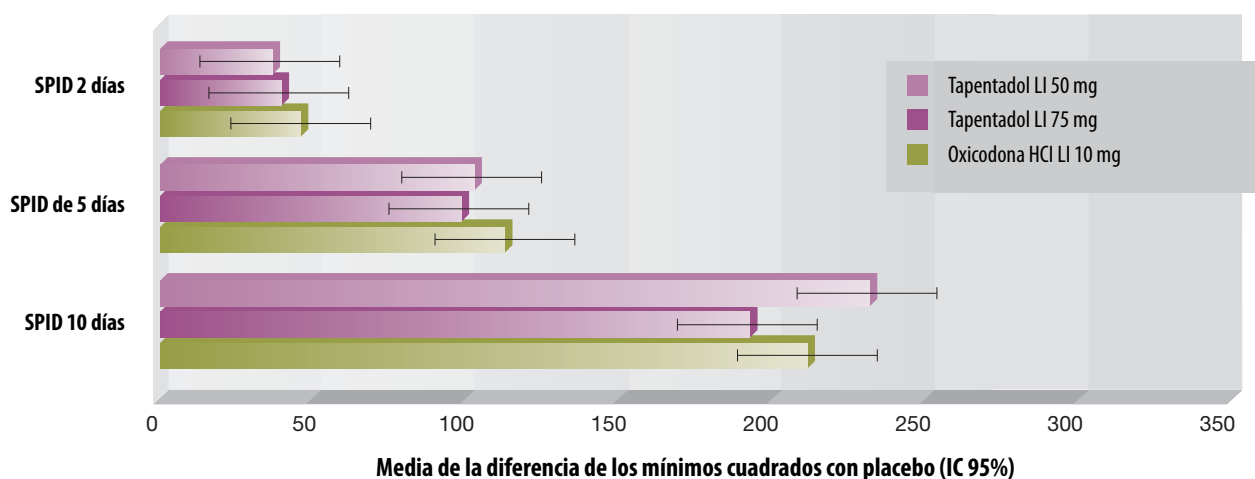


Figura 10: Eficacia de tapentadol LI y oxycodona LI en pacientes en espera de cirugía primaria de reemplazo articular por enfermedad articular en etapa terminal: media de la sumatoria de la diferencia de la intensidad del dolor (SPID) en el curso de 2, 5 y 10 días de tratamiento (Hartrick et al. 2009 b)

del abandono del estudio: 13% (21/157) del grupo de tapentadol LI 50 mg, 18% (31/168) del grupo de tapentadol LI 75 mg, 30% (52/172) del grupo de oxycodona LI 10 mg.

Conclusión

- En este estudio, tapentadol LI en dosis de 50 mg y 75 mg ofreció alivio efectivo del dolor moderado a severo causado por enfermedad articular degenerativa en etapa terminal, con una eficacia no inferior a la de la oxycodona LI 10 mg.
- La medicación del estudio se administró durante un periodo de 10 días, que representa un tiempo durante el cual los pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular normalmente tienen que suspender la terapia con AINE pero siguen necesitando el alivio del dolor. Los AINE se suspenden para evitar la interferencia perioperatoria con la coagulación. En reemplazo se puede administrar un analgésico opioide, pero su uso a menudo está limitado a causa de los efectos secundarios gastrointestinales. La relevancia clínica de este estudio por lo tanto se refleja no solo en la prueba de eficacia en esta indicación, sino también en los resultados con respecto al perfil de tolerabilidad, por cuanto tapentadol LI se asoció con un mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal que la oxycodona LI. (Hartrick et al. 2009 b)

Evento adverso	Tapentadol LI 50 mg (n = 157)	Tapentadol LI 75 mg (n = 168)	Oxicodona HCl LI 10 mg (n = 172)	Placebo (n = 169)
Mareo	29(18)	44(26)	40(23)	8(5)
Náuseas	29(18)	35(21)	70(41)	9(5)
Vómito	11(7)	23(14)	59(34)	7(4)
Somnolencia	10(6)	17(10)	21(12)	2(1)
Cefalea	10(6)	14(8)	5(3)	10(6)
Estreñimiento	7(4)	11(7)	45(26)	4(2)
Prurito	3(2)	8(5)	26(15)	1(1)
Diarrea	2(1)	9(5)	2(1)	5(3)
Fatiga	1(1)	12(7)	18(10)	2(1)

LI, liberación inmediata.

Tabla 14: Eventos adversos surgidos del tratamiento que se presentan en $\geq 5\%$ de los pacientes en espera de cirugía primaria de reemplazo articular por enfermedad articular en etapa terminal. Población de seguridad. Los datos corresponden a número (%) de los pacientes. (Hartrick et al. 2009 b)

3.2 Dolor crónico

En estudios de eficacia de Fase II y Fase III tapentadol de liberación prolongada (LP) se valoró en pacientes con dolor crónico moderado a severo. Los datos generados corresponden a más de 3600 pacientes (> 80 % que manifestó dolor severo) tratados con tapentadol LP en dosis diarias totales de hasta 500 mg, en tres patologías diferentes con dolor crónico: dolor lumbar (DL), dolor de osteoartritis y neuropatía diabética periférica dolorosa.

3.2.1 Dolor lumbar (DL)

Dolor lumbar crónico (DLC) (KF5503/23)

Diseño

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, multicéntrico de Fase III.

Métodos

981 pacientes con dolor lumbar fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a recibir dos dosis diarias de tapentadol LP 100 mg - 250 mg, oxicodona de liberación controlada (LC) 20 mg - 50 mg, o placebo durante un periodo de mantenimiento de 12 semanas.

El mantenimiento estuvo precedido por un periodo de titulación de 3 semanas para establecer una dosis óptima estable en lo que respecta a eficacia y tolerabilidad. El criterio primario de valoración de eficacia para la autoridad regulatoria de Estados Unidos fue el cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor a la Semana 12 del periodo de mantenimiento. El criterio primario de valoración de eficacia para las autoridades regulatorias europeas y otras, fue el cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor durante el periodo de mantenimiento de 12 semanas. Los valores iniciales de los dos criterios de valoración de eficacia se definieron como el promedio de la intensidad del dolor durante las últimas 72 horas antes de la asignación aleatoria.

La intensidad del dolor se midió dos veces al día (por la mañana y por la noche) en una Escala de Puntuación Numérica (NRS, por sus siglas en inglés) de 11 puntos que indicaba el nivel de dolor promedio experimentado durante las 12 horas anteriores. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el porcentaje de respondedores a la Semana 12 del periodo de mantenimiento. El estado de salud se evaluó usando cuestionarios Forma corta-36 (SF-36) y Dimensión EuroQol-5 (EQ-5D). Los pacientes contestaron los cuestionarios EQ-5D y SF-36 en condiciones iniciales y en visitas especificadas.

Resultados

965 pacientes fueron evaluables para los análisis de seguridad y 958 para los análisis de eficacia. Los pacientes que recibieron tapentadol LP u oxicodona CL informaron de mejoras significativas en el promedio de la intensidad del dolor con respecto a placebo a la semana 12 del periodo de mantenimiento y para el periodo general de mantenimiento de 12 semanas. A la semana 12 del periodo de mantenimiento, la media de la diferencia de los mínimos cuadrados (LSMD) con placebo fue de -0.8 ($p < 0.001$, para tapentadol LP y -0.9 ($p < 0.001$), para oxicodona LC. Durante el periodo

completo de mantenimiento de 12 semanas, la media de la diferencia de los mínimos cuadrados con placebo fue de -0.7 ($p < 0.001$), para tapentadol LP y -0.8 ($p < 0.001$), para oxicodona LC.

El porcentaje de respondedores a la semana 12 del periodo de mantenimiento fue significativamente mayor en el grupo de tapentadol LP (50%) que en el grupo de placebo (40%; $p = 0.004$). La comparación de oxicodona LC (39%) y placebo no fue significativamente diferente ($p = 0.09$). A la semana 12, proporciones significativamente más altas de pacientes que recibieron tapentadol LP respondieron con mejoría $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ en la puntuación promedio de la intensidad del dolor en comparación con placebo ($p < 0.001$ y $p = 0.016$, respectivamente), pero las proporciones de pacientes que recibieron oxicodona LC y respondieron con mejorías $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ no difirieron significativamente del placebo ($p = 0.465$ y $p = 0.174$, respectivamente).

En comparación con placebo, las mejorías desde el valor inicial hasta el criterio de valoración en la puntuación resumida del componente físico del SF-36 fueron significativamente mayores con tapentadol LP (media de la diferencia de los mínimos cuadrados frente a placebo 2.3, $p < 0.001$) y oxicodona LC (2.3, $p < 0.001$). Los dos grupos de tratamiento activo se asociaron con mejoras significativas en comparación con placebo en funcionamiento físico (tapentadol LP, 9.9; oxicodona LC, 9.4 $p < 0.001$) y dolor corporal (tapentadol LP, 5.5; oxicodona LC, 6.3, ambos $p < 0.001$). Además, el tapentadol LP se asoció con desenlaces significativamente mejores frente a placebo en funcionamiento físico (4.1, $p = 0.013$) y vitalidad (3.2, $p = 0.025$), en tanto que la oxicodona LC no fue significativamente diferente del placebo con respecto a estos parámetros (funcionamiento físico, 2.6, $p = 0.119$; vitalidad, 0.8, $p = 0.576$). En los dos grupos de tratamiento activo, los cambios desde el valor inicial en salud general, funcionamiento social, estado emocional, salud mental y puntuación resumida del componente mental no difirieron significativamente del placebo (todos $p > 0.285$). En comparación con placebo, el índice del estado de salud del EQ-5D en el punto del criterio de valoración mejoró significativamente en comparación con el valor inicial con tapentadol LP (0.05, $p = 0.020$) y oxicodona LE (0.05, $p = 0.019$).

Durante el periodo de tratamiento doble ciego de 15 semanas, el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento fue de 49.5% en el grupo de placebo, 45.9% en el grupo de tapentadol LP y 56.7% en el grupo de oxicodona LC. La diferencia en las tasas de interrupción entre tapentadol LP y oxicodona LC fue particularmente notoria durante las 3 semanas del periodo de titulación, cuando la tasa de interrupción fue de 33.9% en el grupo de placebo, 26.1% en el grupo de tapentadol LP y 39.3% en el grupo de oxicodona LC. El porcentaje de pacientes que suspendió el estudio a causa de TAES fue de 4.4% en el grupo de placebo, 16.7% en el grupo de tapentadol LP y 31.7% en el grupo de oxicodona LC. Los TAES más comunes que condujeron a la interrupción (en $\geq 2\%$ de cualquier grupo de tratamiento) fueron TAES gastrointestinales, TAES del sistema nervioso central y TAES de piel y tejido subcutáneo.

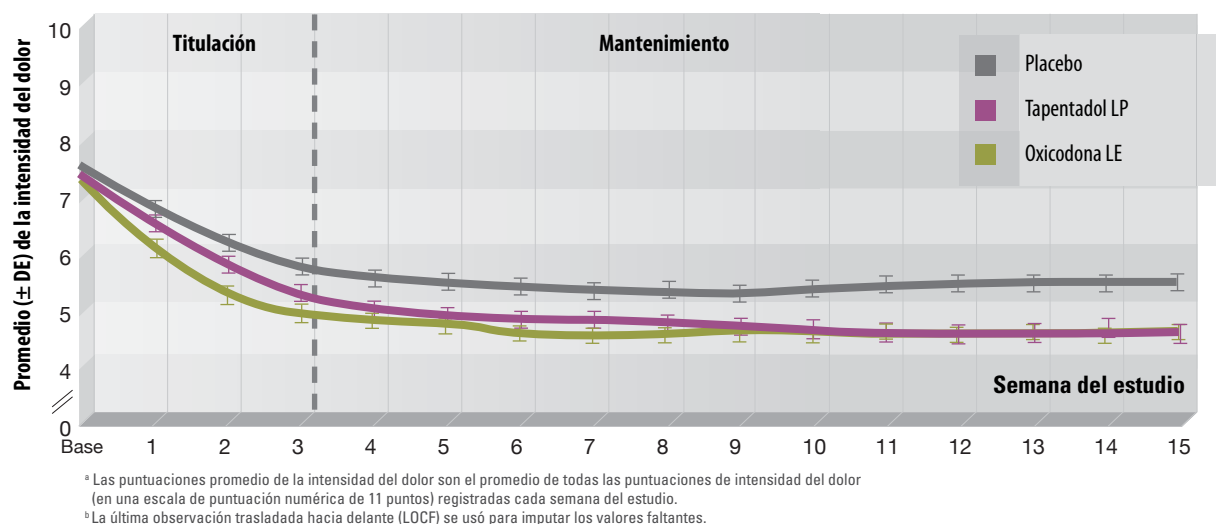
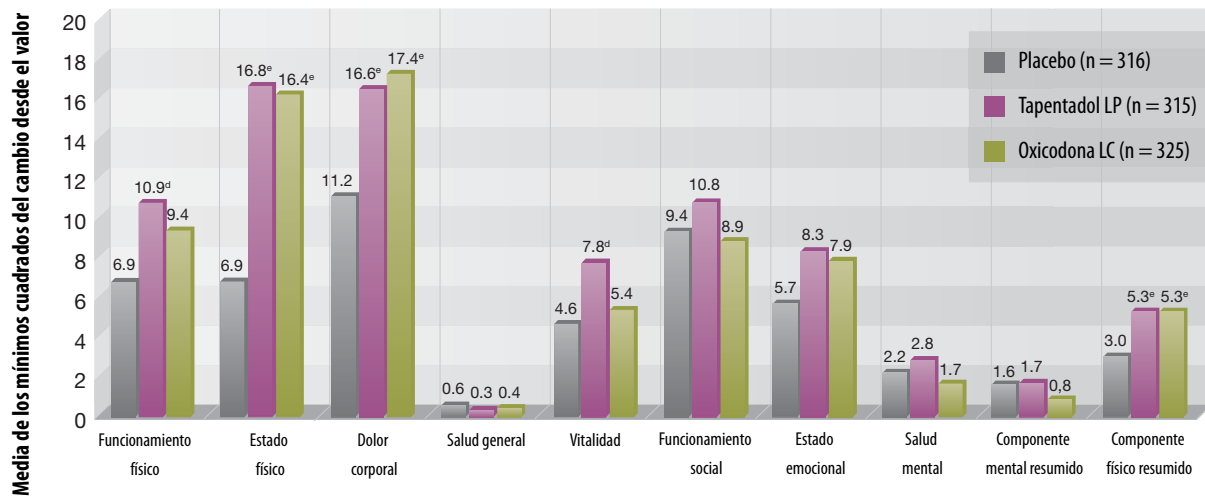


Figura 11: Tapentadol LP en dolor lumbar crónico: Promedio (± DE) de la intensidad del dolor en el tiempo (población de intención de tratar) (Shapiro et al. 2009 a),b
DE, desviación estándar; LP, liberación prolongada; LC, liberación controlada.

La incidencia global de TAES fue de 59.6% en el grupo de placebo, 75.5% en el grupo de tapentadol LP y 84.8% en el grupo de oxycodona LC. En la tabla 15 se muestra un panorama de los eventos adversos surgidos del tratamiento que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Conclusión

- Tapentadol LP (100-250 mg dos veces al día) fue significativamente más efectivo que el placebo en el manejo del dolor lumbar crónico (DLC) moderado a severo, con mejor tolerabilidad gastrointestinal y menos interrupciones relacionadas con TAES en comparación con oxycodona LC (20-50 mg dos veces al día)
- Tapentadol LP (100-250 mg dos veces al día) mejoró significativamente estado de salud físico y general en pacientes con DLC moderado a severo.
- Los resultados de este estudio sugieren que tapentadol LP es una opción de tratamiento segura y efectiva para los pacientes que tienen DLC de moderado a severo (Buynak et al. 2009, Etropolski et al. 2009 a, Shapiro et al. 2009 a, Kavanagh et al. 2009 a)



SF-36, Forma corta-36; LP, liberación prolongada; LC, liberación controlada.

^aLas preguntas del SF-36 fueron calificadas de 0 a 100; ^boxycodona LC, n = 324; ^ctapentadol LP, n = 314; ^dP < 0.05 frente a placebo; ^eP < 0.001 frente a placebo

Figura 12: Tapentadol LP para el dolor lumbar crónico: Medio de los mínimos cuadrados del cambio desde el valor inicial hasta el criterio de valoración en las puntuaciones de la encuesta de salud SF-36 (Kavanagh et al. 2009 a)

En algunos pacientes un dolor lumbar agudo puede convertirse en un DLC. En tales casos, sería apropiado que el médico cambiara al paciente de la formulación de tapentadol LI a la LP. Por tanto, se realizó un estudio cruzado con tapentadol en formulación de LI y LP para establecer la equivalencia de la dosis y la conversión directa entre las dos formulaciones.

Tipo de TAES, n (%)	Placebo (n = 319)	Tapentadol LP (n = 318)	Oxicodona CL (n = 328)
Gastrointestinal	84 (26.3)	139 (43.7)	203 (61.9)
Náuseas	29 (9.1)	64 (20.1)	113 (34.5)
Estreñimiento	16 (5.0)	44 (13.8)	88 (26.8)
Vómito	5 (1.6)	29 (9.1)	63 (19.2)
Boca seca	7 (2.2)	26 (8.2)	12 (3.7)
Diarrea	23 (7.2)	19 (6.0)	8 (2.4)
Dispepsia	8 (2.5)	16 (5.0)	6 (1.8)
Sistema nervioso	72 (22.6)	126 (39.6)	147 (44.8)
Cefalea	44 (13.8)	63 (19.8)	55 (16.8)
Mareo	18 (5.6)	38 (11.9)	56 (17.1)
Somnolencia	8 (2.5)	42 (13.2)	53 (16.2)
Piel y tejido subcu- táneo	17 (5.3)	45 (14.2)	91 (27.7)
Prurito	6 (1.9)	23 (7.2)	55 (16.8)
Hiperhidrosis	0	12 (3.8)	17 (5.2)
Psiquiátrico	30 (9.4)	47 (14.8)	59 (18.0)
Insomnio	9 (2.8)	13 (4.1)	25 (7.6)
General	32 (10.0)	50 (15.7)	62 (18.9)
Fatiga	13 (4.1)	21 (6.6)	24 (7.3)

TAES, evento adverso que surge del tratamiento; LP, liberación prolongada; LC, liberación controlada

Tabla 15: Tapentadol LP en DLC: TAES informados por $\geq 5\%$ de los pacientes (Shapiro et al. 2009 a)

Equivalencia de la dosis y conversión directa entre tapentadol LI y LP para el dolor lumbar crónico (KF5503/39)

Diseño

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cruzado en 2 periodos.

Métodos

En 87 sujetos se tituló tapentadol LI hasta la dosis óptima de 50 mg, 75 mg ó 100 mg cada 4 h a 6 h, con una dosis máxima diaria total de 500 mg de tapentadol durante 21 días. Esto fue seguido

por 2 periodos cruzados doble ciego de tratamiento, en dosis fija, usando la dosis diaria total óptima administrada bien sea como tapentadol LI o LP durante 14 días cada uno.

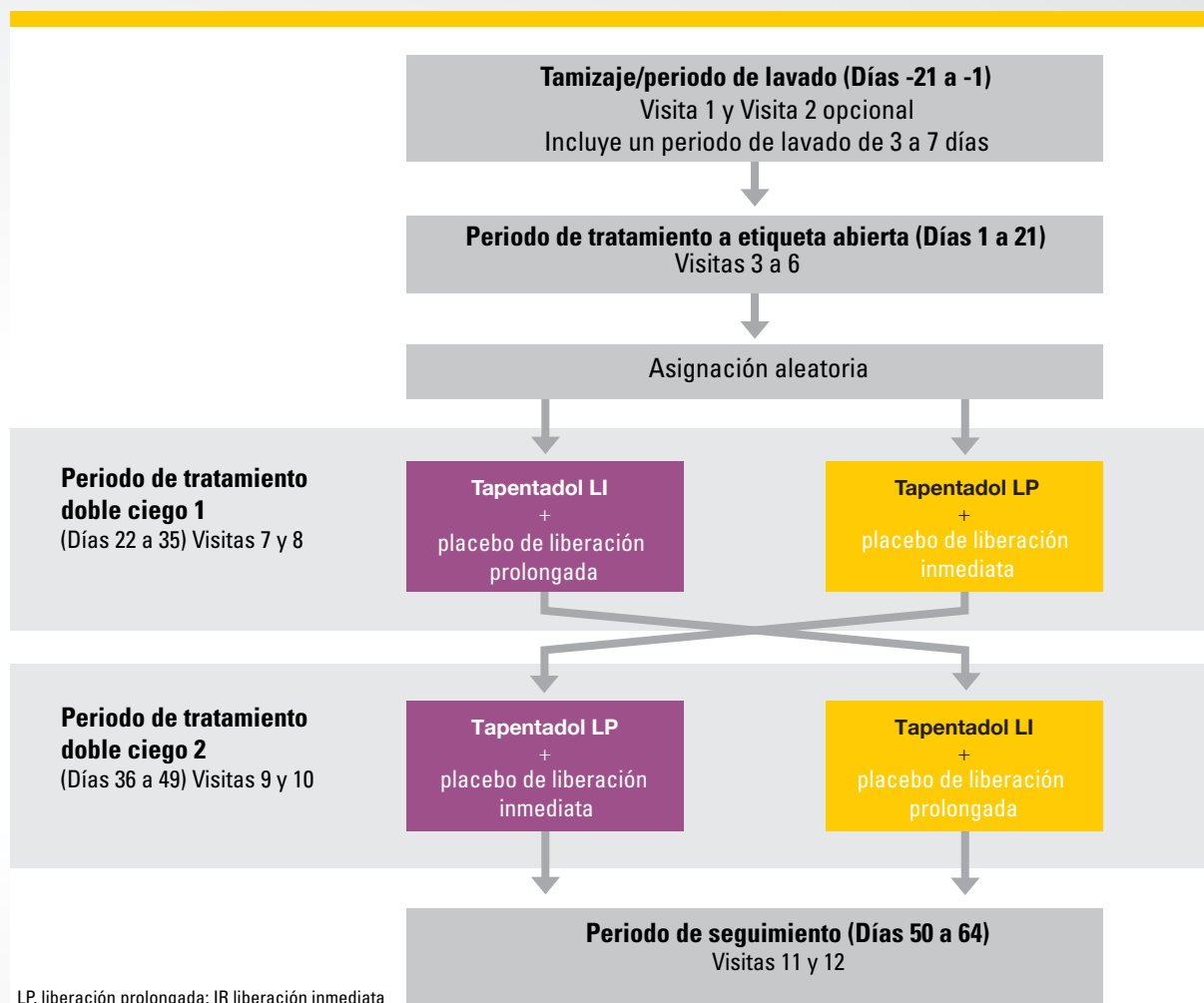


Figura 13: Equivalencia de la dosis y conversión directa entre tapentadol LI y Tapentadol LP en dolor lumbar crónico moderado a severo: Diseño del estudio (Etropolski et al. 2010)

El criterio primario de valoración de eficacia fue la puntuación promedio de la intensidad del dolor durante los últimos 3 días de cada periodo de tratamiento doble ciego, usando evaluaciones de intensidad del dolor con NRS de 11 puntos dos veces al día.

Los TAES y los eventos adversos serios (EAS) fueron registrados a lo largo de todo el estudio.

Resultados

La media (DE) de la intensidad del dolor se redujo de un valor pre-tratamiento de 7.3 (1.19) a una puntuación media de 4.2 (2.13) después de 3 semanas de tratamiento a etiqueta abierta. Durante el tratamiento doble ciego, las medias (DE) de las puntuaciones de intensidad del dolor permanecieron relativamente constantes, fluctuando entre 3.9 y 4.0 y fueron de 3.9 (2.17) y 4.0 (2.29) al llegar al criterio de valoración para tapentadol LI y tapentadol LP, respectivamente. Las puntuaciones fueron similares para las dos secuencias de tratamiento.

La diferencia estimada en las medias de los valores en el criterio de valoración primario entre las formulaciones de tapentadol LP y tapentadol LI fue de 0.1 con un intervalo de confianza de 95% de -0.09 a 0.28 y estuvo bien dentro del margen de equivalencia previamente especificado de -2 a 2.

La relación entre los valores del criterio de valoración primario registrados para cada paciente en la población PP después de tratamiento doble ciego con tapentadol LP y tapentadol LI se muestra en la Figura 15.

Los valores del criterio de valoración primario fueron numéricamente similares para cada paciente tanto con tapentadol LP como con tapentadol LI, con una elevada correlación (0.95)

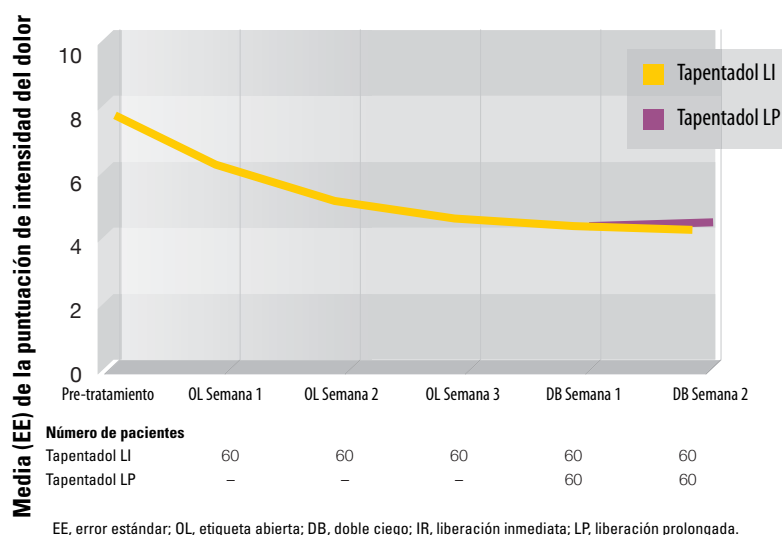


Figura 14: Equivalencia de la dosis y conversión directa entre tapentadol LI y tapentadol LP para el dolor lumbar crónico moderado a severo: Medias (EE) de las puntuaciones de intensidad del dolor en el tiempo (población por protocolo) (Etropolski et al. 2010)

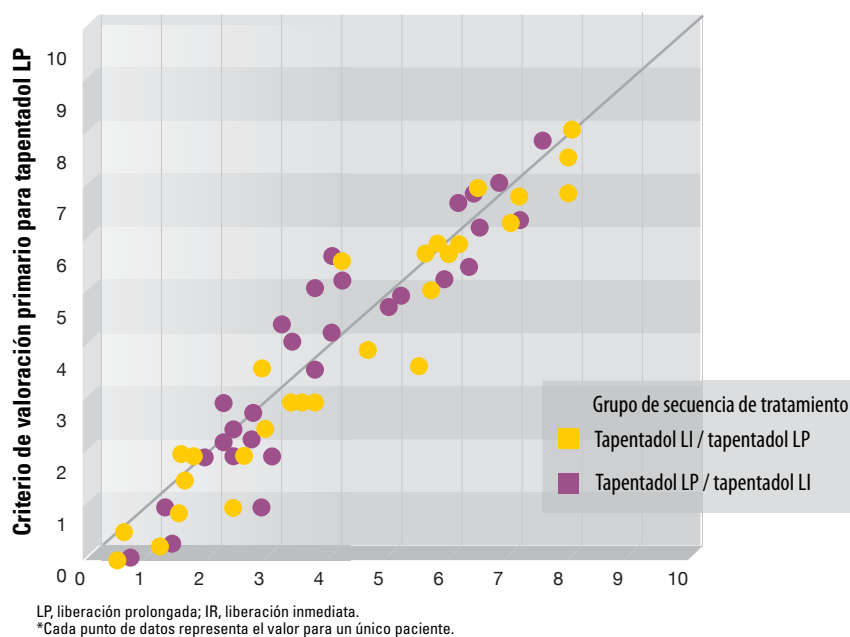


Figura 15: Equivalencia de la dosis y conversión directa entre tapentadol LI y tapentadol LP para el dolor lumbar crónico moderado a severo: Diagrama de dispersión del criterio de valoración primario para tapentadol LP frente a LI por grupo de secuencia de tratamiento (población por protocolo) (Etropolski et al. 2010)

La incidencia global de TAES informados después de tratamiento con cualquier formulación de tapentadol fue de 84.5%. Los TAES más comunes que fueron notificados después del tratamiento con cualquier formulación de tapentadol fueron mareo (24.1%), cefalea (16.4%), somnolencia (16.4%) y náuseas (13.8%). La incidencia de TAES nuevos o que empeoraron durante el periodo doble ciego del tratamiento fue similar para las formulaciones de tapentadol LI (34.6%) y tapentadol LP (33.3%). No se informó de TAES en $\geq 5\%$ de los pacientes durante el tratamiento con ninguna formulación de tapentadol. Diez y ocho pacientes (15.5%) abandonaron el estudio a causa de un TAES, y 17 de las interrupciones tuvieron lugar durante el periodo de tratamiento a etiqueta abierta. Los TAES que condujeron a la interrupción en >1 paciente en cualquier momento durante el estudio fueron mareo ($n = 5$), ansiedad ($n = 2$) y náuseas ($n = 2$).

Conclusión

- Las dosis diarias totales (DDT) aproximadamente equivalentes de tapentadol LI y tapentadol LP se asociaron con eficacia equivalente en el alivio de dolor lumbar crónico moderado a severo. Las medias de las puntuaciones de intensidad del dolor fueron equivalentes entre las 2 formulaciones.
- Los resultados de tolerabilidad fueron similares a los observados en estudios previos de Fase III con tapentadol. Las dos formulaciones fueron bien toleradas y las incidencias de TAES fueron similares con tapentadol LI y tapentadol LP.
- Las formulaciones de tapentadol LI y LP se pueden convertir directamente de una a otra con base en DDT equivalentes.

(Etropolski et al. 2010)

3.2.2 Osteoartritis

Se llevó a cabo un estudio clave de Fase II en dolor crónico debido a osteoartritis usando un diseño de titulación forzada. 670 pacientes con dolor crónico moderado a severo debido a osteoartritis de la rodilla se asignaron a 1 de 4 grupos de tratamiento: tapentadol LP 100 mg, tapentadol LP 200 mg, oxicodona LC 20 mg, o placebo. El estudio constó de un periodo de titulación doble ciego de 14 días seguido de un periodo de mantenimiento con dosis fijas, doble ciego, de 14 días. Tapentadol LP 200 mg fue efectivo en el tratamiento del dolor crónico moderado a severo debido a OA de la rodilla. Los desenlaces de eficacia fueron similares entre tapentadol LP 100 mg y oxicodona LC 20 mg. Tapentadol mostró mejor tolerabilidad gastrointestinal y del sistema nervioso central comparado con la oxicodona. A causa de los resultados alentadores de este estudio de Fase II el esquema de dosificación con titulación forzada se usó para el diseño de los estudios de Fase III en dolor de osteoartritis (Rauschkolb- Loeffler et al. 2007).

La eficacia de tapentadol LP en dosis más altas y el perfil de tolerabilidad durante un periodo de tratamiento de 15 semanas se evaluó en dos estudios de Fase III que incluyeron en conjunto cerca de 2000 pacientes con dolor crónico moderado a severo por osteoartritis de la rodilla (KF 5503/11, KF 5503/12 datos en archivo).

Dolor crónico debido a osteoartritis de la rodilla (KF5503/11)

Diseño

Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos, controlado con placebo y comparador activo, multicéntrico, de Fase III. El estudio constó de 5 fases, que incluyeron un periodo de tamizaje (hasta 14 días), un periodo de lavado (3-7 días), un periodo de titulación (3 semanas), un periodo de mantenimiento (12 semanas) y un periodo de seguimiento (hasta 14 días).

Métodos

1030 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a recibir dosis iniciales de tapentadol LP 50 mg, oxicodona de liberación controlada (LC) 10 mg, o placebo dos veces al día durante los primeros 3 días del periodo de titulación. Los pacientes en los grupos de tapentadol LP y oxicodona LC se titularon hacia arriba hasta las mínimas dosis permitidas de 100 mg y 20 mg dos veces al día, respectivamente. A lo largo del resto del periodo de titulación, se permitió titular a los pacientes hacia arriba en incrementos de tapentadol LP 50 mg dos veces por día u oxicodona LC 10 mg dos veces por día a intervalos de 3 días (dosis máxima de tapentadol LP 250 mg dos veces por día u oxicodona LC 50 mg dos veces por día). La titulación hacia abajo se permitió usando los mismos decrementos sin restricción de tiempo. Durante el periodo de mantenimiento de 12 semanas, los pacientes intentaron mantener una dosis estable, pero podían ajustar su dosis siguiendo los mismos criterios que se usaron durante el periodo de titulación.

Los criterios primarios para la valoración de la eficacia fueron el cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor a la Semana 12 del periodo de mantenimiento (autoridad regulatoria de los Estados Unidos) y el cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor durante el periodo de mantenimiento de 12 semanas (autoridades regulatorias diferentes a las los Estados Unidos). La intensidad del dolor se midió usando una NRS de 11 puntos. Los criterios de valoración de la eficacia primaria se evaluaron según los criterios de las autoridades regulatorias dentro y fuera de los Estados Unidos para dar caviada a diversos requerimientos regulatorios globales. El criterio primario de valoración de eficacia para una región se consideró como un criterio de valoración secundaria para la otra región. Entre los criterios de valoración secundarios el estado de salud se evaluó usando el cuestionario Dimensión EuroQol-5 (EQ-5D) y el Forma Corta-36 (SF-36). Estos cuestionarios fueron contestados en condiciones iniciales, a la semanas 1, 5 y 9 y en la visita del final del tratamiento.

Resultados

De los 1.030 sujetos asignados al azar a tratamiento, 1.023 recibieron por lo menos una dosis de medicamento del estudio y fueron incluidos en los análisis de eficacia (intención de tratar ITT) y de seguridad. Las mejorías en el promedio de la intensidad del dolor con respecto a placebo fueron significativas en el grupo de tapentadol LP tanto a la semana 12 del periodo de mantenimiento como en el periodo general de mantenimiento de 12 semanas. El tratamiento con oxicodona LC dio lugar a una reducción significativa del promedio de la intensidad del dolor para el periodo general de mantenimiento de 12 semanas, pero no a la semana 12 del periodo de mantenimiento.

A lo largo el periodo de titulación de 3 semanas y el periodo de mantenimiento de 12 semanas, la media del cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor fue numéricamente mayor para los grupos de tapentadol LP y oxicodona LC con respecto al placebo. La reducción del dolor alcanzada en todos los grupos de tratamiento fue estable desde cerca de la Semana 4 hasta el final del estudio.

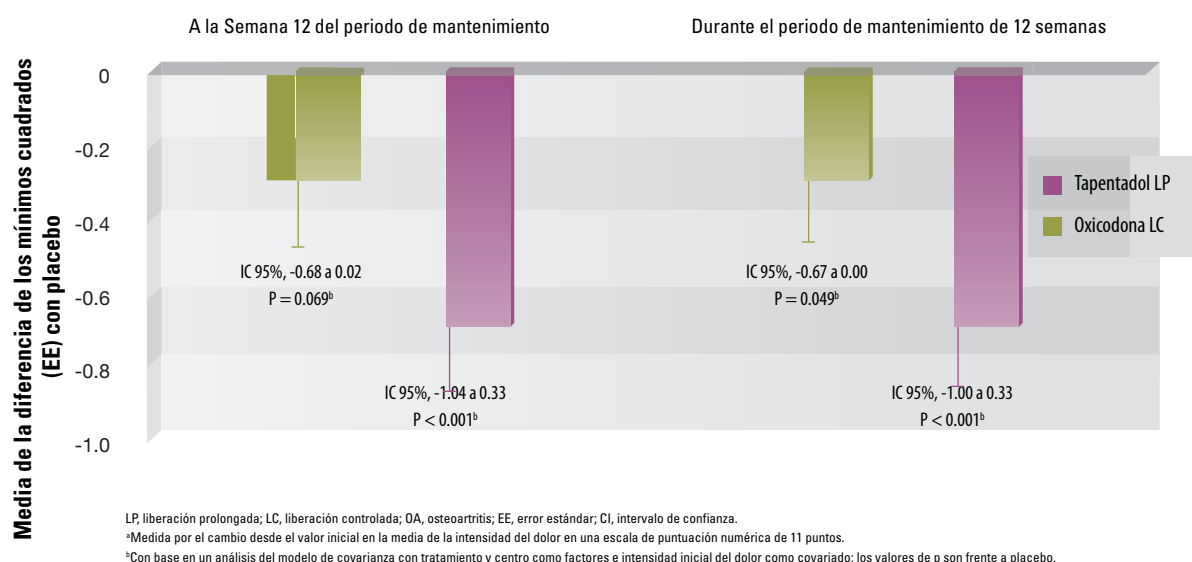


Figura 16: Eficacia y seguridad de tapentadol (LP) en dolor crónico debido a osteoartritis de la rodilla: Mejoría en el promedio de la intensidad del dolor en la población de intención de tratar usando la proyección de la última observación para la imputación de los valores faltantes. (Afilalo et al. 2009)

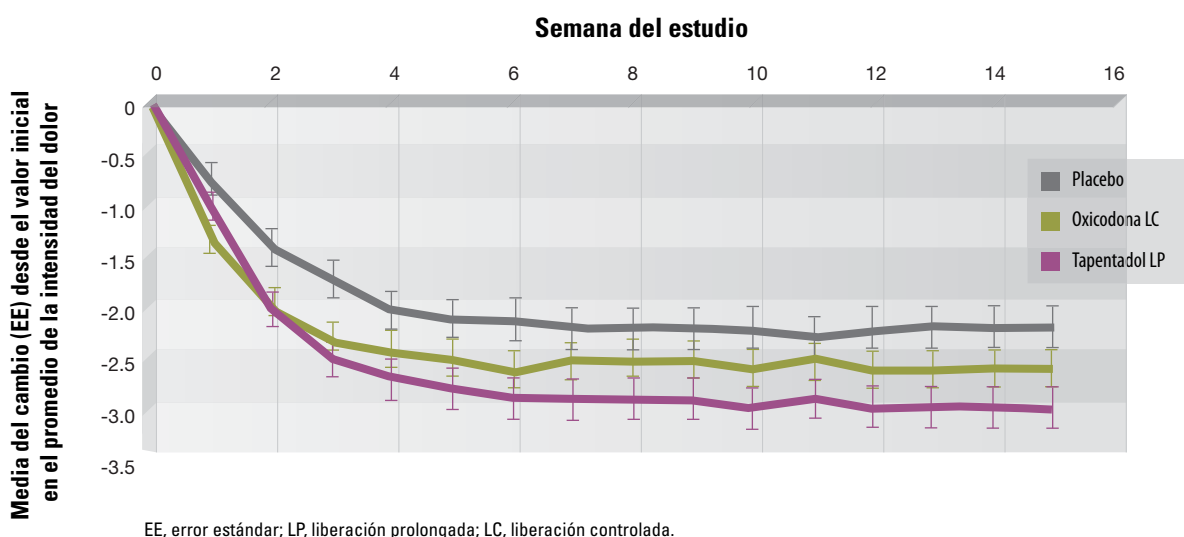


Figura 17: Eficacia y seguridad de tapentadol (LP) en dolor crónico debido a osteoartritis de la rodilla: Media del cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor en la población de intención de tratar usando la última observación trasladada hacia adelante para la imputación de los valores faltantes. (Afilalo et al. 2009)

En general, el cambio desde el valor inicial en el índice EQ-5D del estado de salud fue significativamente mayor con tapentadol LP tanto con oxycodona LC como con placebo (media de la diferencia de los mínimos cuadrados) entre tapentadol LP y oxycodona LC (0.07, $p < 0.001$) entre tapentadol LP y placebo (0.05, $p = 0.004$). Las diferencias entre oxycodona LC y placebo no fueron significativas (-0.01 , $p = 0.449$). Entre todos los grupos de tratamiento en condiciones iniciales, el porcentaje de pacientes que no informaron problemas en cada una de las dimensiones del EQ-5D fueron así: Movilidad, 9% a 10%; autocuidado, 77% a 82%; actividades usuales, 14% a 17%; dolor/molestias, 0% a 1%; y ansiedad/depresión, 68% a 70%. En los grupos de placebo, tapentadol LP y oxycodona LC, respectivamente, los porcentajes de pacientes que no informaron problemas al llegar al criterio de valoración fueron 16.3%, 25.0% y 16.7% para movilidad; 75.1%, 81.1% y 80.1% para autocuidado; 26.1%, 33.7% y 27.2% para actividades usuales; 5.6%, 9.0% y 4.7% para dolor/molestias; y 71.8%, 70.9% y 69.6% para ansiedad/depresión.

En el SF-36, tapentadol LP se asoció con mejorías significativamente mayores desde el valor inicial en las dimensiones de funcionamiento físico, estado físico y dolor corporal en comparación con placebo ($p < 0.05$ para todas las comparaciones).

Tapentadol LP también se asoció con mejorías significativamente mayores desde el valor inicial que oxycodona LC en funcionamiento físico, estado físico, dolor corporal, salud mental, vitalidad y funcionamiento social ($p < 0.05$ para todas las comparaciones). Oxycodona LC se

asoció con mejoría significativamente menor desde el valor inicial que el placebo en las áreas de vitalidad, funcionamiento social, estado emocional y salud mental ($p < 0.01$ para todas las comparaciones). El cambio desde el valor inicial en la puntuación resumida del componente mental fue significativamente más bajo con oxicodona LC que con placebo (LSMD frente a placebo -3.0 , $p < 0.001$) y tapentadol LP (LSMD entre tapentadol LP y oxicodona LC 1.9 , $p = 0.004$). Tapentadol LP mostró mejoría significativamente mayor desde el valor inicial para la puntuación resumida del estado físico en comparación con placebo (LSMD frente a placebo 2.8 , $p < 0.001$) y con oxicodona LC (LSMD entre tapentadol LP y oxicodona LC 2.5 , $p < 0.001$).

El porcentaje de pacientes que experimentó por lo menos un EA surgido del tratamiento fue de 61.1% en el grupo de placebo, 75.9% en el grupo de tapentadol LP y 87.4% en el grupo de oxicodona LC. Los eventos adversos surgidos del tratamiento que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes se ilustran en la tabla 16.

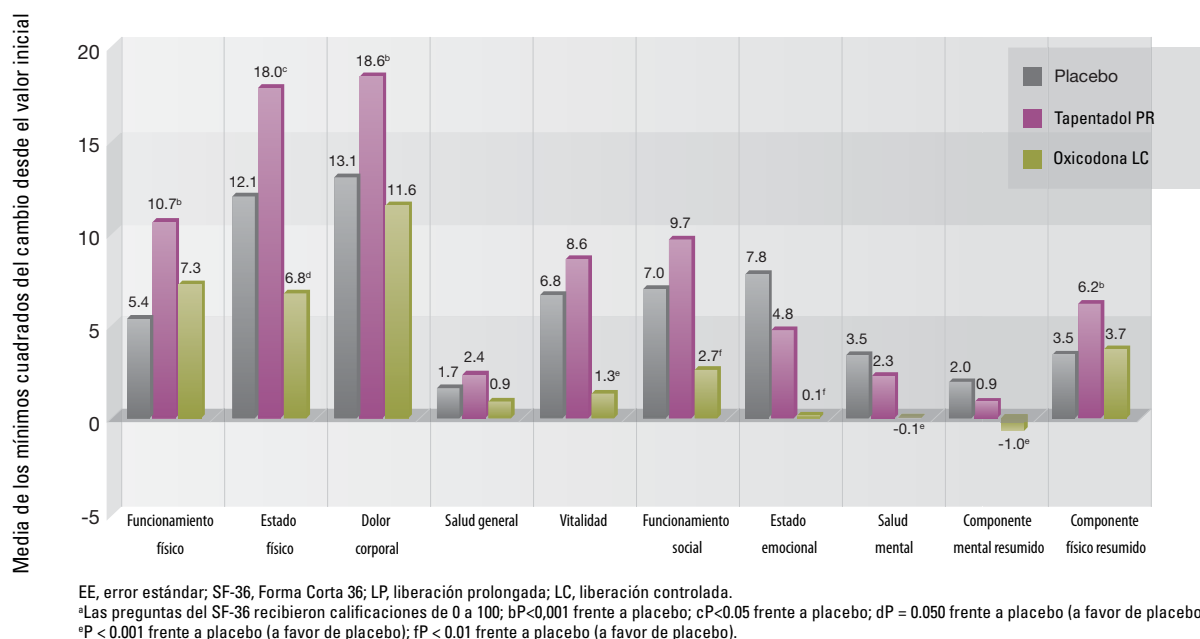


Figura 18: Eficacia y seguridad de tapentadol (LP) para dolor crónico debido a osteoartritis de la rodilla: Medio de los mínimos cuadrados del cambio (EE) desde el valor inicial en las puntuaciones del SF-36 (Kavanagh et al. 2009 b)^a

Evento adverso, n (%)	Placebo (n = 337)	Tapentadol ER (n = 344)	Oxicodona LC (n = 342)
Trastornos gastrointestinales	88 (26.1)	148 (43.0)	230 (67.3)
Náuseas	23 (6.8)	74 (21.5)	125 (36.5)
Vómito	11 (3.3)	18 (5.2)	61 (17.8)
Estreñimiento	22 (6.5)	65 (18.9)	126 (36.8)
Diarrea	20 (5.9)	16 (4.7)	17 (5.0)
Boca seca	8 (2.4)	22 (6.4)	15 (4.4)
Trastornos del sistema nervioso	84 (24.9)	138 (40.1)	164 (48.0)
Mareo	16 (4.7)	61 (17.7)	65 (19.0)
Cefalea	56 (16.6)	51 (14.8)	50 (14.6)
Somnolencia	14 (4.2)	37 (10.8)	67 (19.6)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	12 (3.6)	50 (14.5)	71 (20.8)
Prurito	4 (1.2)	24 (7.0)	43 (12.6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	59 (17.5)	36 (10.5)	36 (10.5)
Artralgia	17 (5.0)	10 (2.9)	6 (1.8)
Dolor de espalda	22 (6.5)	7 (2.0)	5 (1.5)
Trastornos generales y del sitio de administración	37 (11.0)	65 (18.9)	66 (19.3)
Fatiga	15 (4.5)	37 (10.8)	35 (10.2)

LP, liberación prolongada; LC liberación controlada.

Tabla16: Eficacia y seguridad de tapentadol (LP) en el dolor crónico debido a osteoartritis de la rodilla: Eventos adversos surgidos del tratamiento que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes (Afilalo et al. 2010)

Durante todo el periodo de tratamiento doble ciego, 38.6% de los pacientes del grupo de placebo, 42.7% de los pacientes del grupo de tapentadol LP y 64.6% de los pacientes del grupo de oxicodona LC suspendieron el tratamiento. Durante la fase de tratamiento doble ciego, 6.5% de los pacientes del grupo de placebo, 19.2% de los pacientes del grupo de tapentadol LP y 43.0% de los pacientes del grupo de oxicodona LC suspendieron a causa de EA. TAES gastrointestinales, TAES del sistema nervioso, fatiga y prurito fueron los EA más comunes que condujeron a la interrupción del estudio.

En la Figura 19 se muestra una gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier razón.

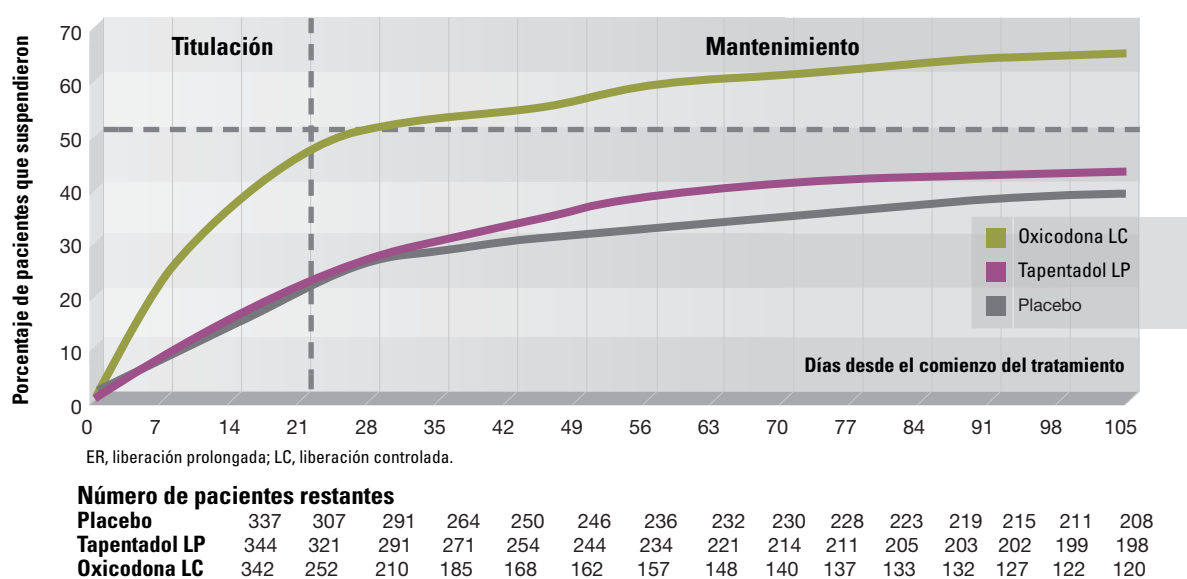


Figura 19: Eficacia y seguridad del tapentadol (LP) para el dolor crónico debido a osteoartritis de la rodilla: Tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier razón (Afilalo et al. 2009)

Más de la mitad de los pacientes del grupo de tratamiento con oxicodona LC interrumpieron dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento (mediana del tiempo hasta la interrupción del tratamiento, 25.5 días). No se pudo calcular la mediana del tiempo hasta la interrupción para los grupos de tapentadol LP o de placebo porque menos de 50% de los pacientes de estos grupos suspendieron el tratamiento.

Conclusión

- Tapentadol LP 100 mg a 250 mg dos veces por día, proporciona alivio efectivo de dolor crónico de la rodilla por OA moderado a severo y se asocia con incidencias más bajas de EA gastrointestinales relacionados con opioides y prurito e incidencias más bajas de interrupción del tratamiento debida a EA gastrointestinales que la oxicodona LC 20 a 50 mg dos veces al día
- Estos hallazgos son clínicamente relevantes porque la mejor tolerabilidad y el menor número de interrupciones pueden traducirse en un manejo más estable del dolor en pacientes tratados con tapentadol LP en comparación con oxicodona LC.
- El tratamiento con tapentadol LP 100 mg - 250 mg dos veces al día mejoró significativamente el estado de salud general en comparación con placebo y oxicodona LC (20-50 mg dos veces al día) (Afilalo et al. 2009, Kelly et al. 2009 a, Greene et al. 2009, Kavanagh et al. 2009 b)

El segundo estudio también comenzó con un periodo de titulación de 3 semanas con dosis iniciales de tapentadol LP 50 mg, oxicodona LC 10 mg, o placebo dos veces al día. En lo sucesivo los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir dosis ajustables controladas de tapentadol LP 100 mg a 250 mg, oxicodona LC 20 mg a 50 mg, o placebo dos veces al día durante un periodo de mantenimiento de 12 semanas. Los criterios primarios de valoración de eficacia fueron el cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor en una escala de puntuación numérica de 11 puntos a la Semana 12 del periodo de mantenimiento y durante el periodo de mantenimiento de 12 semanas. La última observación trasladada hacia delante se usó para la imputación de los valores faltantes.

La dirección del efecto de tapentadol LP fue comparable a la del otro estudio, que mostró una disminución de la intensidad del dolor en pacientes tratados con tapentadol. Pero los efectos vistos en el KF 5503/11 fueron más pronunciados, y alcanzaron significancia estadística.

3.2.3 Datos agrupados de dolor lumbar/osteoartritis

Un análisis agrupado predefinido de datos de tres estudios de Fase III en pacientes con dolor crónico por osteoartritis de la rodilla o lumbar evaluó la eficacia y la tolerabilidad de tapentadol LP 100 mg - 250 mg dos veces al día, en comparación con placebo y oxicodona LC 20 mg - 50 mg dos veces al día.

Diseño

Los tres estudios incluidos en este análisis tuvieron un diseño aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, controlado con placebo y con comparador activo.

Métodos

Se evaluó un total de 2.974 pacientes (placebo, n = 993; tapentadol LP, n = 980; oxicodona LC, n = 1001) para la seguridad. La población de intención de tratar (ITT por su sigla en inglés) incluyó 2.968 pacientes (placebo, n = 991; tapentadol LP, n = 978; oxicodona LC, n = 999). Los tres estudios incluyeron cinco periodos: Un periodo de tamizaje de hasta 14 días; un periodo de lavado, durante el cual los pacientes interrumpieron cualquier terapia analgésica previa; un periodo de titulación doble ciego de 3 semanas; un periodo de mantenimiento doble ciego de 12 semanas y un periodo de seguimiento, compuesto por una visita 4 días después de la última dosis del medicamento del estudio y una llamada telefónica 10 a 14 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Luego del lavado, los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1:1 a recibir placebo, tapentadol LP 100 mg - 250 mg dos veces al día u oxicodona LC 20 mg - 50 mg dos veces al día.

Los criterios primarios de valoración fueron el cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor (escala de puntuación numérica de 11 puntos) a la semana 12 del periodo de mantenimiento y para el periodo general de mantenimiento usando la última observación trasladada hacia delante (LOCF) para la imputación de los valores faltantes después de la interrupción del tratamiento. Entre los criterios secundarios de valoración se monitorearon los eventos adversos y las interrupciones del tratamiento y se evaluó el índice del estado de salud EuroQol de 5 dimensiones. La puntuación del índice del estado de salud EQ-5D entre 0 y 1 (0 = “muerte” a 1 = “salud plena”) se derivó calificando las respuestas a la encuesta de salud del EQ-5D usando un algoritmo ponderado por utilidad.

El método de Hauschke y Pigeot se usó para establecer la no inferioridad de la eficacia de tapentadol LP en comparación con la de oxycodona LC examinando la hipótesis de no inferioridad de 50% de retención del efecto de oxycodona LC, asumiendo que oxycodona LC tuvo eficacia superior al placebo.

Resultados

Se observaron reducciones desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor durante el periodo doble ciego del tratamiento en los tres grupos de tratamiento. El cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor en el tiempo se muestra en la Figura 20. En comparación con placebo, se observaron reducciones estadísticamente significativas desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor con tapentadol LP tanto a la semana 12 del periodo de mantenimiento (LSMD frente a placebo -0.6 , $p < 0.001$) como en el periodo general de mantenimiento (-0.5 , $p < 0.001$). También se observaron reducciones estadísticamente significativas desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor con oxycodona LC en comparación con placebo tanto a la semana 12 del periodo de mantenimiento (LSMD frente a placebo -0.3 , $p = 0.002$) como en el periodo general de mantenimiento (-0.3 , IC 95%: -0.52 , -0.14 ; $p < 0.001$).

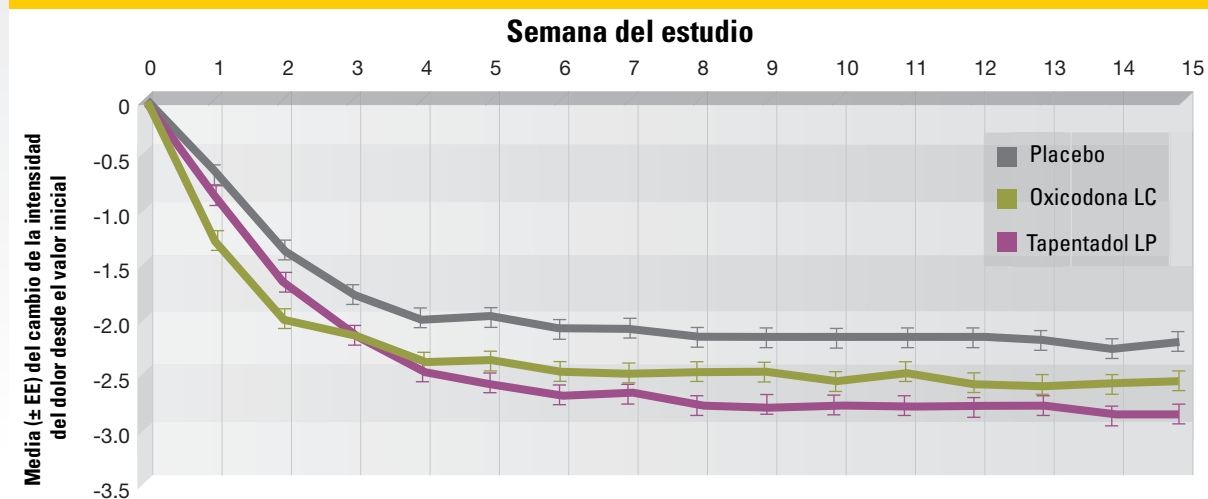


Figura 20: Eficacia y seguridad del tapentadol de liberación prolongada en dolor crónico por osteoartritis y en dolor lumbar: Media del cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor en el tiempo usando la última observación trasladada hacia delante (ITT población) (Lange et al. 2010)

En los grupos de placebo, tapentadol LP y oxicodona LC, respectivamente, 40.6% (402/991), 43.5% (425/978) y 61.7% (616/999) de los pacientes suspendieron el tratamiento. Los eventos adversos fueron la razón aducida con más frecuencia para la interrupción del tratamiento en los grupos de tratamiento activo (placebo, 6.6% [65/991]; tapentadol LP, 18.3% [179/978]; oxicodona LC, 39.4% [394/999]), en tanto que la falta de eficacia fue la razón aducida con mayor frecuencia para la interrupción del tratamiento en el grupo de placebo (placebo, 16.4% [163/991]; tapentadol LP, 6.2% [61/978]; oxicodona LC, 3.4% [34/999]). Con base en los estimativos de Kaplan-Meier, los pacientes que recibieron oxicodona LC suspendieron el tratamiento significativamente más pronto que los pacientes que recibieron placebo o tapentadol LP ($p < 0.001$ para las dos comparaciones). La mediana del tiempo hasta la interrupción del tratamiento fue de 124, días en el grupo de placebo, 118.0 días en el grupo de tapentadol LP, y 39.0 en el grupo de oxicodona LC. Los TAES más frecuentes en la población de seguridad (incidencia $\geq 5\%$ en cualquier grupo de tratamiento) fueron náuseas, mareo, estreñimiento, cefalea, somnolencia, fatiga, vómito, boca seca, hiperhidrosis, prurito y diarrea (tabla 17).

TAES n (%)	Placebo (n = 993)	Tapentadol LP (n = 980)	Oxicodona LC (n = 1001)
Trastornos gastrointestinales	264 (26.6)	420 (42.9)	657 (65.6)
Náuseas	73 (7.4)	203 (20.7)	362 (36.2)
Estreñimiento	69 (6.9)	166 (16.9)	330 (33.0)
Vómito	29 (2.9)	80 (8.2)	210 (21.0)
Boca seca	22 (2.2)	67 (6.8)	40 (4.0)
Diarrea	58 (5.8)	51 (5.2)	51 (5.1)
Trastornos del sistema nervioso	223 (22.5)	394 (40.2)	463 (46.3)
Mareo	63 (6.3)	169 (17.2)	210 (21.0)
Cefalea	131 (13.2)	146 (14.9)	132 (13.2)
Somnolencia	35 (3.5)	114 (11.6)	168 (16.8)
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	105 (10.6)	174 (17.8)	198 (19.8)
Fatiga	39 (3.9)	83 (8.5)	92 (9.2)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	50 (5.0)	132 (13.5)	237 (23.7)
Hiperhidrosis	9 (0.9)	52 (5.3)	60 (6.0)
Prurito	16 (1.6)	51 (5.2)	134 (13.4)

LP, liberación prolongada; LC, liberación controlada.* La incidencia se basa en el número de pacientes que experimentaron ≥ 1 TAES, no en el número de eventos

Tabla 17: Eficacia y seguridad de tapentadol de liberación prolongada en dolor crónico de osteoartritis y dolor lumbar: Eventos adversos surgidos del tratamiento, n (%), informados por al menos 5% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento (población de seguridad) (Lange et al. 2010)

La incidencia global de trastornos gastrointestinales fue más baja en grado estadísticamente significativo en el grupo de tapentadol LP (42.8% [420/981]) en comparación con el grupo de oxicodona de liberación controlada (LC) (65.6% [657/1001]; $p < 0.001$). La incidencia de trastornos del sistema nervioso fue numéricamente más baja en el grupo de tapentadol LP (40.2% [394/980]) comparada con el grupo de oxicodona LC (46.3% [463/1001]), así como la incidencia de trastornos de piel y tejido subcutáneo (13.5% [132/980] frente a 23.7% [237/1001]), particularmente prurito (5.2% [51/980] frente a 13.4% [134/1001]).

De acuerdo con las condiciones del metaanálisis de no inferioridad, la no inferioridad de la eficacia de tapentadol LP comparada con la de oxicodona LC se evaluó porque el perfil de tolerabilidad gastrointestinal de tapentadol LP fue superior al de oxicodona LC. Una condición exigida por el método de análisis de Hauschke y Pigeot se cumplió porque la oxicodona LC fue significativamente superior al placebo tanto en el cambio desde el valor inicial en el promedio de la intensidad del dolor a la semana 12 del periodo de mantenimiento como en el periodo general de mantenimiento usando la UOTD ($p < 0.001$ para las dos comparaciones). Los resultados del análisis de no inferioridad demostraron que para los dos criterios primarios de valoración, la eficacia de tapentadol LP fue no inferior a la oxicodona LC ($p < 0.001$) y tapentadol LP tuvo superior tolerabilidad gastrointestinal que oxicodona LC ($p < 0.001$).

Los resultados de los análisis de los respondedores, la impresión global de cambio del paciente, los dominios de la Forma Corta-36 (excepto la salud general) y el índice del estado de salud EuroQol de 5 dimensiones (tabla 18) fueron significativamente superiores con tapentadol LP que con oxicodona LC (todos, $p \leq 0.048$)

Medida EQ-5D	puntuación inicial media	Placebo (n = 990)	puntuación inicial media	Tapentadol LP (n = 978)	puntuación inicial media	Oxicodona LC (n = 998)
Movilidad ^{a,b}	1.9	-0.1 (0.01)	1.9	-0.2 (0.01)	1.9	-0.1 (0.01)
Autocuidado ^{a,c}	1.3	-0.0 (0.01)	1.3	-0.1 (0.01)	1.3	-0.0 (0.01)
Actividades usuales ^a	1.9	-0.1 (0.02)	1.9	-0.2 (0.02)	1.9	-0.1 (0.02)
Dolor/molestias ^{a,c}	2.4	-0.4 (0.02)	2.4	-0.4 (0.02)	2.4	-0.4 (0.02)
Ansiedad/depresión ^a	1.5	-0.1 (0.02)	1.5	-0.1 (0.02)	1.4	-0.0 (0.02)
Índice estado de salud ^d	0.4	0.1 (0.01)	0.4	0.2 (0.01) ^{#**}	0.4	0.1 (0.01)
Estado de salud (EVA) ^{e,f}	59.6	5.5 (0.97)	59.4	8.0 (0.68)	60.6	5.1 (0.63)

^a Puntuaciones en dimensiones individuales, calificadas por los pacientes en una escala de 3 puntos (1 = “no problemas”; 2 = “algunos problemas”; 3 = “problemas extremos”).

^b Placebo, n = 990; tapentadol LP, n = 978; oxicodona LC, n = 997.

^c Placebo, n = 989; tapentadol LP, n = 978; oxicodona LC, n = 998.

^d La puntuación del índice del estado de salud entre 0 y 1 (0 = “muerto” a 1 = “salud plena”) se derivó calificando las respuestas a la encuesta de salud del EQ-5D usando un algoritmo ponderado por utilidad.

^e Puntuación del estado de salud, que fue calificada por los pacientes en una VAS de 100 mm.

^f Placebo, n = 988; tapentadol LP, n = 978; oxicodona LC, n = 997.

P < 0.001 frente a placebo

** P < 0.001 frente a oxicodona LE

SE, error estándar; EQ-5D, Dimensión EuroQol-5; EVA, escala visual análoga.

Tabla 18: Eficacia y seguridad de tapentadol de liberación prolongada en dolor crónico por osteoartritis y dolor lumbar: Puntuaciones del EQ-5D: media de las puntuaciones iniciales y cambios desde el valor inicial hasta el criterio de valoración (Lange et al. 2010)

Conclusiones

- Tapentadol LP 100 mg - 250 mg dos veces al día mostró eficacia similar a la oxicodona LC 20 mg - 50 mg dos veces al día en el manejo del dolor crónico de la rodilla por osteoartritis y el dolor lumbar, con un superior perfil de tolerabilidad gastrointestinal y menos interrupciones del tratamiento.
- Adicionalmente podría considerarse especialmente beneficioso para los pacientes que necesitan terapia prolongada para dolor crónico porque menos interrupciones del tratamiento pueden traducirse en una mejor adherencia.

3.2.4 Neuropatía diabética periférica

De 10% a 20% de los pacientes con diabetes mellitus están afectados por una neuropatía diabética periférica dolorosa. Esta patología también se trata con μ -opioides puros como la oxicodona y la morfina, pero estos medicamentos se asocian ampliamente varios efectos secundarios gastrointestinales y del sistema nervioso central que pueden hacer que los pacientes dejen de tomar su medicamento. Tapentadol puede ser una opción adecuada de tratamiento porque ofrece buena eficacia clínica con un favorable perfil de tolerabilidad en comparación con los opioides clásicos.

Manejo de la neuropatía diabética periférica dolorosa (KF 5503/36)**Diseño**

Estudio multicéntrico, aleatorizado-, controlado con placebo, doble ciego, en grupos paralelos.

Métodos

En este estudio se incluyeron pacientes con dolor moderado a severo debido a neuropatía diabética periférica crónica. El estudio constó de 2 fases principales, una fase a etiqueta abierta y una fase doble ciego. En las 3 semanas de la fase de titulación a etiqueta abierta los sujetos recibieron tapentadol LP titulado hasta una dosis óptima de 100 mg hasta 250 mg dos veces al día. Al final de la titulación los pacientes que tuvieron una reducción de por lo menos un punto en su NRS ingresaron en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. Los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento con tapentadol LP siguieron tomando su dosis óptima, determinada durante la fase a etiqueta abierta. Los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento con placebo fueron cambiados a tapentadol LP 100 mg dos veces al día durante los primeros 3 días, luego recibieron placebo del día 4 en adelante. Durante las primeras 4 días de la fase doble ciego, a los pacientes se les permitió recibir 2 dosis de tapentadol LP 25 mg al día como analgesia adicional y del día 4 en adelante se les permitió 1 dosis de tapentadol LP 25 mg al día.

El criterio primario de valoración de eficacia fue el cambio desde el valor inicial en la asignación aleatoria en el promedio de la intensidad del dolor en el curso de la última semana (Semana 12) de la fase doble ciego, determinada con mediciones dos veces al día en una NRS de 11 puntos. Como parte de los criterios secundarios de valoración del estudio, los resultados de calidad de vida se evaluaron usando la encuesta de salud de la Forma Corta (SF)-36 (evalúa 8 dimensiones de bienestar físico, social y mental y 2 puntuaciones resumidas). Esta encuesta fue contestada en puntos de tiempo previamente especificados. Además, los pacientes contestaron un cuestionario del Breve Inventario de Dolor (BPI) (valora la intensidad del dolor y su interferencia con el funcionamiento) al comienzo del tratamiento a etiqueta abierta (en condiciones iniciales) y al final de tratamiento doble ciego (o interrupción anticipada del mismo).

Resultados

Durante la fase a etiqueta abierta, 588 pacientes recibieron, por lo menos, 1 dosis de tapentadol LP y entraron en el análisis de seguridad. 389 pacientes (placebo, $n = 193$; tapentadol LP, $n = 196$) recibieron por lo menos 1 dosis de medicamento del estudio en la fase doble ciego y fueron incluidos en las poblaciones doble ciego de eficacia y seguridad.

En la población de seguridad a etiqueta abierta, la media (DE) de las puntuaciones de intensidad del dolor se redujo de 7.3 (1.43), o dolor severo, al comienzo de la fase a etiqueta abierta a 3.5 (1.89), o dolor leve, al final de la fase a etiqueta abierta. Durante el periodo de mantenimiento doble ciego, la intensidad media del dolor permaneció relativamente constante en el grupo de tapentadol LP y aumentó en el grupo de placebo. La media (DE) del cambio en la intensidad del dolor desde el comienzo hasta el final del periodo de mantenimiento doble ciego fue de -0.1 (1.69) para el grupo de tapentadol LP y 1.3 (2.41) para el grupo de placebo. La media de la diferencia de los mínimos cuadrados entre grupos fue -1.3 (intervalo de confianza de 95%, -1.70 a -0.92 ; $p < 0.001$).

El tratamiento con tapentadol LP se asoció con mejorías numéricas en todas las puntuaciones del SF-36 desde el comienzo hasta el final de la fase a etiqueta abierta. En promedio, los pacientes que recibieron tapentadol LP durante la fase doble ciego mantuvieron estas mejorías, en tanto que los pacientes que se cambiaron a placebo empeoraron observándose significativas diferencias entre grupos no solo en cuanto a dolor corporal, sino también en cuanto a las puntuaciones resumidas de rol físico, funcionamiento social y componente físico (todas, $p \leq 0.012$).

Tapentadol LP se asoció con reducciones significativas en comparación con placebo de la BPI total (media del cambio desde el comienzo del tratamiento a etiqueta abierta hasta el criterio de valoración, -3.1 frente a -2.2 , $p < 0.001$), puntuaciones de la subescala de interferencia del dolor (-3.0 frente a -2.0 , $p < 0.001$) y la subescala de dolor (-3.3 frente a -2.3 , $p < 0.001$). Al llegar

al criterio de valoración, 70.4% de los pacientes que recibieron tapentadol LP y 48.2% de los pacientes que recibieron placebo notificaron 50% de alivio del dolor en el BPI.

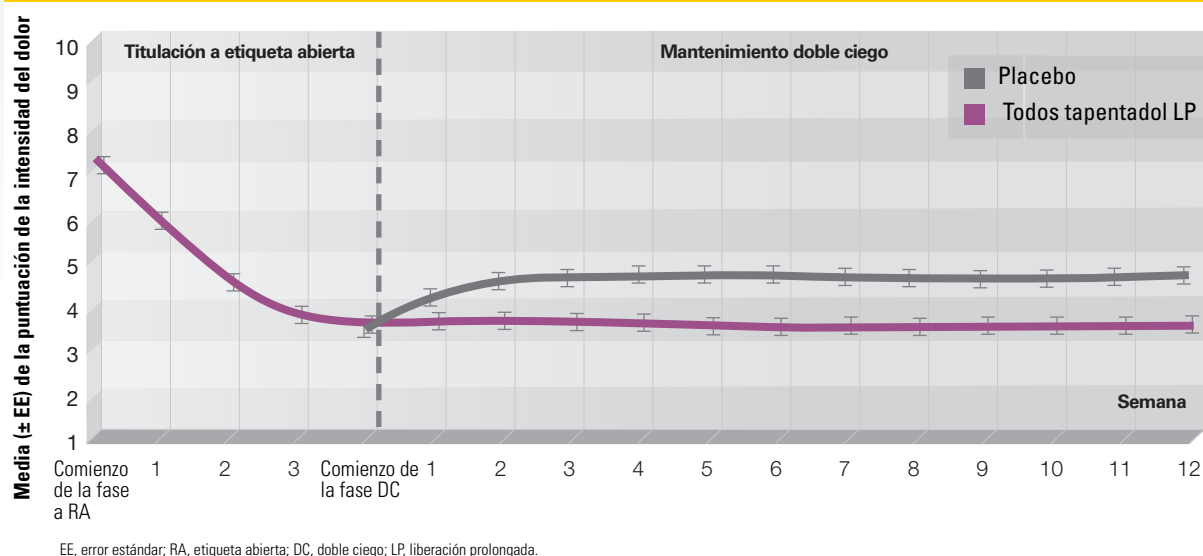


Figura 21: Eficacia y seguridad del tapentadol LP en pacientes con dolor de neuropatía diabética periférica: Media (EE) de la puntuación de la intensidad del dolor en el tiempo (Población DC de análisis de seguridad (Etropolski et al. 2009 c))

	Placebo (n = 193)	Tapentadol LP (n = 195)	Valor de p
Puntuación de interferencia del dolor ^a	-2.0 (2.45)	-3.0 (2.42)	<0.001
Puntuación de subescala de dolor	-2.4 (2.41)	-3.4 (2.25)	<0.001
Puntuación total BPI ^a	-2.2 (2.17)	-3.1 (2.13)	<0.001

^a Placebo, n = 192; tapentadol LP, n = 194. DE, desviación estándar; BPI, Breve Inventario de Dolor; IDT, intención de tratar; LP, liberación prolongada. Los pacientes podían notificar más de un TAES

Tabla 19: Eficacia y seguridad de tapentadol LP en pacientes con dolor por neuropatía diabética periférica: media (DE) del cambio desde el comienzo de la fase a etiqueta abierta hasta llegar al criterio de valoración en las puntuaciones de la subescala BPI y total (población doble ciego de intención de tratar, Schwartz et al. 2010)

Durante la fase a etiqueta abierta, 70.9% de los pacientes informaron de EA surgidos del tratamiento. Los TAES que se presentaron en por lo menos 5% de los pacientes durante la fase a etiqueta abierta incluyeron náuseas (21.4%), mareo (15.8%), somnolencia (15.1%), estreñimiento (10.7%), vómito (8.0%), cefalea (7.8%), fatiga (7.0%) y prurito (6.6%).

En la tabla 20 se describen los TAES notificados durante la fase doble ciego.

Evento adverso surgido del tratamiento n (%)	Placebo (n = 193)	Tapentadol LP (n = 196)
Trastornos gastrointestinales	27 (14.0)	57 (29.1)
Náuseas	12 (6.2)	27 (13.8)
Diarrea	8 (4.1)	16 (8.2)
Vómito	2 (1.0)	13 (6.6)
Estreñimiento	2 (1.0)	12 (6.1)
Trastornos del sistema nervioso	27 (14.0)	37 (18.9)
Mareo	3 (1.6)	15 (7.7)
Cefalea	10 (5.2)	10 (5.1)
Trastornos psiquiátricos	18 (9.4)	33 (16.8)
Ansiedad	8 (4.1)	18 (9.2)
Agitación nerviosa	8 (4.1)	11 (5.6)
Insomnio	7 (3.6)	10 (5.1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	34 (17.6)	28 (14.3)
Mialgia	14 (7.3)	13 (6.6)
Dolor óseo	10 (5.2)	8 (4.1)

Tabla 20: Eficacia y seguridad de tapentadol LP en pacientes con dolor de neuropatía diabética periférica: TAES que se presentaron en por lo menos 5% de los pacientes en la fase doble ciego (Etropolski et al. 2009 c)

Durante la fase a etiqueta abierta, 33.7% (198/588) de los pacientes suspendieron el tratamiento. La razón aducida con mayor frecuencia para la interrupción fue un evento adverso (17.4%). Durante la fase doble ciego, 30.6% de los pacientes del grupo de placebo y 30.1% de los pacientes del grupo de tapentadol LP suspendieron el tratamiento. Las razones aducidas con mayor frecuencia para la interrupción fueron falta de eficacia en el grupo de placebo (placebo, 14.0%; tapentadol LP 4.1%) y EA en el grupo de tapentadol LP (placebo, 7.8%; tapentadol LP 14.8%).

Durante la fase a etiqueta abierta, 20.1% de los pacientes informaron de la aparición de uno o más eventos adversos surgidos del tratamiento que condujeron al abandono del estudio ya sea en la fase a etiqueta abierta o en la fase doble ciego. Durante la fase doble ciego los eventos adversos surgidos del tratamiento que se iniciaron durante la fase doble ciego condujeron al abandono del estudio fueron notificados por 5.7% de los pacientes del grupo de placebo y 11.2% de los pacientes del grupo de tapentadol LP. La mayoría de los efectos secundarios que condujeron a la interrupción estuvieron relacionados con el sistema gastrointestinal o con el sistema nervioso central. Los efectos secundarios que con más frecuencia llevaron a la interrupción fueron náuseas (1.0% y 2.0% en los grupos de placebo y tapentadol LP, respectivamente), vómito (0% y 2.0%, respectivamente) y mareo (0% y 2.0%, respectivamente).

Conclusión

- En este estudio clínico tapentadol LP resultó seguro y efectivo para el manejo del dolor neuropático crónico. Fue bien tolerado, como se evidenció por el número relativamente bajo de abandonos del estudio.
- El perfil de seguridad de tapentadol LP en este estudio fue similar al perfil de tapentadol LP en estudios de Fase III en pacientes con dolor de osteoartritis y dolor lumbar moderado a severo.
- El tratamiento con tapentadol se asoció con mejorías del estado de salud que se mantuvieron durante las 12 semanas de tratamiento.

(Etropolski et al. 2009 b, Etropolski et al. 2009 c, Etropolski et al. 2009 d, Schwartz et al. 2009, Schwartz et al. 2010)

3.3 Tratamiento a largo plazo

De acuerdo con los requerimientos regulatorios el desarrollo clínico de nuevas terapias para el dolor agudo y crónico incluye estudios de mayor duración en busca de una caracterización adecuada de la seguridad por cuanto a menudo es necesario usar los medicamentos durante periodos de semanas o más largos para tratar síndromes dolorosos.

Se hicieron tres estudios de seguridad a largo plazo con tapentadol. A continuación se dan detalles sobre uno de los estudios en que se usó tapentadol en formulación de LI con una duración de 90 días (KF5503/34) y otro en que se usó tapentadol en formulación de LP con duración de 52 semanas (KF5503/24).

Tolerabilidad de tapentadol de liberación inmediata en pacientes con dolor lumbar u osteoartritis de la cadera o la rodilla en el curso de 90 días (KF 5503/34)

Diseño

Estudio aleatorizado, doble ciego, con comparador activo, de tolerabilidad en comparación con oxicodona LI.

Métodos

Pacientes con diagnóstico clínico de dolor lumbar o dolor por osteoartritis de la rodilla o cadera durante por lo menos 3 meses fueron asignados al azar en una proporción 4:1 a recibir bien sea tapentadol LI u oxicodona LI. Los pacientes del grupo de tapentadol LI podían tomar una dosis oral flexible de 50 mg ó 100 mg cada 4 a 6 horas según necesidad, hasta una dosis máxima de 600 mg al día. Los pacientes del grupo de oxicodona LI podían tomar una dosis oral flexible de 10 mg ó 15 mg cada 4 a 6 horas según necesidad, hasta una dosis máxima de 90 mg al día. El estudio tuvo un periodo de tamizaje de 4 semanas, un periodo de tratamiento doble ciego de 90 días y un periodo de seguimiento de 3 días. Los pacientes visitaron un centro médico cada 2 semanas de los días 1 al 71 y regresaron para una visita del final del tratamiento 3 semanas más tarde, en el día 91. Tapentadol LI se sometió a evaluación de tolerabilidad en el curso de 90 días, tolerabilidad con respecto a la oxicodona LI, síntomas de abstinencia e intensidad del dolor.

Los eventos adversos fueron vigilados a lo largo del periodo del estudio. Adicionalmente, se usó la Escala Clínica de Abstinencia de Opioides (COWS por sus siglas en inglés), que es una escala de 11 preguntas calificada por el médico que evalúa los componentes físicos de la abstinencia de opioides y se basa en preguntas y observaciones clínicas. Las respuestas se califican en una escala de tipo Likert que va de 0 a 4 ó 5 dependiendo de la pregunta. Las puntuaciones totales van de 0 a 48, en donde las puntuaciones más altas indican un síndrome más severo de abstinencia de opioides. Además, se usó la Escala subjetiva de abstinencia de opioides (SOWS por sus siglas en inglés), un cuestionario de 16 preguntas contestado por el paciente sobre la severidad de los síntomas asociados con detoxificación rápida de opioides. Cada pregunta se califica en una escala de respuestas de 5 puntos, que va de 0 ('en absoluto') a 4 ('en extremo'). La puntuación total se calcula como la sumatoria de las 16 preguntas, en donde las puntuaciones más altas indican mayor severidad del síndrome de abstinencia.

Se hicieron exámenes de laboratorio clínico, así como exámenes físicos, control de signos vitales y EKG de 12 derivaciones.

Resultados

Un total de 679 pacientes del grupo de tapentadol LI y 170 pacientes del grupo de oxicodona LI se incluyeron en los análisis. Tapentadol LI y oxicodona LI demostraron eficacia similar con base en las mediciones de la intensidad del dolor tomadas a lo largo el estudio.

El porcentaje de pacientes que suspendió antes de tiempo fue de 42% en el grupo de tapentadol LI frente a 49% en el grupo de oxicodona LI. La razón aducida con mayor frecuencia para el abandono del estudio fueron los eventos adversos, y un porcentaje más bajo de pacientes del grupo de tapentadol LI (21%) abandonó a causa de eventos adversos que en el grupo de oxicodona LI (31%).

La media de la dosis diaria total fue de 284 mg en el grupo de tapentadol LI y 42 mg en el grupo de oxicodona LI.

El medicamento del estudio fue tomado durante por lo menos 45 días por 67% de los pacientes del grupo de tapentadol LI y 61% de los pacientes del grupo de oxicodona LI.

Durante los 90 días del periodo de tratamiento, no hubo cambios relevantes en hallazgos de laboratorio, parcial de orina, signos vitales, o hallazgos del EKG. Una menor proporción de pacientes tratados con 50 mg ó 100 mg de tapentadol LI experimentaron eventos adversos surgidos del tratamiento (76.4%) que los que recibieron dosis de 10 mg ó 15 mg de oxicodona LI (82.9%).

Los eventos adversos gastrointestinales, del sistema nervioso y de la piel fueron los TAES más comunes notificados por al menos 5% de los pacientes. Específicamente, los eventos adversos gastrointestinales fueron notificados por 44.2% de los pacientes que recibieron tapentadol LI y 63.5% de los pacientes que recibieron oxicodona LI e incluyeron náuseas, vómito y estreñimiento. Los eventos adversos del sistema nervioso fueron notificados por 36.7% de los pacientes tratados con tapentadol LI y por 37.1% de los tratados con oxicodona LI e incluyeron mareo, cefalea y somnolencia.

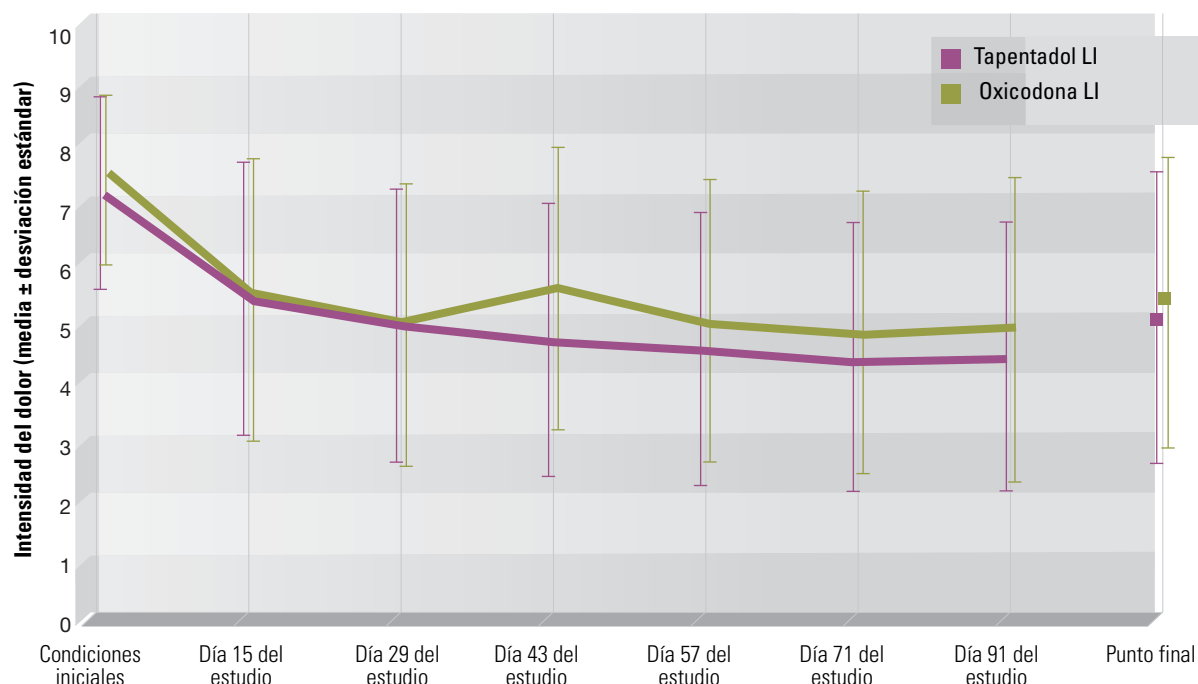


Figura 22: Tolerabilidad de tapentadol de liberación inmediata en pacientes con dolor lumbar o osteoartritis de la cadera o la rodilla durante 90 días: Puntuaciones de intensidad del dolor en el tiempo (Hale et al. 2009)

Evento adverso, n (%)	Tapentadol LI (n = 679)	Oxycodona LI (n = 170)
Gastrointestinal	300 (44.2)	108 (63.5)
Náuseas	125 (18.4)	50 (29.4)
Vómito	115 (16.9)	51 (30.0)
Estreñimiento	87 (12.8)	46 (27.1)
Diarrea	45 (6.6)	10 (5.9)
Boca seca	36 (5.3)	5 (2.9)
Sistema nervioso	249 (36.7)	63 (37.1)
Mareo	123 (18.1)	29 (17.1)
Cefalea	78 (11.5)	17 (10.0)
Somnolencia	69 (10.2)	16 (9.4)
Fatiga	38 (5.6)	4 (2.4)
Piel y tejido subcutáneo	58 (8.5)	27 (15.9)
Prurito	29 (4.3)	20 (11.8)

IR, liberación inmediata

Tabla 21: Tolerabilidad de tapentadol de liberación inmediata en pacientes con dolor lumbar o dolor por osteoartritis de la cadera o la rodilla en el curso de 90 días: Eventos adversos surgidos del tratamiento notificados por ≥5% de los pacientes (Hale et al. 2009)

Especialmente en los primeros 5 días del tratamiento se presentaron diferencias claras entre los grupos de tratamiento en cuanto a las náuseas y el vómito, efectos secundarios que son más prominentes dentro de los primeros días de tratamiento con agonistas μ -opioides. Los pacientes del grupo de tapentadol LI experimentaron considerablemente menos náuseas (10.3% frente a 21.8%) y vómito (3.5% frente a 12.9%) comparados con los pacientes del grupo de oxycodona LI, respectivamente, en el Día 2.

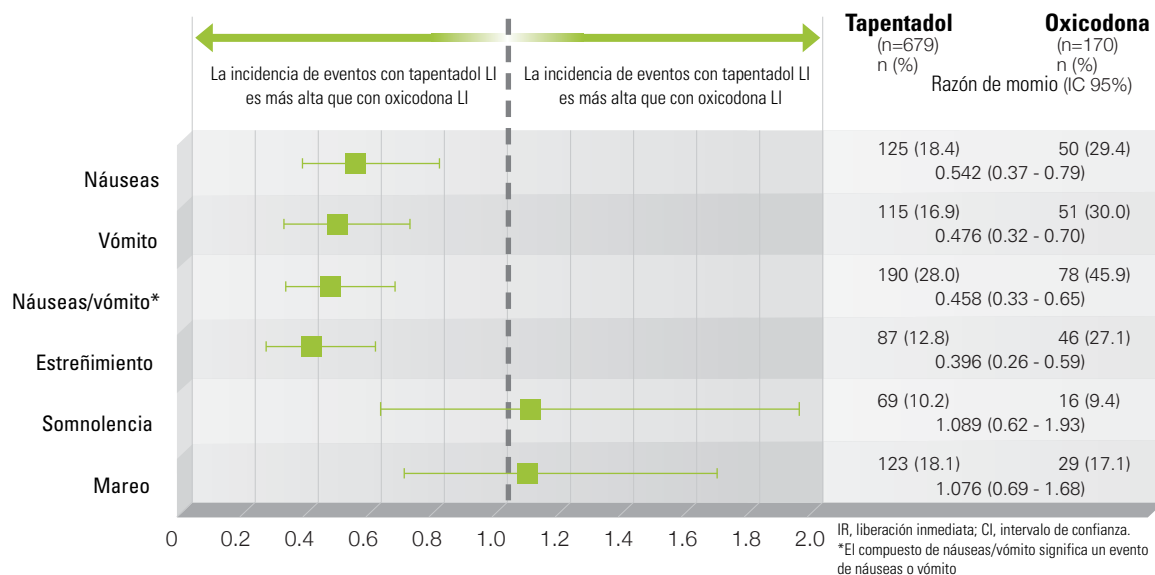


Figura 23: Tolerabilidad de tapentadol de liberación inmediata en pacientes con dolor lumbar o dolor por osteoartritis de la cadera o la rodilla en el curso de 90 días: Razón de probabilidades e intervalo de confianza de 95% para eventos adversos gastrointestinales y del sistema nervioso en comparación con oxycodona LI (Hale et al. 2009)

Tapentadol (n = 679) n (%)	Oxicodona (n = 170) n (%)
Razón de momio (IC 95%)	
125 (18.4)	50 (29.4)
0.542 (0.47 - 0.79)	
115 (16.9)	51 (30.0)
0.476 (0.42 - 0.70)	
190 (28.0)	78 (45.9)
0.458 (0.43 - 0.65)	
87 (12.8)	46 (27.1)
0.496 (0.26 - 0.59)	
69 (10.2)	16 (9.4)
1.089 (0.62 - 1.93)	
123 (18.1)	29 (17.1)
1.076 (0.69 - 1.68)	

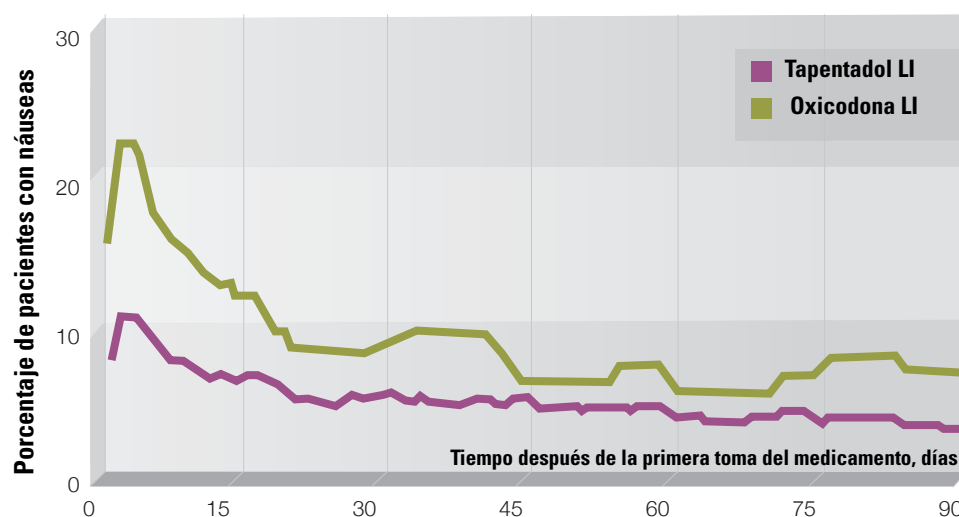


Figura 24: Tolerabilidad de tapentadol de liberación inmediata en pacientes con dolor lumbar o dolor por osteoartritis de la cadera o la rodilla en el curso de 90 días: Incidencia diaria de náuseas (Hale et al. 2009)

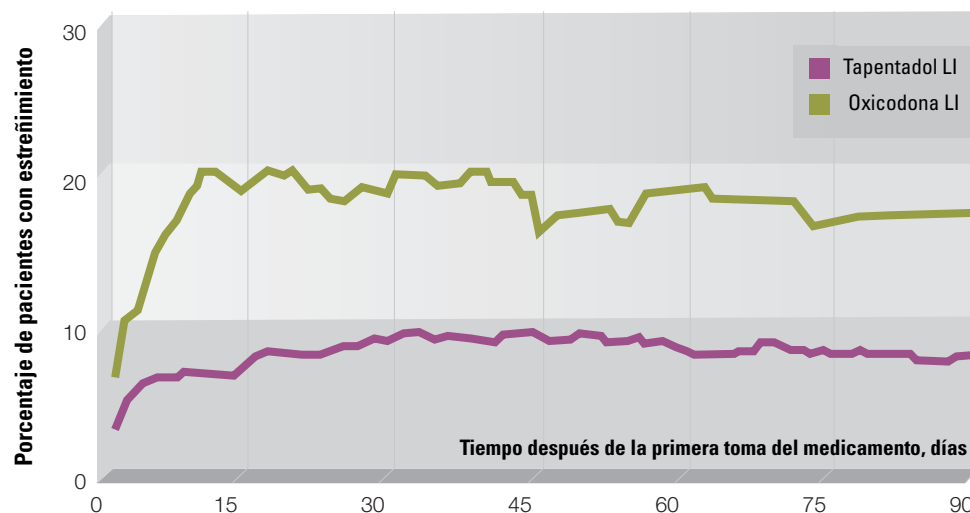


Figura 25: Tolerabilidad del tapentadol de liberación inmediata en pacientes con dolor lumbar o dolor de osteoartritis de la cadera o la rodilla en el curso de 90 días: Incidencia diaria de estreñimiento (Hale et al. 2009)

Conclusión

- Un esquema flexible de dosificación de tapentadol LI 50 mg ó 100 mg, administrado hasta por 90 días, ofreció analgesia efectiva con un mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal y con menos prurito comparado con oxycodona LI 10 mg ó 15 mg en el manejo del dolor lumbar o dolor de osteoartritis de la cadera o la rodilla. (Hale et al. 2009)

Seguridad y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo de tapentadol LP u oxycodona LC en pacientes con dolor crónico lumbar o de osteoartritis (KF 5503/24)

Diseño

Estudio aleatorizado, multicéntrico, etiqueta abierta, en grupos paralelos, con comparador activo, de Fase III.

Métodos

Pacientes con dolor crónico moderado a severo fueron asignados aleatoriamente en proporción 4:1 a recibir dos dosis diarias orales, controladas, ajustables de tapentadol LP 100 mg – 250 mg u oxycodona LC 20 mg – 50 mg. El tratamiento se inició con dos dosis diarias de tapentadol LP 50 mg u oxycodona LC 10 mg durante los primeros 3 días, seguido de dosis de 100 mg ó 20 mg dos veces al día, respectivamente, durante los siguientes 4 días. Durante las siguientes 51 semanas del periodo de mantenimiento, los pacientes podían ajustar sus dosis mediante titulación ascendente en incrementos de tapentadol LP 50 mg u oxycodona LC 10 mg dos veces al día hasta un máximo de 250 mg ó 50 mg dos veces al día, respectivamente, a intervalos de por lo menos 3 días. Los pacientes también podían reducir su dosis mediante titulación descendente hasta las dosis mínimas de tapentadol LP 100 mg u oxycodona LC 20 mg dos veces al día.

En cada una de las visitas del estudio los pacientes indicaron su puntuación de intensidad del dolor durante las 24 horas anteriores en la NRS de 11 puntos.

Los eventos adversos y los abandonos del estudio fueron monitoreados a lo largo el estudio. Se hicieron exámenes de laboratorio, mediciones de los signos vitales y electrocardiogramas.

Resultados

1.117 pacientes recibieron por lo menos 1 dosis de medicamento del estudio y se incluyeron en los análisis de seguridad. 487 (54.5%) pacientes del grupo de tapentadol LP y 92 (41.4%) pacientes del grupo de oxicodona LC tomaron medicamento del estudio durante por lo menos 6 meses.

227 (25%) pacientes del grupo de tapentadol LP y 44 (20%) pacientes del grupo de oxicodona LC tomaron medicamento del estudio durante por lo menos 1 año. La mediana de la duración del tratamiento fue más larga en el grupo de tapentadol LP (38.3 semanas) que en el grupo de oxicodona LC (8.4 semanas).

La eficacia en lo que respecta a la intensidad del dolor fue comparable en los dos grupos. Las medias de las puntuaciones iniciales de intensidad del dolor fueron de 7.58 en el grupo de tapentadol LP y 7.61 en el grupo de oxicodona LC. Al llegar al punto del criterio de valoración del estudio, las medias de las puntuaciones de dolor se redujeron a 4.37 en el grupo de tapentadol LP y 4.52 en el grupo de oxicodona LC.

La mediana de la duración del tratamiento fue sustancialmente más larga con tapentadol LP (38.3 semanas) frente a oxicodona LC (8.4 semanas), lo cual puede ser explicado por una menor tasa de abandonos con tapentadol LP:

De los 894 pacientes que recibieron tapentadol LP y los 223 pacientes que recibieron oxicodona LC, 46.2% y 35.0% completaron 52 semanas de tratamiento, respectivamente. Las razones para la interrupción se dan en la tabla 22.

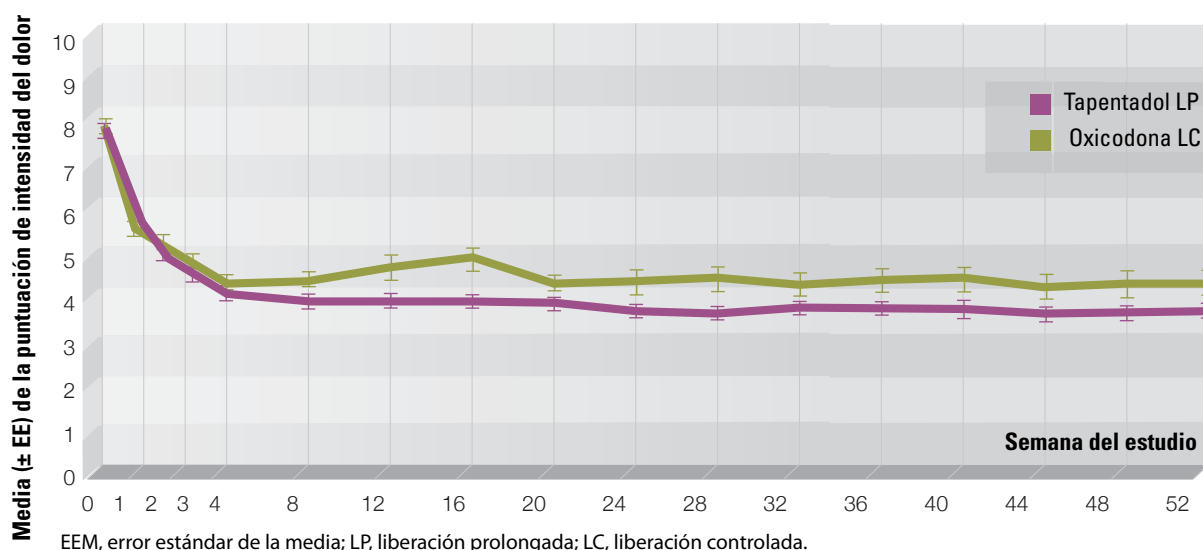


Figura 26: Seguridad y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo de tapentadol LP u oxycodona LC en pacientes con dolor lumbar crónico o de osteoartritis: Medias (EE) de las puntuaciones de intensidad del dolor en el tiempo en la población de intención de tratar (Grond et al. 2009 a)

	Tapentadol LP (n = 894)	Oxycodona LE (n = 223)
Culminación del tratamiento n (%)	413 (46.2)	78 (35.0)
Razones para la interrupción, n (%) ^a	481 (53.8)	145 (65.0)
Evento adverso	203 (22.7)	82 (36.8)
Decisión del paciente	94 (10.5)	31 13.9)
Falta de eficacia	72 (8.1)	7 (3.1)
Incumplimiento con medicamento de estudio	42 (4.7)	15 (6.7)
Pérdida para el seguimiento	40 (4.5)	7 (3.1)
Resolución del dolor	2 (0.2)	0
Resolución del dolor	28 (3.1)	3 (1.3)

LP, liberación prolongada; LC, liberación controlada

^a Los valores pueden no dar la suma total a causa del redondeo

Tabla 22: Seguridad y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo de tapentadol LP u oxycodona LC en pacientes con dolor crónico lumbar o de osteoartritis: Razones para el abandono del estudio (Grond et al. 2009 a)

El tratamiento a largo plazo con tapentadol LP se asoció con incidencias más bajas de los efectos secundarios informados con mayor frecuencia (tabla 23)

Evento adverso surgido del tratamiento, n (%)	Tapentadol LP (n = 894)	Oxicodona LC (n = 223)
Gastrointestinal	465 (52.0)	143 (64.1)
Estreñimiento	202 (22.6)	86 (38.6)
Náuseas	162 (18.1)	74 (33.2)
Vómito	63 (7.0)	30 (13.5)
Boca seca	81 (9.1)	10 (4.5)
Diarrea	71 (7.9)	12 (5.4)
Sistema nervioso	406 (45.4)	89 (39.9)
Mareo	132 (14.8)	43 (19.3)
Somnolencia	133 (14.9)	25 (11.2)
Cefalea	119 (13.3)	17 (7.6)
Infecciones e infestaciones	261 (29.2)	51 (22.9)
Sinusitis	33 (3.7)	13 (5.8)
Nasofaringitis	49 (5.5)	6 (2.7)
Psiquiátrico	192 (21.5)	30 (13.5)
Insomnio	60 (6.7)	9 (4.0)
General	184 (20.6)	43 (19.3)
Fatiga	87 (9.7)	23 (10.3)
Piel y tejido subcutáneo	151 (16.9)	48 (21.5)
Prurito	48 (5.4)	23 (10.3)

LP, liberación prolongada, LC, liberación controlada

Tabla 23: Seguridad y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo de tapentadol LP u oxicodona LC en pacientes con dolor crónico lumbar o de osteoartritis: Eventos adversos surgidos del tratamiento que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes (Lange et al. 2009)

Los eventos adversos que surgen del tratamiento condujeron al abandono del estudio en 22.7% de los pacientes del grupo de tapentadol LP y 36.8% de los pacientes del grupo de oxicodona LC. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron náuseas, vómito, estreñimiento, mareo, fatiga y somnolencia. Estos fueron notificados por un porcentaje más bajo de pacientes del grupo de tapentadol LP que del grupo de oxicodona LC.

El aumento del porcentaje de pacientes que abandonaron a causa de eventos adversos fue más

rápido en el grupo de oxicodona LC que en el grupo de tapentadol LP durante las primeras 4 semanas y continuó más lento a lo largo el estudio en ambos grupos.

La incidencia de eventos adversos serios fue baja en ambos grupos de tratamiento, siendo de 5,5% para tapentadol LP y 4,0% para oxicodona LC. No hubo muertes durante el año del estudio.

Conclusión

- Tapentadol LP 100 mg - 250 mg dos veces al día ofreció un buen efecto analgésico indicado por mejoría de la intensidad del dolor notificada a lo largo del estudio, comparable a las de oxicodona LC 20 mg – 50 mg dos veces al día.
- Tapentadol LP demostró de forma constante una mejora de la tolerabilidad gastrointestinal expresada por menor incidencia de estreñimiento, náuseas y vómito, así como menor incidencia de mareo, insomnio y prurito, en comparación con oxicodona LC.
- El tratamiento con tapentadol LP se asoció con un menor porcentaje general de pacientes que abandonaron el estudio a causa de eventos adversos en comparación con oxicodona LC. Esto indica que el tapentadol LP fue mejor tolerado en la terapia a largo plazo y ofrece una mejor opción para el manejo a largo plazo del dolor crónico.

(Grond et al. 2009 a, Grond et al. 2009 b, Lange et al. 2009, Weber et al. 2009, Kuperwasser et al. 2009)

Tapentadol es un novedoso analgésico de acción central con agonismo del receptor μ de opioi-

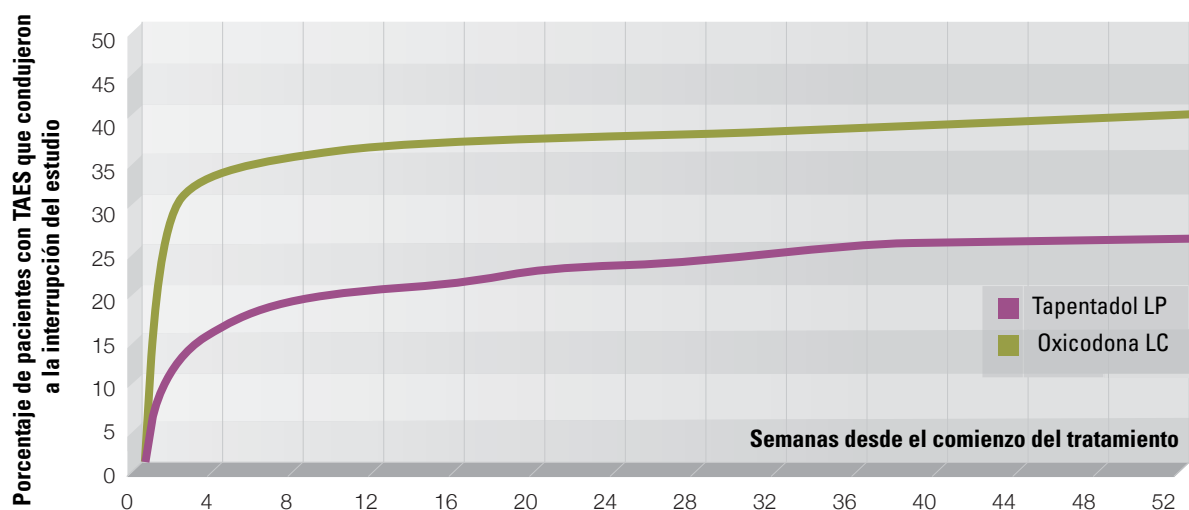


Figura 27: Tolerabilidad del tapentadol LP con base en interrupciones debidas a eventos adversos en un estudio aleatorizado de seguridad de Fase III de 1 año de duración: Tiempo hasta la aparición de TAES que condujeron a la interrupción del estudio en la población de seguridad (Weber et al. 2009)

4. Tolerabilidad y seguridad

des e inhibición de la recaptación de noradrenalina en una misma molécula. Debido a los 2 mecanismos de acción en la molécula de tapentadol que ofrecen efectos analgésicos complementarios, que se traducen en un efecto “ahorrador de opioides”, es razonable esperar que la frecuencia y/o intensidad de las reacciones medicamentosas relacionadas con opioides sean menores con tapentadol que con los opioides clásicos.

Los resultados del programa de desarrollo clínico de tapentadol, incluidos los estudios de eficacia y tolerabilidad de Fase I, Fase II y Fase III y dos estudios de seguridad a largo plazo, mostraron que tapentadol en las dosis examinadas para uso clínico es un medicamento seguro, con un perfil de eventos adversos que concuerda con el de los analgésicos de acción central. En comparación con los opioides clásicos se observó una mejoría clínicamente relevante sobre todo en lo que respecta a tolerabilidad gastrointestinal.

No se observaron cambios clínicamente importantes relacionados con el tratamiento en los hallazgos de laboratorio o el EKG, ni se han detectado efectos noradrenérgicos clínicamente relevantes, p.ej., con la frecuencia cardiaca o la presión arterial durante el programa de desarrollo. (Hartrick et al. 2009 a, Upmalis et al. 2009a)

4.1 Eventos adversos surgidos del tratamiento

Tapentadol LI

Un análisis agrupado de 7 estudios de Fase II y de Fase III (ver la tabla 24) determinó la incidencia de TEAS asociados con tapentadol LI en comparación con oxicodona LI.

Los pacientes que sufrían de dolor moderado a severo recibieron dosis múltiples de tapentadol LI 21 mg a 120 mg, oxicodona LI 10 mg o 15 mg o placebo. Un total de 1.880 pacientes recibieron tapentadol LI, 615 recibieron oxicodona LI y 452 recibieron placebo. Las medias (DE) de las duraciones del tratamiento con placebo, tapentadol LI y oxicodona LI fueron así: placebo: 4.9 (3.79) días, tapentadol LI: 25.5 (35.96) días y oxicodona LI: 19.4 (32.05) días.

Descripción del estudio	
Estudios de Fase II	
Dolor dental post-operatorio (únicamente fase de dosis múltiples) (2 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con dolor dental post-operatorio moderado a severo • Grupos de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Tapentadol LI 43 mg • Placebo • Durante la fase de múltiples dosis los pacientes tomaron medicamento de estudio cada 6 horas durante 2 días
Dolor crónico de origen no maligno (únicamente fase de dosis múltiples) (5 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con dolor crónico de origen no maligno moderado a severo • El tratamiento incluyó dosis de 21 y 43 mg de tapentadol LI • Durante la fase de múltiples dosis los pacientes tomaron medicamento de estudio cada 6 horas durante 5 días
Cirugía de hallux valgus (3 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con dolor agudo moderado a severo luego de cirugía ortopédica (cirugía de hallux valgus) • Grupos de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Tapentadol LI 50 y 100 mg • Oxycodona HCl LI 10 mg • Placebo • Los pacientes tomaron medicamento de estudio cada 4 a 6 horas de los días 2 a 5
Cirugía de hallux valgus (12 horas)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con dolor agudo moderado a severo luego de cirugía ortopédica (cirugía de hallux valgus) • Grupos de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Tapentadol LI (varias dosis/régimen) • Oxycodona HCl LI 10 mg • Placebo • Los pacientes tomaron medicamento de estudio cada 4 horas durante un periodo de 12 horas

Estudios de Fase III	
Cirugía de hallux valgus (3 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con dolor postoperatorio agudo luego de cirugía de hallux valgus • Grupos de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Tapentadol LI 50, 75, o 100 mg • Oxicodona HCl LI 15 mg • Placebo • Los pacientes tomaron medicamento de estudio con el primer intervalo de dosis de 1 a 6 horas, luego cada 4 a 6 horas por 72 horas durante el periodo doble ciego
Enfermedad articular en etapa terminal (10 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con dolor moderado a severo que eran candidatos para reemplazo articular de la cadera o la rodilla electivo primario total o parcial debido a osteoartritis crónica • Grupos de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Tapentadol LI 50 ó 75 mg • Oxicodona HCl LI 10 mg • Placebo • Primera dosis fue administrada por la noche del día 1, luego cada 4 a 6 horas con respecto a la dosis previa durante las horas de vigilia hasta por 10 días. Los pacientes del grupo de tapentadol LI 75 mg tomaron 50 mg en el día 1 y 75 mg en los días 2 a 10
Dolor lumbar o de osteoartritis (90 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con dolor lumbar crónico o dolor crónico secundario a osteoartritis de la cadera o la rodilla de por lo menos 3 meses de evolución • Grupos de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Tapentadol LI 50 ó 100 mg • Oxicodona HCl IR 10 ó 15 mg • Los pacientes tomaron medicamento de estudio cada 4 a 6 horas según necesidad hasta por 90 días

Tabla 24: Análisis agrupado de la incidencia de eventos adversos surgidos del tratamiento en estudios de Fases II/III con tapentadol LI: descripciones de estudios aleatorizados, doble ciegos, en grupos paralelos, de dosis múltiples de Fases II/III estudios con tapentadol LI incluidos en el análisis agrupado.

Por lo menos 1 TAES fue notificado 76% de los pacientes tratados con tapentadol LI comparado con 85% de los pacientes del grupo de oxicodona LI y 40% de los pacientes del grupo de place-

bo. Las incidencias de los TAES informados con mayor frecuencia en los grupos de tapentadol LI y oxicodona LI, respectivamente, fueron náuseas (31% y 47%), mareo (25% y 26%), vómito (19% y 33%), somnolencia (15% y 13%), cefalea (11% y 10%), estreñimiento (8% y 20%) y prurito (5% y 11%).

No se presentaron muertes y el porcentaje de pacientes con TAES serios fue bajo (<1%) entre los grupos. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio por cualquier razón fue el mismo en los grupos de placebo (33%) y tapentadol LI (33%), pero fue más alto en el grupo de oxicodona LI (37%). El porcentaje de pacientes que suspendieron a causa de falta de eficacia fue más alto en el grupo de placebo (30%) que en los grupos de tapentadol LI (11%) u oxicodona LI (11%). Los TAES condujeron al abandono en 2% de los pacientes del grupo de placebo, 11% de los pacientes del grupo de tapentadol LI y 17% de los pacientes del grupo de oxicodona LI. De los TAES que condujeron a la interrupción del estudio, los TAES gastrointestinales fueron los más usuales y fueron notificados por un porcentaje más alto de pacientes del grupo de oxicodona LI (13%) que de los grupos de placebo (1%) o tapentadol LI (5%).

	Tapentadol LI n (%) (n = 1.880)	Oxicodona HCl LI n (%) (n = 615)	Placebo n (%) (n = 452)
Pacientes que experimentan ≥ 1 TAES	1.428 (76)	524 (85)	179 (40)
Pacientes que experimentan ≥ 1 TAES serios	7 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
TAES que conducen a interrupción	211 (11)	107 (17)	8 (2)

TAES, evento adverso surgido del tratamiento

Tabla 25: Análisis agrupado de la incidencia de eventos adversos surgidos del tratamiento en estudios de Fases II/III con tapentadol LI: Resumen de eventos adversos surgidos del tratamiento (Upmalis et al. 2009b)

TAES	Tapentadol LI (n = 1.880)	Oxicodona HCl IR (n = 615)	Placebo n = 452)
Náuseas	588 (31)	286 (47)	47 (10)
Mareo	462 (25)	158 (26)	29 (6)
Vómito	362 (19)	200 (33)	13 (3)
Somnolencia	273 (15)	81 (13)	12 (3)
Cefalea	211 (11)	63 (10)	30 (7)
Estreñimiento	142 (8)	124 (20)	6 (1)
Prurito	93 (5)	70 (11)	8 (2)
Boca seca	74 (4)	15 (2)	2 (<1)
Fatiga	70 (4)	29 (5)	3 (1)
Diarrea	65 (3)	12 (2)	13 (3)
Hiperhidrosis	54 (3)	30 (5)	3 (1)
Prurito generalizado	47 (3)	24 (4)	2 (<1)

Tabla 26: Análisis agrupado de la incidencia de eventos adversos surgidos del tratamiento en estudios de Fases II/III con tapentadol LI: TAES que se presentan en $\geq 3\%$ de los pacientes en los grupos de tapentadol LI, oxicodona LI y placebo (Upmalis et al. 2009 b)

Los resultados de este análisis agrupado demostraron que el perfil reacciones medicamentosas adversas de tapentadol LI concuerda con el de los analgésicos de acción central que tienen actividad agonista μ -opioide, pero estos resultados también destacaron la superior tolerabilidad GI en comparación con opioides clásicos fuertes, como quedó en evidencia por las incidencias más bajas de náuseas, vómito y estreñimiento. También se observó una menor incidencia de prurito en pacientes tratados con tapentadol LI frente a oxicodona LI. Como consecuencia de la superior tolerabilidad un porcentaje más bajo de pacientes interrumpieron el estudio en el grupo de tapentadol LI que el grupo de oxicodona LI, lo cual indica que el tratamiento con tapentadol LI puede mejorar el cumplimiento del paciente y comportar un alivio del dolor más coherente (Upmalis et al. 2009 b)

Tapentadol LP

La incidencia de TEAS asociados con tapentadol LP se determinó en un análisis agrupado de 4 estudios controlados de ajuste de la dosis de Fase III en pacientes con dolor lumbar o dolor por osteoartritis.

Dolor de rodilla por OA (estudio 1 de Fase III en OA) (NCT00421928) (n = 1023)	Pacientes con dolor crónico de la rodilla por OA moderado a severo Periodo de titulación doble ciego de 3 semanas, hasta una dosis óptima en términos de alivio del dolor y tolerabilidad, seguido de un periodo de mantenimiento doble ciego, de ajuste controlado la dosis, de 12 semanas de duración
Dolor de rodilla por OA (estudio 2 de Fase III en OA) (NCT00486811) (n = 987)	Pacientes con dolor crónico de la rodilla por OA moderado a severo Periodo de titulación doble ciego de 3 semanas hasta una dosis óptima en términos de alivio del dolor y tolerabilidad, seguido de un periodo de mantenimiento doble ciego, de ajuste controlado la dosis, de 12 semanas de duración
Dolor lumbar (NCT0049176) (n = 965)	Pacientes con dolor lumbar crónico moderado a severo Periodo de titulación doble ciego de 3 semanas, hasta una dosis óptima en términos de alivio del dolor y tolerabilidad, seguido de un periodo de mantenimiento doble ciego, de ajuste controlado la dosis, de 12 semanas de duración
Seguridad a un año (dolor lumbar o dolor de cadera o rodilla por OA) (NCT00361504) (n = 1117)	Pacientes con dolor crónico moderado a severo de cadera o rodilla por OA o dolor lumbar Periodo de titulación de una semana, a etiqueta abierta, seguido de un periodo de mantenimiento a etiqueta abierta de ajuste controlado de la dosis de hasta 51 semanas

Tabla 27: Panorama del análisis agrupado de los estudios con tapentadol LP.

En los tres estudios de eficacia 15 semanas, los pacientes recibieron placebo dos veces al día, tapentadol LP 100 a 250 mg dos veces al día, u oxicodona LC 20 a 50 mg dos veces al día durante un periodo de mantenimiento de 12 semanas precedido por un periodo de titulación de 3 semanas.

En el estudio de seguridad a un año, los pacientes recibieron tapentadol LP 100 a 250 mg dos

veces al día u oxicodona LC 20 a 50 mg dos veces al día durante un periodo de mantenimiento de 51 semanas luego de un periodo de titulación de una semana. En los 4 estudios, 993 pacientes recibieron placebo, 1874 pacientes recibieron tapentadol LP y 1224 pacientes recibieron oxicodona LC.

En los 4 estudios agrupados, 58.7% de los pacientes del grupo de placebo, 79.0% de los pacientes del grupo de tapentadol LP y 86.6% de los pacientes del grupo de oxicodona LC experimentaron por lo menos 1 TAES. Como era de esperarse para un estudio de plazo más largo, la incidencia de TAES fue ligeramente más alta en el estudio de seguridad a etiqueta abierta de 1 año (tapentadol LP, 85.7% [766/894]; oxicodona LC, 90.6% [202/223]) en comparación con los resultados agrupados entre los 4 estudios de Fase III.

En los 4 estudios agrupados, los TAES más comunes (experimentados por $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento) incluyeron náuseas, estreñimiento, mareo, cefalea, somnolencia, vómito, fatiga, prurito, diarrea, boca seca, insomnio e hiperhidrosis.

TAES, n (%)	Placebo (n = 993)	Tapentadol LP (n = 1874)	Oxicodona LC (n = 1224)
Trastornos gastrointestinales	264 (26.6)	887 (47.3)	800 (65.4)
Estreñimiento	69 (6.9)	368 (19.6)	416 (34.0)
Náuseas	73 (7.4)	365 (19.5)	436 (35.6)
Boca seca	22 (2.2)	148 (7.9)	50 (4.1)
Vómito	29 (2.9)	143 (7.6)	240 (19.6)
Diarrea	58 (5.8)	122 (6.5)	63 (5.1)
Trastornos del sistema nervioso	223 (22.5)	799 (42.6)	552 (45.1)
Mareo	63 (6.3)	301 (16.1)	253 (20.7)
Cefalea	131 (13.2)	264 (14.1)	149 (12.2)
Somnolencia	35 (3.5)	247 (13.2)	193 (15.8)
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	105 (10.6)	360 (19.2)	241 (19.7)
Fatiga	39 (3.9)	170 (9.1)	115 (9.4)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	50 (5.0)	286 (15.3)	285 (23.3)
Prurito	16 (1.6)	99 (5.3)	157 (12.8)
Hiperhidrosis	9 (0.9)	92 (4.9)	68 (5.6)
Trastornos psiquiátricos	62 (6.2)	315 (16.8)	186 (15.2)
Insomnio	22 (2.2)	99 (5.3)	56 (4.6)

Tabla 28: TAES que se presentaron en por lo menos 5% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento (análisis agrupado de 4 estudios de Fase III con tapentadol LP) (Flügel et al. 2010)

La incidencia de TAES gastrointestinales fue de 26.6% en el grupo de placebo, 47.3% en el grupo de tapentadol LP y 65.4% en el grupo de oxicodona LC. La incidencia de TAES del sistema nervioso fue de 22.5% en el grupo de placebo, 42.6% en el grupo de tapentadol LP y 45.1% en el grupo de oxicodona LC.

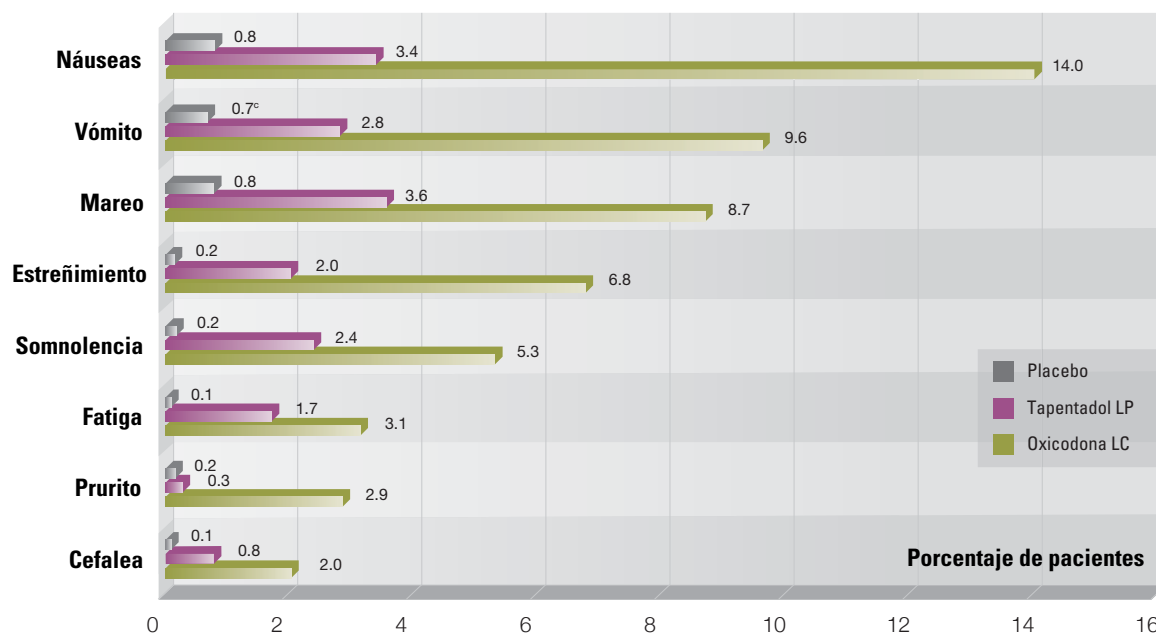
En los 4 estudios agrupados, los TAES condujeron al abandono del estudio en 6.3% (63/993) de los pacientes del grupo de placebo, 20.1% (377/1874) de los pacientes del grupo de tapentadol

LP y 38.6% (472/1224) de los pacientes del grupo de oxicodona LC. Para los tres estudios de 15 semanas, la tasa de interrupción agrupada debida a TAES fue de 6.3% (63/993) en el grupo de placebo, 18.3% (179/980) en el grupo de tapentadol LP y 39.0% (390/1001) en el grupo de oxicodona LC. Para el estudio de seguridad a un año, la tasa de interrupción debida a TAES fue de 22.1% (198/894) en el grupo de tapentadol LP y 36.8% (82/223) en el grupo de oxicodona LC.

La mediana del tiempo hasta la interrupción del tratamiento fue más de 5 veces más larga en el grupo agrupado de tapentadol LP (226.0 días) que en el grupo agrupado de oxicodona LC (42.5 días).

Menores porcentajes de pacientes de los grupos de placebo (2.1% [21/993]) y tapentadol LP (8.3% [156/1874]) grupos experimentaron TAES gastrointestinales que condujeron a la interrupción del estudio que en el grupo de oxicodona LC (24.1% [295/1224]). La incidencia de TAES del sistema nervioso que condujeron a la interrupción también fue más baja en los grupos de placebo (1.4% [14/993]) y tapentadol LP (7.9% [148/1874]) que en el grupo de oxicodona LC (16.3% [200/1224]).

En este análisis agrupado de 4 estudios de Fase III, tapentadol LP 100 a 250 mg dos veces al día se asoció con tasas generales más baja de abandono del tratamiento y tasas más bajas de



AES, evento adverso surgido del tratamiento; LP, liberación prolongada; LC, liberación controlada.
^cLos pacientes podían notificar más de 1 TAES como razón para la interrupción.

Figura 28: TAES que condujeron a la interrupción del estudio en por lo menos 2% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento (análisis agrupado de 4 estudios de Fase III con tapentadol LP) (Flügel et al. 2010)

abandonos debidos a TAES (particularmente TAES gastrointestinales y del sistema nervioso) que la oxicodona LC 20 a 50 mg dos veces al día. Estos resultados indican que el tapentadol LP es bien tolerado por periodos de tratamiento (de hasta 1 año) en pacientes que sufren de dolor crónico por osteoartritis o dolor lumbar. El tapentadol LP 100 a 250 mg dos veces al día ofrece mejor tolerabilidad gastrointestinal y general que la oxicodona LC 20 a 50 mg dos veces al día. En general, los pacientes lograron permanecer en tratamiento con tapentadol LP durante más del doble del tiempo que con oxicodona LC, lo cual indica que el tapentadol LP es una mejor opción de tratamiento a largo plazo para el manejo del dolor crónico de origen no maligno (Flügel et al. 2010)

4.2 Aspectos específicos de seguridad

4.2.1 Efectos respiratorios

La activación de los receptores μ en el tallo cerebral produce fuertes acciones inhibitorias sobre los parámetros respiratorios, que incluyen frecuencia respiratoria, volumen corriente y sensibilidad al CO_2 . Por tal razón se sabe que los agonistas del receptor μ pueden causar depresión respiratoria. Se trata de un evento infrecuente, pero potencialmente mortal.

En estudios de toxicidad aguda con tapentadol en ratas y ratones se puede observar actividad respiratoria irregular después de administración i.v. y oral. Tapentadol redujo de forma dependiente de la dosis, la frecuencia respiratoria espontánea en ratas conscientes después de inyección i.v. en bolo. En un modelo de pletismografía en ratas, tapentadol i.v. redujo el volumen respiratorio en un minuto en dosis de 18 mg/kg, pero no en dosis de 2 y 6 mg/kg. La estimulación de la frecuencia respiratoria inducida por CO_2 fue inhibida con menor potencia por tapentadol que por morfina. Tapentadol indujo un aumento del pCO_2 arterial en ratas, con potencia y eficacia menores que la morfina. El tratamiento diario con tapentadol o morfina acarrió la tolerancia completa al efecto depresivo respiratorio al cabo de 22 días, lo cual indica que, en lo que respecta a la depresión respiratoria, tapentadol no muestra desarrollo de tolerancia tardía en comparación con la morfina.

En un estudio de Fase I de administración intravenosa de tapentadol 69 mg por infusión i.v. un sujeto experimentó depresión respiratoria que se presentó 30 min a 100 min después de la administración. El evento se resolvió con estimulación verbal.

En un análisis agrupado de siete estudios de Fase II y Fase III que incluyó 1880 pacientes tratados con tapentadol LI, la incidencia de una frecuencia respiratoria anormalmente alta fue

menor de 1% en pacientes que recibieron tapentadol LI. No hubo pacientes con frecuencia respiratoria anormalmente baja.

No hubo cambios clínicamente relevantes en las medias de los valores de la frecuencia respiratoria y oximetría del pulso en ninguno de los grupos de tratamiento en los estudios de múltiples dosis de Fase II y Fase III. Las medias de los cambios en la frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno fueron reducidas y constantes entre los grupos de tratamiento. En conclusión, tapentadol muestra bajo potencial de depresión respiratoria con baja frecuencia y poca relevancia clínica. (Tzschentke 2006, Upmalis et al. 2009 a, datos en archivo).

En el análisis agrupado de los nueve estudios de Fases II/III con tapentadol LP en los cuales participaron 3613 pacientes, la incidencia de reacciones medicamentosas adversas relacionadas con el concepto de depresión respiratoria (término agregado preferido de “depresión respiratoria”) con tapentadol LP solo se informó en 2 de 3613 pacientes (0.1%). Por tal razón, la propensión de tapentadol LP a inducir depresión respiratoria en el escenario clínico se puede considerar muy baja (Datos en archivo).

4.2.2 Efectos cardiovasculares

Después de las dosis múltiples terapéuticas (100 mg) y supraterapéuticas (150 mg) de tapentadol LI en un minucioso estudio del intervalo QT que incluyó 75 sujetos sanos, no se observó efecto sobre el intervalo QT. De manera parecida, tapentadol en dosis de 100 mg y 150 mg cada 6 h no tuvo efecto relevante sobre otros parámetros del EKG (frecuencia cardíaca, intervalo PR, duración del QRS y morfología de la onda T o la onda U). En contraposición, el control activo moxifloxacina 400 mg sí mostró una diferencia significativa con el placebo, lo cual demostró la sensibilidad del ensayo. Los resultados del estudio concordaron con los de otro estudio del QT con tapentadol LP. Tapentadol LP en dosis de 86 mg y 172 mg dos veces al día durante 5 días no indujo ningún efecto de prolongación del QTc, en contraposición con el control positivo moxifloxacina.

Un análisis agrupado de datos de siete estudios de múltiple dosis, doble ciegos de Fase II y Fase III determinó los efectos de tapentadol LI sobre signos vitales, mediciones del electrocardiograma y tasas de interrupción debidas a eventos adversos cardiovasculares surgidos del tratamiento (TAES). En los siete estudios, los pacientes fueron tratados con dosis múltiples de tapentadol LI 21 mg – 120 mg. La oxicodona LI 10 mg ó 15 mg se usó como comparador activo en cinco de los siete estudios. Se monitorearon las interrupciones, incluidas las debidas a TAES en las clases de sistemas orgánicos, trastornos cardíacos y trastornos vasculares. Las

mediciones de los signos vitales y del electrocardiograma fueron registradas a lo largo de los estudios. Un total de 1.880 pacientes recibieron dosis múltiples de tapentadol LI, 615 pacientes recibieron oxicodona LI y 452 pacientes recibieron placebo. Entre todos los grupos de tapentadol LI se informó de frecuencias cardíacas anormalmente altas y bajas en 1% de los pacientes, las incidencias de presiones arteriales sistólica y diastólica anormalmente altas fueron de 1% y las incidencias de presiones arterial sistólica y diastólica anormalmente bajas fueron de 6%. Las anomalías de la frecuencia cardíaca y la presión arterial fueron similares con placebo y con oxicodona LI. No se presentaron cambios clínicamente significativos en las medias de los valores del electrocardiograma en ninguno de los grupos de tratamiento. (Oh et al. 2009 a, Upmalis et al. 2009 a, datos en archivo)

4.2.3 Abstinencia

Los agonistas puros del receptor μ de opioides se pueden usar para manejar el dolor crónico, pero el uso de opioides a largo plazo se asocia con dependencia física, que se caracteriza por síntomas de abstinencia luego de la interrupción brusca de la terapia con opioides. Como tapentadol contiene un componente μ -opiode, era interesante comparar sus efectos frente a la oxicodona. Se compararon las incidencias de síndromes de abstinencia de opioides después de la interrupción brusca del tratamiento a largo plazo ya sea con tapentadol LI o con oxicodona LI en un estudio a largo plazo en pacientes que sufrían de dolor lumbar o dolor por osteoartritis. El objetivo primario del estudio fue valorar la tolerabilidad y seguridad a largo plazo de tapentadol LI en 90 días. Un objetivo secundario del estudio fue valorar la contribución del agonismo del receptor μ de opioides a la abstinencia de opioides luego del tratamiento con tapentadol LI. Se trataron 849 pacientes con una dosis flexible ya sea de tapentadol LI 50 mg o 100 mg cada 4 h a 6 h con una dosis máxima de 600 mg/día o de oxicodona LI 10 mg o 15 mg, con una dosis máxima de 90 mg/día. Los síntomas de abstinencia después de la interrupción brusca del medicamento del estudio se examinaron *post hoc* usando la Escala Clínica de Abstinencia de Opioides (COWS) y la Escala Subjetiva de Abstinencia de Opioides (SOWS).

A la mayoría de los sujetos que no recibieron medicación opioide después de la interrupción del medicamento de estudio se les realizó la valoración con la COWS y la SOWS entre dos días y cuatro días después de la interrupción del medicamento de estudio. El tratamiento con dosis diarias de tapentadol LI y oxicodona LI mostró similares puntuaciones de dolor a lo largo el estudio. Más de 70% de los sujetos que no tomó medicación opioide después de la interrupción del medicamento del estudio, no experimentó síntomas de abstinencia de opioides a juzgar por las mediciones de la COWS.

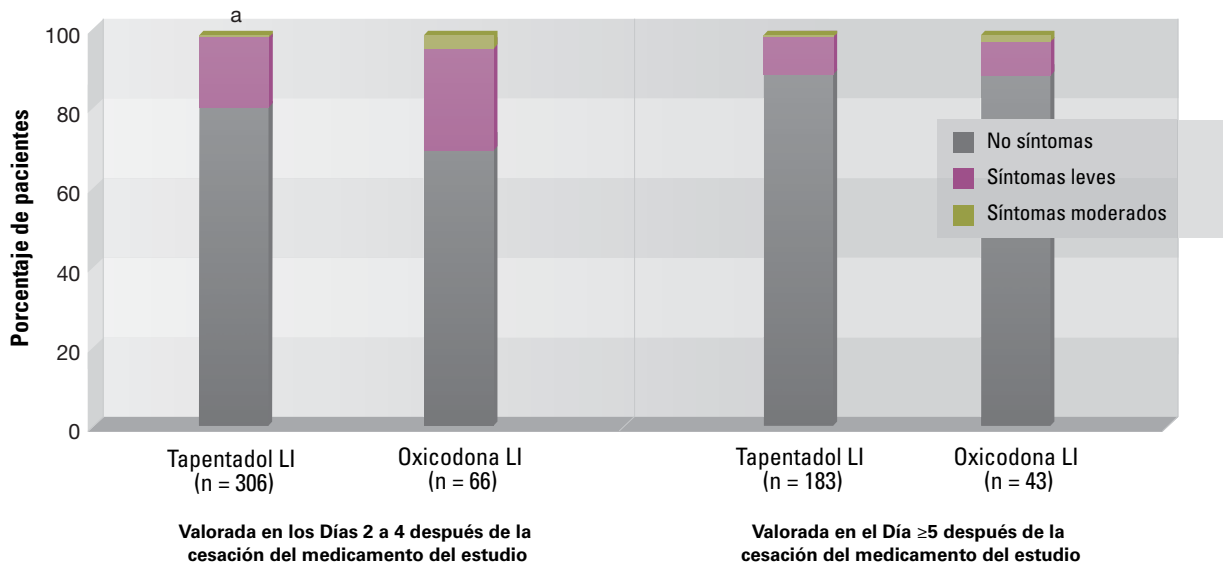
Parámetro	Placebo	Tapentadol LI		Oxicodona LI	
		>90-120 mg	Dosis flexible	15 mg	Dosis flexible
Signos vitales	2.06 (11.31)	2.69 (10.58)	0.82 (10.87)	1.54 (11.93)	0.72 (9.81)
Frecuencia cardiaca. lpm	-2.11 (14.05)	-4.84 (13.19)	-1.57 (15.28)	-7.49 (16.69)	-3.21 (12.68)
Presión arterial sistólica, mmHg	-0.74 (8.92)	-4.47 (9.81)	-0.07 (9.42)	-5.78 (10.66)	-2.10 (8.55)
Presión arterial diastólica, mmHg	0.27 (8.60)	-1.55 (10.06)	0.52 (10.06)	-1.75 (9.40)	-0.10 (12.29)
Resultados EKG	-2.75 (14.42)	-1.95 (12.80)	-1.06 (15.33)	-3.17 (13.34)	-0.15 (15.64)
Frecuencia cardiaca, lpm	-0.01 (10.14)	0.12 (11.20)	0.60 (10.61)	-0.65 (9.98)	-1.41 (13.46)
Intervalo PR, ms	0.13 (20.04)	-1.42 (21.53)	0.77 (24.77)	-1.86 (22.42)	0.57 (23.15)
Intervalo QRS, ms	2.06 (11.41)	2.69 (10.58)	0.82 (10.87)	1.54 (11.93)	0.72 (9.81)
Intervalo QT, ms	-2.11 (14.05)	-4.84 (13.19)	-1.57 (15.28)	-7.49 (16.69)	-3.21 (12.68)

Tabla 29: Análisis de cambios de los signos vitales y mediciones del electrocardiograma entre múltiples estudios clínicos con tapentadol LI: Media (DE) de los cambios desde el valor inicial hasta el punto del criterio de valoración del estudio en signos vitales resultados del EKG (Upmalis et al. 2009 a)

El porcentaje de sujetos con signos objetivos de abstinencia de opioides en el grupo de tapentadol LI (17.3%) fue más bajo que en el grupo de oxicodona LI (28.8%). En general, la mayoría de los sujetos se clasificaron en el COWS como “no abstinencia”. Solo 5 sujetos tuvieron síntomas de abstinencia que se clasificaron como moderados (2 sujetos en el grupo de tapentadol LI [0.4%] y 3 sujetos en el grupo de oxicodona LI [3%]). En todos los sujetos restantes, los síntomas de abstinencia se clasificaron como leves; ninguno se clasificó como severo.

La media de la puntuación del SOWS fue más baja en el grupo de tapentadol LI que en el grupo de oxicodona LI. En los pacientes valorados ≥ 5 días después de la interrupción del medicamento del estudio las medias de las puntuaciones del SOWS fueron de 6.4 y 7.0 para los grupos de tapentadol LI y oxicodona LI, respectivamente.

Estos hallazgos sugieren que no hubo síntomas de abstinencia de opioides en la gran mayoría de los sujetos y su severidad se limitó después de la interrupción brusca de hasta 90 días de



COWS, Escala Clínica de Abstinencia de Opioides; LI, liberación inmediata.

*: Significativamente diferente de oxycodona LI (P < 0.05)

Figura 29: Comparación de la tolerabilidad y los síntomas de abstinencia de opioides después de la interrupción del tratamiento con oxycodona LI y tapentadol LI: Valoraciones COWS de los pacientes que no tomaron medicación opioide luego de la interrupción del medicamento del estudio (Upmalis et al. 2008)

terapia con tapentadol LI.

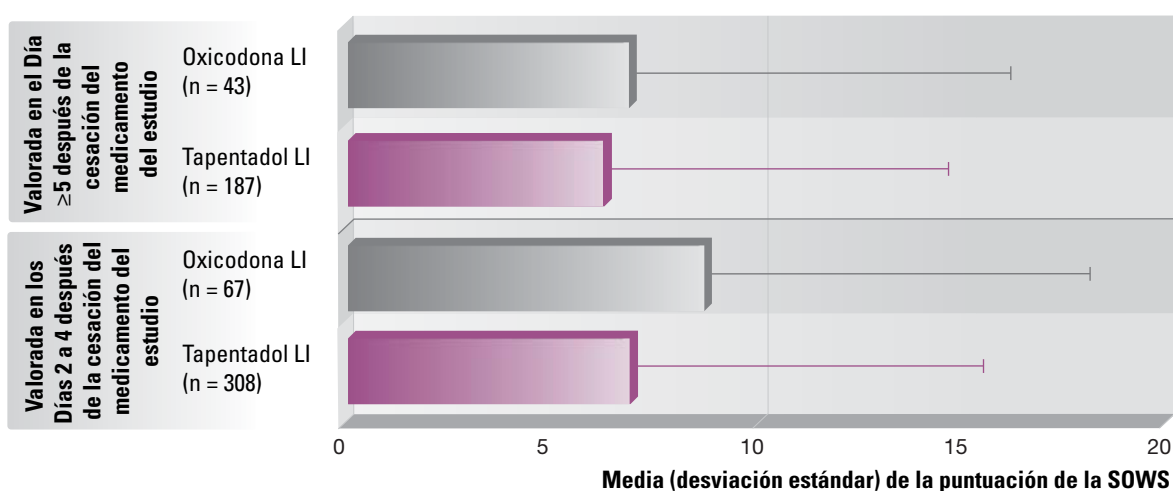
En un estudio realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de tapentadol LP en comparación con placebo y oxycodona LC en el tratamiento del dolor crónico moderado a severo por osteoartritis de la rodilla, los síntomas de abstinencia se valoraron después del tratamiento en pacientes no tratados con opioides después de la interrupción del medicamento del estudio usando la Escala Clínica de Abstinencia de Opioides (COWS) y la Escala Subjetiva de Abstinencia de Opioides (SOWS). En el caso de tapentadol LP (n = 344) y la oxycodona LC (n = 341), respectivamente, las medianas de las duraciones del tratamiento fueron de 104 y 26 días.

Con base en valoraciones de la COWS, la mayoría de los pacientes que recibieron tapentadol LP no experimentaron síntomas de abstinencia de opioides luego de la interrupción y todas las incidencias de abstinencia se calificaron como leves. Los pacientes del grupo de tapentadol LP experimentaron menos abstinencia de opioides que los pacientes del grupo de oxycodona LC, a pesar de una duración aproximadamente 4 veces más larga de la exposición al tapentadol LP que a la oxycodona LC.

En el subgrupo de pacientes que fueron elegibles para valoraciones de la SOWS, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los mínimos cuadrados de las medias de las puntua-

ciones totales de la SOWS en los grupos de tapentadol LP y placebo a los 3, 4, ó 5 días después de la última dosis del medicamento del estudio, lo cual indicó que los pacientes informaron niveles similares de síntomas de abstinencia de opioides en los grupos de tapentadol LP y placebo. Las puntuaciones de la SOWS fueron numéricamente más bajas con tapentadol LP que con oxycodona LC.

No obstante, los médicos tienen que estar atentos a la aparición de los síntomas de abstinencia y tratar a los pacientes de conformidad en caso de que se presenten. Cuando un paciente ya no necesita más terapia con tapentadol, es aconsejable bajar la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia (consultar el resumen de las características del producto, 4.2. y 4.8, Capítulo 9)



SOWS, Escala subjetiva de abstinencia de opioides; LI, liberación inmediata.

Figura 30: Comparación de la tolerabilidad y los síntomas de abstinencia de opioides después de la interrupción del tratamiento con oxycodona LI y tapentadol LI: Valoraciones de la SOWS hechas por los pacientes que no tomaron medicamento opioide después de la interrupción del medicamento del estudio (Upmalis et al. 2008)

La dependencia física a opioides, asociada con un año de tratamiento con tapentadol LP para dolor crónico moderado a severo, fue valorada en un estudio a etiqueta abierta, aleatorizado, de grupos paralelos de dos dosis diarias controladas, ajustables de tapentadol LP 100 mg – 250 mg u oxycodona LC 20 mg – 50 mg. El tratamiento fue interrumpido sin disminución gradual o reducciones de las dosis a la terminación del estudio. Se evaluaron 1.117 pacientes que tenían dolor crónico moderado a severo lumbar o por osteoartritis cadera o rodilla.

Las medianas de las duraciones del tratamiento fueron de 38.4 semanas con Tapentadol LP y 8.4 semanas con oxycodona LC.

Las valoraciones de la COWS realizadas de dos a cuatro días después del tratamiento no mostraron síntomas de abstinencia en 77.6% (97/125) de los pacientes tratados con tapentadol LP y 72.7% (16/22) de los pacientes tratados con oxicodona LC. Se informó de síntomas leves y moderados de abstinencia en 17.6% (22/125) y 4.8% (6/125) respectivamente, del grupo de tapentadol LP, y 22.7% (5/22) y 4.5% (1/22) del grupo de oxicodona LC, respectivamente. Los resultados de la COWS de cinco o más días después de la interrupción de medicamento del estudio, indicaron que 88.0% (146/166) de los pacientes tratados con tapentadol LP y 84.0% (42/50) de los pacientes tratados con oxicodona LC no presentaron síntomas de abstinencia de opioides.

Las medias de las puntuaciones de la SOWS de dos a más de cinco días después del tratamiento, variaron de 6.9 a 9.5 para el grupo de tapentadol LP y 7.5 a 12.3 para el grupo de oxicodona LC. Como resultado de este estudio, en el manejo a largo plazo del dolor crónico moderado a severo con tapentadol LP el riesgo de dependencia física se considera bajo. (Upmalis et al. 2008, Kelly et al. 2009 b, Kuperwasser et al. 2009)

4.2.4 Abuso de drogas

El potencial de abuso de tapentadol LI (50 mg, 100 mg y 200 mg) con respecto a hidromorfona (4 mg, 8 mg y 16 mg) y a placebo se valoró en usuarios recreativos sanos no dependientes de opioides (HP5503/14). Tapentadol LI mostró similar aprecio por la droga que por dosis equianalgésicas estimadas de hidromorfona IR en este estudio.

Igual que sucede con las sustancias activas que tienen actividad agonista del receptor μ de opioides, tapentadol tiene potencial de abuso y adicción. Esto se debe tener presente cuando se prescribe o dispensa tapentadol en situaciones en las cuales existe preocupación por un riesgo alto de mal uso, abuso, adicción o desviación.

Todos los pacientes tratados con sustancias activas que tienen actividad agonista del receptor μ de opioides deben vigilarse estrechamente en busca de signos de abuso y adicción. (resumen de las características del producto)

Tiempo de seguimiento	Tapentadol LP		Oxicodona LC	
	n	Media (DE)	n	Media (DE)
Día 2	116	9.5 (9.77)	27	12.3 (10.91)
Día 3	117	9.2 (10.82)	30	10.1 (10.91)
Día 4	121	6.9 (9.13)	30	8.4 (10.64)
Día ≥5	134	6.9 (9.46)	40	7.5 (8.97)

SOWS, escala subjetiva de abstinencia de opiáceos

El intervalo de posibles puntuaciones fue de 0 a 60, en donde una puntuación de 60 indicó abstinencia de opioides extremadamente severa.

Tabla 30: Evaluación de la dependencia física a los opioides en pacientes tratados con tapentadol LP u oxicodona LC para dolor lumbar crónico o dolor de osteoartritis en un estudio de seguridad a un año: medias (DE) las puntuaciones de la SOWS en pacientes que no tomaron medicación opioide después de la interrupción (Kuperwasser et al. 2009)

4.2.5 Sobredosis

La experiencia con sobredosis es muy limitada. Los datos preclínicos sugieren que se pueden esperar síntomas similares a los de otros analgésicos de acción central que tienen actividad agonística del receptor μ de opioides. En principio, estos síntomas incluyen, en referencia al contexto clínico, especialmente miosis, vómito y colapso cardiovascular y trastornos del estado de consciencia hasta el coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta el paro respiratorio.

El manejo de las sobredosis debe concentrarse en el tratamiento de los síntomas de agonismo μ -opioide. Se debe dar particular atención al restablecimiento de la permeabilidad de la vía aérea y la instauración de ventilación asistida o controlada cuando se sospecha una sobredosis de tapentadol. Los antagonistas puros del receptor de opioides como la naloxona son antídotos específicos para la depresión respiratoria resultante de la sobredosis de opioides. La depresión respiratoria que sigue a una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista del receptor de opioides. La administración de un antagonista del receptor de opioides no sustituye la vigilancia continua de la vía aérea, la respiración y la circulación después de una sobredosis de opioides. Si la respuesta al antagonista del receptor de opioides es subóptima o muy breve, se debe administrar un antagonista adicional siguiendo las instrucciones del fabricante del

producto. Se puede considerar la descontaminación gastrointestinal con el fin de eliminar la sustancia activa no absorbida. La descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico se puede considerar dentro de las 2 horas siguientes a la ingestión.

Antes de intentar la descontaminación gastrointestinal, se debe tener la precaución de asegurar la vía aérea. (resumen de las características del producto, capítulo 9)

4.2.6 Conducción de vehículos

Tapentadol puede tener una gran influencia sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias debido al hecho de que puede tener un efecto adverso sobre las funciones del sistema nervioso central (ver la sección 4.8 del Capítulo 9). Esto es de esperar sobre todo al comienzo del tratamiento, tras cualquier cambio de dosificación, así como en relación con el consumo de alcohol o tranquilizantes (ver la sección 4.4 del Capítulo 9). Hay que advertir a los pacientes si se les permite conducir vehículos u operar maquinarias.

4.3 Interacciones

Tapentadol es un potente analgésico cuyo uso puede variar desde tratamiento a corto plazo del dolor agudo hasta el tratamiento a largo plazo del dolor crónico, así como en conjunto con otras modalidades terapéuticas. Por consiguiente, es importante valorar las posibles interacciones medicamentosas. La inducción o inhibición de enzimas que metabolizan los medicamentos puede comportar un aumento de la depuración o la acumulación tóxica de medicamentos administrados conjuntamente.

Con el uso de microsomas hepáticos humanos se pudo demostrar que tapentadol no inhibió la actividad de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 y CYP3A4 y CYP2D6 hasta un punto clínicamente relevante.

Tapentadol no indujo la actividad enzimática de CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4 en hepatocitos humanos recién aislados.

En general, estos resultados indican que es improbable que tapentadol afecte el metabolismo de medicamentos administrados de forma concomitante que son metabolizados por la vía del CYP. Tapentadol es metabolizado principalmente por glucuronidación de fase 2 y solo una pequeña cantidad es metabolizada por vías oxidativas de fase 1.

Como la glucuronidación es un sistema de alta capacidad/baja afinidad, que no se satura fácilmente incluso en estados de enfermedad y como las concentraciones terapéuticas de las sustancias activas por lo general están por debajo de las concentraciones necesarias para la inhibición potencial de la glucuronidación, resulta improbable que se presenten interacciones clínicamente relevantes causadas por el metabolismo de fase 2. En un conjunto de estudios de interacción medicamentosa con el uso de paracetamol, naproxeno, ácido acetilsalicílico y probenecid, se investigó una posible influencia de estas sustancias activas sobre la glucuronidación de tapentadol. Los estudios con las sustancias activas de prueba como naproxeno y probenecid, mostraron aumentos del ABC de tapentadol de 17% y 57%, respectivamente. En general, en estos estudios no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones séricas de tapentadol.

Además, se llevaron a cabo estudios de interacción de tapentadol con metoclopramida y omeprazol para investigar una posible influencia de estas sustancias activas sobre la absorción de tapentadol. Estos estudios tampoco mostraron efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones séricas de tapentadol.

La unión de tapentadol a las proteínas plasmáticas es baja (aproximadamente 20%). Por consiguiente, la probabilidad de interacciones farmacocinéticas medicamento-medicamento por desplazamiento del sitio de unión a las proteínas es baja. Debido a su mecanismo de acción, tapentadol está contraindicado en pacientes que recibieron inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) debido los posibles efectos aditivos sobre los niveles de noradrenalina, lo cual puede dar lugar a eventos adversos cardiovasculares.

Si se desea más información sobre este tema, también se puede consultar el resumen de las características del producto en el Capítulo 9. (Kneip et al. 2008, Mangold et al. 2007, Oh et al. 2009 b, Smit et al 2009 a, Smit et al. 2009 b; Smit et al. 2010, Tzschentke et al. 2006 a, SmPc)

4.4 Contraindicaciones, precauciones y advertencias especiales

La información relevante sobre contraindicaciones, precauciones y advertencias especiales, se puede consultar en las secciones 4.3 y 4.4 del Resumen de las características del producto (ver el Capítulo 9 de este documento).

4.5 Restricciones

El potencial de abuso ha sido caracterizado en el desarrollo preclínico y clínico y se encontró que fue similar al de la hidromorfona y otros opioides clásicos fuertes. Por consiguiente, en concordancia con esta clase de medicamentos, tapentadol tiene riesgo de abuso, adicción, desviación ilícita y mal uso.

Es de esperar que las autoridades de los países respectivos tomen las medidas necesarias para reducir el riesgo asociado con el potencial de abuso de tapentadol al tiempo sin limitar el acceso del paciente a este importante producto medicinal. En línea con esta expectativa tapentadol ya ha sido restringido en los Estados Unidos (Nivel de Restricción II), Alemania y otros países dentro y fuera de Europa.

5. Tapentadol en grupos especiales de pacientes

5.1 Deterioro de las funciones renal o hepática

Tapentadol es metabolizado de forma predominante por O-glucuronidación hepática y la excreción del medicamento primario y sus metabolitos es casi exclusivamente renal.

Los efectos de grados variables de deterioro de la función renal y hepática se valoraron en dos estudios de dosis únicas en sujetos con deterioro de la función renal (HP5503/15) o hepática (HP5503/16) (Datos en archivo). El ABC y la $C_{\text{máx}}$ de tapentadol LI fueron similares en sujetos que tenían grados variables de función renal, desde normal hasta severamente deteriorado, pero se observó una exposición creciente al tapentadol-O-glucurónido paralela al aumento del grado de deterioro de la función renal.

Las razones de la media del ABC fueron de 1.5, 2.5 y 5.5 en los sujetos que tienen deterioro leve, moderado y severo de la función renal en comparación con sujetos sanos con función renal normal. Este aumento se puede explicar fácilmente dado que la eliminación de este metabolito se produce principalmente por vía renal. Sin embargo, el perfil de tolerabilidad de tapentadol LI en este estudio concordó con el perfil observado en otros estudios de dosis única de tapentadol LI.

En sujetos que tenían deterioro de la función hepática, la administración de tapentadol LI se tradujo en una exposición más alta al tapentadol en comparación con los sujetos que tenían función hepática normal. La razón de la media del ABC fue de 1.7 y 4.2, la razón de la media de la $C_{\text{máx}}$ fue de 1.4 y 2.5 en sujetos que tenían deterioro leve y moderado de la función hepática, respectivamente.

Estas observaciones sugieren un aumento de la biodisponibilidad de tapentadol en sujetos que tienen deterioro de la función hepática, muy probablemente debido a una reducción de la eficiencia en la tasa de metabolismo por glucuronidación. Aunque la incidencia global de eventos adversos fue más alta en sujetos que tenían deterioro leve (90.0%) o moderado (90.0%) de la función hepática que en los sujetos que tenían función hepática normal (60.0%), el perfil de seguridad concordó con el perfil previamente informado en otros estudios con tapentadol LI.

Se hizo un análisis agrupado de los resultados de laboratorio hepáticos y renales clínicamente importantes de cinco estudios de dosis múltiples, doble ciegos Fase II y Fase III.

Los pacientes fueron tratados con tapentadol LI (> 30 mg – 120 mg), oxicodona LI (10 mg o 15 mg), o placebo. Estos estudios se seleccionaron para la agrupación a causa de similitudes en los valores normales de laboratorio que permitieron hacer la interpretación.

Un total de 1.815 pacientes recibieron tapentadol LI, 615 pacientes recibieron oxicodona LI y 435 pacientes recibieron placebo. No hubo ni cambios clínicamente importantes desde el valor inicial en las medias de los valores de los parámetros renales de laboratorio creatinina y nitrógeno ureico, ni en los parámetros hepáticos proteínas, albúmina, alanino aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], gamma-glutamyl transferasa [GGT], deshidrogenasa láctica [LDH], fosfatasa alcalina y bilirrubinas en ninguno de los grupos de tratamiento. Ningún paciente de ningún grupo de tratamiento tuvo valores anormales clínicamente importantes de nitrógeno ureico y menos de 1% de los pacientes de los dos grupos tuvo valores anormalmente altos de creatinina. Ningún paciente tuvo elevación de los parámetros de función hepática que cumplieran los criterios del análisis compuesto de hepatotoxicidad. Tapentadol LI no pareció causar ningún cambio clínicamente importante en los parámetros de laboratorio hepatobiliares o renales. (Upmalis et al. 2009 c)

Modelo de dolor	Descripción del estudio
Estudios de Fase II	
Cirugía de hallux valgus (3 días)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con dolor moderado a severo luego de cirugía de hallux valgus recibieron tapentadol LI (50 o 100 mg), oxicodona HCl LI 10 mg, o placebo cada 4 a 6 horas durante 3 días
Cirugía de hallux valgus (12 horas)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con dolor moderado a severo luego de cirugía de hallux valgus recibieron tapentadol LI (varias dosis/ regímenes), oxicodona HCl LI 10 mg, o placebo cada 4 horas durante 12 horas
Estudios de Fase III	
Cirugía de hallux valgus (3 días)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con dolor postoperatorio agudo luego de cirugía de hallux valgus recibieron tapentadol LI (50, 75, ó 100 mg), oxicodona HCl LI 15 mg, o placebo cada 4 a 6 horas durante 72 horas
Enfermedad articular en etapa terminal (10 días)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con dolor moderado a severo que eran candidatos para reemplazo articular de la cadera o la rodilla debido a osteoartritis crónica recibieron tapentadol LI (50 ó 75 mg), oxicodona HCl LI 10 mg, o placebo cada 4 a 6 horas hasta por 10 días
Dolor lumbar o dolor de osteoartritis (90 días)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con dolor lumbar crónico o dolor debido a osteoartritis de la cadera o la rodilla de por lo menos 3 meses de evolución recibieron tapentadol LI (50 ó 100 mg) u oxicodona HCl LI (10 ó 15 mg) cada 4 a 6 horas según necesidad hasta por 90 días

IR, liberación inmediata

Tabla 31: Diseños de los estudios aleatorizados, doble ciegos, de múltiples dosis de Fases 2/3 con tapentadol LI

Por las razones arriba mencionadas, en pacientes que tienen deterioro leve o moderado de la función renal no se necesita hacer un ajuste de la dosificación. Sin embargo, tapentadol no ha sido estudiado en ensayos controlados de eficacia en pacientes que tienen deterioro severo de la función renal por consiguiente el uso en esta población no se recomienda.

En pacientes que tienen deterioro leve de la función hepática no se necesita hacer un ajuste de la dosificación. Tapentadol deberá usarse con precaución en pacientes que tienen deterioro

moderado de la función hepática. El tratamiento en estos pacientes deberá iniciarse con 50 mg de tapentadol. Tapentadol LI no se debe administrar con frecuencia mayor de una vez cada 8 horas (máximo de tres dosis en 24 horas). Tapentadol LP no se debe administrar con frecuencia mayor de una vez cada 24 horas. Todo tratamiento ulterior deberá reflejar el mantenimiento de la analgesia con tolerabilidad aceptable, en caso de que el tratamiento con tapentadol LI se vaya a lograr bien sea acortando o alargando el intervalo de dosificación.

Tapentadol no ha sido estudiado en pacientes que tienen deterioro severo de la función hepática y por consiguiente, el uso en esta población no se recomienda (SmPC).

Parámetro de laboratorio, n (%)	Placebo (n = 435)		Tapentadol LI (n = 1.815)		Oxicodona HCl LI (n = 615)	
	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Renal						
Nitrógeno ureico en sangre (mmol/L)	0	0	0	0	0	0
Creatinina (μmol/L)	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0
Hepático						
Albúmina (g/L)	0	0	0	0	0	0
Fosfatasa alcalina (U/L)	0	0	0	4 (<1)	0	1 (<1)
ALT (U/L)	0	0	0	3 (<1)	0	2 (<1)
AST (U/L)	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)
GGT (U/L)	0	0	0	3 (<1)	0	1 (<1)
LDH (U/L)	0	0	0	0	0	0
Bilirrubinas totales (μmol/L)	0	0	0	2 (<1)	0	0
Proteínas totales (g/L)	0	0	0	0	0	0

ALT, alanino aminotransferasa AST, aspartato aminotransferasa ; GGT, gamma-glutamyl transferasa; LDH, deshidrogenasa láctica

Tabla 32: Análisis agrupado de resultados de laboratorio hepáticos y renales clínicamente importantes en estudios de Fases II/III de tapentadol LI: Incidencia de valores de laboratorio hepáticos y renales con relevancia clínica potencial (Upmalis et al. 2009 c)

5.2 Pacientes de la tercera edad

Se llevó a cabo un estudio clínico de dosis única a etiqueta abierta en 32 hombres y mujeres sanos para investigar el efecto de la edad sobre la farmacocinética de tapentadol LI 80 mg y su principal metabolito, tapentadol-O-glucurónido.

El estudio incluyó adultos jóvenes sanos con un intervalo de edad de 18 años a 45 años y sujetos de la tercera edad sanos, con un intervalo de edad de 65 años a 78 años. La media de la exposición a (ABC) a tapentadol fue similar en sujetos de la tercera edad que en los adultos jóvenes, observándose una media de la $C_{\text{máx}}$ 16% más baja en el grupo de sujetos de la tercera edad en comparación con los jóvenes. La edad no tiene influencia clínicamente relevante sobre la farmacocinética de tapentadol. El perfil de tolerabilidad fue comparable entre adultos jóvenes y sujetos de la tercera edad y concordó con el perfil observado en otros estudios de dosis única de tapentadol LI. Tomados en su conjunto, estos datos indican que no se necesita hacer ajustes de la dosis solamente con base en la edad. Sin embargo, dado que los pacientes de la tercera edad más probablemente tienen disminución de la función renal y hepática, se debe tener cuidado en la selección de la dosis como se recomienda en el numeral 5.1 (HP5503/30, datos en archivo, resumen de las características del producto).

5.3 Niños, embarazo y lactancia

La cantidad de información sobre el uso en mujeres embarazadas es muy limitada. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos. No obstante, se observó retardo del desarrollo y embriotoxicidad a consecuencia de la toxicidad materna. Tapentadol solo deberá usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el efecto de tapentadol sobre el trabajo de parto y el parto en los seres humanos. No se recomienda el uso de tapentadol en mujeres inmediatamente antes y durante el trabajo de parto y el parto. Debido a la actividad agonista del receptor μ de opioides de tapentadol, los bebés recién nacidos cuyas madres han estado tomando tapentadol deberán vigilarse en busca de signos de depresión respiratoria.

No hay información sobre la excreción de tapentadol en la leche materna humana. De un estudio en crías de rata amamantados por madres que recibieron tapentadol se concluyó que tapentadol se excreta a través de la leche. Por consiguiente, no es posible descartar el riesgo para el lactante. No deberá usarse tapentadol durante la lactancia. (resumen de las características del producto)

5

6. Dosificación y administración

Tapentadol ha sido desarrollado como una formulación en tableta de liberación inmediata (LI) para el alivio del dolor agudo moderado a severo y en una formulación en tableta de liberación prolongada (LP) para el manejo del dolor crónico severo. Las dos formulaciones se administran por vía oral y se pueden tomar con o sin alimentos. Tapentadol LI está disponible en dosificaciones de 50 mg, 75 mg y 100 mg, tapentadol LP en dosificaciones de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg y 250 mg.

El régimen de dosificación deberá individualizarse de acuerdo con la severidad del dolor que se está tratando, la experiencia previa con el tratamiento y la posibilidad de vigilar al paciente.

Los pacientes que reciben tapentadol LI deberán iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol LI como tableta con película de recubrimiento administrada cada 4 a 6 horas. Se pueden necesitar dosis iniciales más altas dependiendo de la intensidad del dolor y los antecedentes de requerimientos analgésicos del paciente. En el primer día de la dosificación se puede tomar una dosis adicional ya una hora después de la dosis inicial, si no se alcanza el control del dolor. Entonces deberá titularse la dosis individualmente hasta un nivel que ofrezca analgesia adecuada y minimice los efectos indeseables bajo la estrecha supervisión del médico que prescribe. No se han estudiado dosis diarias mayores de 700 mg de tapentadol en el primer día de tratamiento ni dosis diarias mayores de 600 mg de tapentadol en el mantenimiento y por consiguiente no se recomiendan.

Si se prevé un tratamiento de más de 3 días de duración, deberá considerarse cambiar al paciente a terapia con tabletas de liberación prolongada (tapentadol LP). Igual que sucede con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuado de tapentadol deberá evaluarse de forma permanente.

Tapentadol LP

El tapentadol LP se debe tomar dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas. En pacientes que actualmente no están tomando analgésicos opioides el tratamiento debe comenzar con dosis únicas de 50 mg de tapentadol en tableta de liberación prolongada administrada dos veces al día.

Cuando se hace el cambio de los opioides a tapentadol (inicio de la terapia en pacientes que actualmente toman analgésicos opioides) y se elige la dosis inicial, se deben tener en cuenta la naturaleza del producto medicinal previo, la administración y la dosis diaria promedio. Esto puede requerir dosis iniciales más altas de tapentadol LP para pacientes que actualmente

toman opioides en comparación con los que no han tomado opioides antes de iniciar la terapia con tapentadol LP. Después de la iniciación de la terapia la dosis deberá titularse individualmente hasta un nivel que ofrezca analgesia adecuada y minimice los efectos indeseables bajo la estrecha supervisión del médico que prescribe. La experiencia de los estudios clínicos ha demostrado que un régimen de titulación en incrementos de 50 mg de tapentadol en tableta de liberación prolongada dos veces al día cada 3 días fue adecuado para lograr el control apropiado del dolor en la mayoría de los pacientes.

No se han estudiado dosis diarias totales de tapentadol LP mayores de 500 mg y por consiguiente no se recomiendan.

Igual que sucede con otras sustancias activas que tienen actividad agonista del receptor μ de opioides, pueden presentarse síntomas de abstinencia después de la interrupción brusca del tratamiento con tapentadol. Cuando un paciente ya no necesita terapia con tapentadol, es aconsejable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. (resumen de las características del producto)

Tapentadol fue desarrollado con el objetivo de optimizar principios analgésicos conocidos y de reducir efectos indeseados para ofrecer una solución sostenible eficiente, sobre todo a pacientes que sufren de dolor crónico severo.

Tapentadol es un novedoso analgésico de acción central que combina dos mecanismos de acción en una misma molécula: agonismo del receptor μ de opioides (MOR) e inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI). Los dos componentes contribuyen a los efectos analgésicos de forma complementaria. En modelos animales de dolor agudo, tapentadol fue solo dos a tres veces menos potente que la morfina, a pesar de una afinidad 50 veces más baja por el MOR de la rata que la morfina *in vitro*. Los fundamentos de combinar el agonismo del receptor μ de opioides (MOR) y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI) no han sido solo proporcionar eficacia analgésica confiable en varios tipos de dolor, sino también alcanzar una elevada tolerabilidad. Debido a la menor contribución del componente μ -opioide a los efectos analgésicos de tapentadol, la incidencia de efectos secundarios relacionados con los opioides se puede reducir. Los resultados del programa de desarrollo clínico de tapentadol, incluidos los estudios de Fase I, los estudios de eficacia de Fase II y Fase III y dos estudios de seguridad a largo plazo, mostraron que tapentadol, en las dosis examinadas para uso clínico, es un medicamento seguro, con un perfil de eventos adversos que concuerda con el de los analgésicos de acción central, pero con una tolerabilidad mejorada clínicamente relevante en particular en lo que respecta a los eventos adversos gastrointestinales y el prurito. Además, hasta la fecha los resultados de los exámenes de laboratorio, los hallazgos del electrocardiograma, o las medicio-

nes de los signos vitales no han mostrado patrones que indiquen un potencial de preocupaciones de seguridad clínicamente relevantes. Se demostró que tapentadol LP no tiene potencial de prolongación del intervalo QTc en dosis terapéuticas.

Tapentadol muestra un bajo potencial de depresión respiratoria con una baja frecuencia relativa y poca relevancia clínica. El riesgo del síndrome de abstinencia del medicamento después de la interrupción del tratamiento es bajo y se espera que su intensidad sea leve. La mayoría de los eventos adversos notificados que surgen del tratamiento con tapentadol LI y LP, principalmente trastornos del sistema gastrointestinal como estreñimiento, náuseas o vómito y trastornos del sistema nervioso como mareo o somnolencia y prurito, fueron de intensidad leve o moderada. Además, el riesgo de dependencia física es bajo.

6

Tapentadol es un estereoisómero puro que actúa directamente sobre el sistema nervioso central. No hay metabolitos relevantes para la actividad analgésica de tapentadol. Además, tapentadol tiene poca afinidad de unión a las proteínas plasmáticas y es metabolizado principalmente por vías no oxidativas, por consiguiente, el potencial de interacciones medicamentosas es bajo. Esto es importante porque el uso de medicamentos concomitantes es prevalente en pacientes que sufren de dolor moderado a severo. Tapentadol demostró una potente eficacia analgésica en modelos clínicos de dolor agudo y crónico, nociceptivo y neuropático. Múltiples estudios en dolor postquirúrgico, enfermedad articular degenerativa en fase terminal, dolor lumbar, dolor de osteoartritis y neuropatía diabética periférica han confirmado que su eficacia analgésica es comparable a la de los opioides clásicos fuertes, pero con un mejor perfil de tolerabilidad. La acción sinérgica de los dos principios analgésicos de tapentadol (MOR + NRI) es más que la mera combinación de un opioide con un NRI debido a la presencia del componente μ -opioide y el componente NRI en una misma molécula, lo cual da lugar al perfil farmacodinámico y farmacocinético de tapentadol. Además, la acción complementaria MOR + NRI puede traducirse en un efecto ahorrador en lo que respecta a los dos componentes individuales, que conduce a un favorable perfil de tolerabilidad. La sumatoria de sus características hace que tapentadol sea un analgésico potente único y el más moderno, que deberá ser visto como una nueva generación de analgésicos de acción central. En vista de la singular farmacología de tapentadol, parece razonable que este compuesto represente una nueva clase de analgésicos de acción central, MOR-NRI. (Kress 2010, Tzschentke et al. 2009)

8. Bibliografía

Afilalo M, Etropolski M, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, Steup A, Lange B, Rauschkolb C, Haeussler J. (2010) Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared With Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Phase 3 Study. *Clin Drug Invest*; 30(8):489-505.

Bahrenberg G, De Vry J, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Englberger W, Cremers TIFH, Tzschentke TM (2007) Evidence for a Combined Mode of Action Underlying the Broad Efficacy Profile of Tapentadol, a Novel Centrally Acting Analgesic. Poster presented at the 37th annual Meeting of the Society for Neuroscience (SfN) November 3 – 7, 2007, San Diego, California.

Bennett L, Ratka A (2003) Delta opioid receptors are involved in morphine-induced inhibition of luteinizing hormone releasing hormone in SK-N-SH cells. *Neuropeptides* 37: 264–270.

Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. (2006) Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European J of Pain* 10: 287-333.

Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, Lange B, Lange C, Etropolski M. (2010) Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain: Results of a Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Phase 3 Study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010; 11(11):1787-1804.

Christoph T, Méen M, De Vry J, Tzschentke TM (2007) Efficacy of Tapentadol, a Novel Centrally Acting Analgesic With a Dual Mode of Action, in Animal Models of Chronic Neuropathic Pain. Poster presented at the second International Congress on Neuropathic Pain, June 7 – 10, 2007, Berlin, Germany.

Christoph T, De Vry J, Jahnel U, Tzschentke TM (2009 a). Anti-allodynic Activity of Tapentadol in a Rat Model of Neuropathic Pain Depends on Opioid and Noradrenergic, but Not Serotonergic, Mechanisms. Poster presented at the 6th triennial Congress of the European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain (EFIC), 9-12 September 2009, Lisbon, Portugal.

Christoph T, De Vry J, Tzschentke TM (2009 b) Selective Inhibition of Disease-related Thermal Hyperalgesia by Tapentadol in a Mouse Model of Diabetic Neuropathic Pain. Poster presented at the 45th annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 29. September - 2. October 2009, Vienna, Austria.

Harry W. Daniell HW (2008) Opioid Endocrinopathy in Women Consuming Prescribed Sustained-Action Opioids for Control of Nonmalignant Pain. *The Journal of Pain*, Vol 9, No 1: pp 28-36.

Daniels SE, Upmalis D, Okamoto A, Lange C, Häussler J (2009 a) A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative (bunionectomy) pain. *Current Medical Research and Opinion* 25 (3):765–776.

Daniels SE, Casson E, Stegmann JU, Oh C, Okamoto A, Rauschkolb C, Upmalis D (2009 b) A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR, oxycodone IR for acute pain. *Current Medical Research and Opinion* 25 (6):1551–1561.

De Vry J, Tzschentke TM, Christoph T, Méen M, Kögel B, Schiene K, Friderichs E (2006) Efficacy Profile of a Novel Centrally Active Analgesic With a Dual Mode of Action in Animal Pain Models. Poster presented at the 5th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC), September 13-16, 2006, Istanbul, Turkey.

Engels C, Steup A, Black P, Desjardins P (2006) Rapid Pain Relief After Bunionectomy With Tapentadol, a Novel Centrally Acting Analgesic. Poster presented at the 5th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC), September 13 – 16, 2006, Istanbul, Turkey.

Etropolski M, Shapiro D, Okamoto A, Lange C, Rauschkolb C (2009 a) A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Phase 3 Study of Tapentadol Extended Release for Chronic Low Back Pain: Analysis of Efficacy Endpoint Sensitivity. Poster presented at the 28th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society (APS), May 7 -9, 2009, San Diego, California.

Etropolski M, Shapiro D, Okamoto A, Rauschkolb C, Lange C, Häussler J (2009 b) Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Results of a Randomized-Withdrawal Phase 3 Study. Poster presented at the 69th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, June 5 – 9, 2009, New Orleans, Louisiana.

Etropolski M, Shapiro D, Okamoto A, Rauschkolb C, Häussler J (2009 c) Efficacy and Tolerability of Tapentadol ER for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Results of a Randomized-Withdrawal, Doubleblind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. Poster presented at the 2009 Annual Meeting of the American Academy of Neurology, April 25- May 2 2009, Seattle, Washington.

Etropolski M, Kleinert R, Shapiro D, Okamoto A, Lange C, Rauschkolb C (2009 d) Health-related Outcomes Associated With Tapentadol Extended Release (ER) Treatment for the Management of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN): Results of a Randomized- Withdrawal Phase 3 Trial. Abstract from the 20th World Diabetes Congress of the International Diabetes Federation (IDF), 18-22 October 2009, Montreal, CA.

Etropolski M, Shapiro D, Okamoto A, Ruaschkolb C (2010) Dose equivalence and direct conversion between tapentadol IR and tapentadol ER for moderate to wevere chronic low back pain. Poster presented at the 26th Annual Meeting of the American Academy of Pain Medicine (AAPM), February 3-6, 2010, San Antonio, Texas.

Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Tapentadol - Medical Reviews. Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsafda_docs/nda/2008/022304s000_TOC.cfm.

Fliebert F, Kurth B, Gohler K. The effects of tramadol on static and dynamic pupillometry in healthy subjects-the relationship between pharmacodynamics, pharmacokinetics and CYP2D6 metaboliser status. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61 (4): 257-266.

Flügel M, Lange R, Okamoto A, Steup A, Rauschkolb C, Ashworth J (2010) A Pooled Analysis of Discontinuations in Phase 3 Studies of Tapentadol Prolonged Release. Poster presented at the 2010 Annual Scientific Meeting of the British Pain Society (BPS), April 13- 16, Manchester, England

Greene A, Lange B, Hopkins GR, Van Hove I, Kelly K (2009) Tapentadol Extended Release for the Management of Moderate to Severe Pain Caused by Osteoarthritis: Patient Global Impression of Change Results. Poster presented at the Annual Pain Medicine Meeting and Workshops of the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA), November 19-22, San Antonio, Texas.

Grond S, Kuperwasser B, McCann B, Lange R, Lange B, Okamoto A, Gilbert J, Steup A, Häufel T, Etropolski M (2009 a) Long-term Safety and Gastrointestinal Tolerability of Tapentadol Extended Release or Oxycodone Controlled Release in Patients With Chronic Low Back or Osteoarthritis Pain. Poster presented at the 2009 American College of Rheumatology/Association of Health Professionals (ACR/ARHP) Annual Scientific Meeting, October 16-21, 2009, Philadelphia, Pennsylvania.

Grond S, Kuperwasser B, McCann B, Etropolski M, Lange R, Lange B, Okamoto A, Gilbert J, Steup A, Rauschkolb C (2009 b) Dose Stability of Tapentadol Prolonged Release and Oxycodone Controlled Release in a 1-Year, Randomized, Open-label, Phase 3 Safety Trial in Patients With Chronic Low Back or Osteoarthritis Pain. Poster presented at the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2009 World Congress on Osteoarthritis, 10-13 September, Montreal, Canada.

Häussler J, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, Steup A, Weber H, Etropolski M (2009) Influence of Discontinuation Rates and Imputation Methods on the Efficacy Results of Tapentadol Extended Release in a Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Trial in Patients With Chronic Osteoarthritis Knee Pain. Poster presented at the 10th Annual Congress of the European League against Rheumatism (EULAR), 10 – 13 June, 2009, Copenhagen, Denmark.

Hale M, Upmalis D, Okamoto A, Lange C, Rauschkolb C (2009) Tolerability of Tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Current Medical Research and Opinion* 25 (5):1095–1104.

Hartrick CT (2009 a) Tapentadol immediate release for the relief of moderate-to-severe acute pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Nov;10(16):2687-96.

Hartrick C, Van Hove I, Stegmann J-U, Oh C, Upmalis D. (2009 b) Efficacy and Tolerability of Tapentadol Immediate Release and Oxycodone HCL Immediate Release in Patients Awaiting Primary Joint Replacement Surgery for End-Stage Joint Disease: A 10-Day, Phase III, Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled Study. *Clinical Therapeutics* 31 (2):260-271.

Hoeben E, Smit, J W, Rusch S, Upmalis D, Schaffler K, Reitmeir P, Mangold B (2009) Dose-response relationship after administration of single oral doses of tapentadol in a human experimental pain model using Laser Somatosensory Evoked Potentials (LSEPs) on UVB-irradiated and capsaicin-irritated skin in healthy male subjects. *Keystone Symposia: The neurobiology of pain and analgesia*, Santa Fe, New Mexico, US, February 22-27, 2009.

IASP, PAIN Clinical updates, Volume XVII, Issue 5, October 2009.

Kavanagh S, Ashworth J, Lange B, Etropolski MS, McNeill M, Rauschkolb C (2009 a) Tapentadol Prolonged Release for Chronic Low Back Pain: Results of EuroQol-5 Dimension and Short Form-36 Health Status Questionnaires. Poster presented at the 12th Annual International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), European Congress, 24-27 October 2009, Paris, France.

Kavanagh S, Lange B, Ashworth J, Etropolski MS, Van Hove I, Rauschkolb C (2009 b) EuroQol-5 Dimension and Short Form-36 Health Status Questionnaire Results From a Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Phase 3 Study of Tapentadol Prolonged Release for the Management of Chronic Osteoarthritis Knee Pain. Poster presented at the 12th Annual International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), European Congress, 24-27 October 2009, Paris, France.

Kelly K, Kuperwasser B, Okamoto A, Van Hove I, Häufel T, Lange B, Etropolski M, Rauschkolb C (2009 a) Efficacy and Gastrointestinal Tolerability of Tapentadol Extended Release in Patients With Moderate to Severe Chronic Osteoarthritis Knee Pain. Poster presented at the National Conference on Pain for Frontline Practitioners (Painweek), September 9-12, 2009, Las Vegas, Nevada.

Kelly K, Kuperwasser B, Etropolski M, Häufel T, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C (2009 b) Tapentadol Extended Release for the Relief of Chronic Pain Associated With Osteoarthritis of the Knee: Assessment of Opioid Withdrawal From a Randomized, Active- and Placebo-controlled Study. Poster presented at the 70th Annual Assembly of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, October 22 – 25, 2009, Austin, Texas.

Kleinert R, Lange C, Steup A, Black P, Goldberg J, Desjardins P (2008) Single Dose Analgesic Efficacy of Tapentadol in Postsurgical Dental Pain: The Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study *Anesth Analg* (107):2048 –55.

Kneip C, Terlinden R, Beier H, Chen G. (2008) Investigations Into the Drug-Drug Interaction Potential of Tapentadol in Human Liver Microsomes and Fresh Human Hepatocytes. *Drug Metabolism Letters* (2):67-75.

Kögel B, Tzschentke TM, De Vry J, Christoph T, Schiene K, Hennies H-H, Englberger W, Jahnel U, Cremers TIFH, Friderichs E (2007) Tapentadol, ein neuartiges zentralwirksames Analgetikum: Präklinische Evidenz der kombinierten Wirkungsweise als Grundlage für sein breites Wirksamkeitsprofil. *Deutscher Schmerzkongress*, October 24-27 2007, Berlin, Deutschland.

Kress, Hans Georg (2010) Tapentadol and its two mechanisms of action: Is there a new pharmacological class of centrally acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain* 2010, 14: 814-821.

Kuperwasser B, McCann B, Etropolski M, Häufel T, Lange R, Gilbert J, Steup A, Rauschkolb C (2009) Evaluation of Opioid Physical Dependence in Patients Treated With Tapentadol Extended Release (ER) or Oxycodone Controlled Release (CR) for Chronic Low Back or Osteoarthritis Pain: Results of a 1-Year Safety Study. Poster presented at the 70th Annual Assembly of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, October 22 – 25, 2009, Austin, Texas.

Lange C, Steup A, Black P, Desjardins P (2007) Analgesic Efficacy and Tolerability of Tapentadol, a New Centrally Acting Analgesic, Following Bunionectomy. Poster presented at the 8th European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, 11-15 May, 2007, Florence, Italy.

Lange C, Lange R, Kuperwasser B, McCann B, Okamoto A, Steup A, Häufel T, Rauschkolb C, Etropolski M (2009) Long-term Safety of Controlled, Adjustable Doses of Tapentadol Extended Release and Oxycodone Controlled Release: Results of a Randomized, Openlabel, Phase 3, 1-Year Trial in Patients With Chronic Low Back or Osteoarthritis Pain. Poster presented at the 10th Annual Congress of the European League against Rheumatism (EULAR), 10 – 13 June, 2009 Copenhagen, Denmark.

Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Häufel T, Ashworth J, Etropolski M (2010) Efficacy and Safety of Tapentadol Prolonged Release for Chronic Osteoarthritis Pain and Low Back Pain. *Adv Ther* (2010) 27(6):381-399.

Mangold B, Oh C, Jäger D, Terlinden R, Upmalis D (2007) The Pharmacokinetics of Tapentadol Are Not Affected by Omeprazole: Results of a 2-Way Crossover Drug-interaction Study in Healthy Subjects. Poster presented at the 4th World Congress of the World Institute of Pain (WIP), 25 – 28 September 2007, Budapest, Hungary.

Mueller-Schwefe GHH, Ueberall MA. Pain intensity of patients. Abstracts of the 11th World Congress on Pain. Sydney, 2005.

Oh C, Smit J, Etropolski M, Ravenstijn P, Upmalis D, Rengelshausen J, Soons P (2009 a) Influence of Multiple Doses of Tapentadol IR on QT/QTc Interval in Healthy Subjects. Poster presented at the 2009 Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, March 31- April 3, 2009, Esher, Surrey, England.

Oh C, Smit J, Ravenstijn P, Lannie C, Rengelshausen J, Upmalis D (2009 b) Drug-drug Interaction Studies Evaluating the Effects of Acetaminophen, Naproxen, and Acetylsalicylic Acid on Tapentadol Immediate Release Pharmacokinetics. Poster presented at the 2009 Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, March 31- April 3, 2009, Esher, Surrey, England.

Rauschkolb-Loeffler C, Okamoto A, Steup A, Lange C (2007) Tapentadol Extended Release (ER) for the Management of Moderate-to-Severe Chronic Pain Due to Osteoarthritis of the Knee. Poster Presented at the 4th World Congress of the World Institute of Pain (WIP), 25-28 September 2007, Budapest, Hungary.

Schiene K, Kögel B, Tzschentke TM, De Vry J, Christoph T (2007) Efficacy of Tapentadol, a Novel Centrally Active Analgesic With a Dual Mode of Action, in Animal Models of Visceral Pain. Poster presented at the 4th World Congress of the World Institute of Pain (WIP), 25-28 September 2007, Budapest, Hungary.

Schröder W, De Vry J, Tzschentke TM (2009a) Anti-nociceptive Activity of Tapentadol in a Rat Model of Acute Pain Depends on Opioid and Noradrenergic, but Not Serotonergic, Mechanisms. Poster presented at the 6th triennial Congress of the European Federation of Chapters of the International Association for the study of Pain (EFIC), 9-12 September 2009, Lisbon, Portugal.

Schröder W, De Vry J, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T (2009 b). Differential Contribution of Opioidergic and Noradrenergic Mechanisms to the Anti-nociceptive and Anti-allodynic Efficacy of Tapentadol in Rat Models of Nociceptive and Neuropathic Pain.

Poster presented at Neuroscience 2009: The Meeting of the Society for Neuroscience (SFN), October 17-21, Chicago, Illinois, USA.

Schwartz S, Shapiro DY, Etropolski M, Okamoto A, Rauschkolb C, Häussler J (2009) Efficacy and Safety of Tapentadol Prolonged Release in Patients With Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Responder Analysis of Results From a Randomized-Withdrawal Study. Poster presented at the 6th triennial Congress of the European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain (EFIC), 9-12 September 2009, Lisbon, Portugal.

Schwartz S, Lange R, Shapiro DY, Etropolski M, Okamoto A, Steup A, Rauschkolb C, Haeussler J (2010) Tapentadol Prolonged Release for the Management of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Brief Pain Inventory Assessments. Poster presented at the Third International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG), 27 – 30 May, Athens, Greece.

Shapiro DY, Buynak R, Okamoto A, Van Hove I, Steup A, Lange B, Häufel T, Etropolski M (2009 a) Tapentadol Prolonged Release for Chronic Low Back Pain: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo and Active-controlled Trial. Poster presented at the 6th triennial Congress of the European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain (EFIC), 9-12 September 2009, Lisbon, Portugal.

Shapiro DY, Buynak R, Okamoto A, Van Hove I, Lange C, Etropolski M (2009 b) Gastrointestinal Tolerability of Tapentadol Extended Release in Patients With Chronic Low Back Pain: Results of a Randomized, Double-blind, Active- and Placebo-controlled Phase 3 Study. Poster presented at the 70th annual Assembly of the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, October 22 - 25, 2009, Austin, Texas.

Smit J, Oh C, Mangold B, Ravenstijn P, Lannie C, Rengelshausen J, Upmalis D (2009 a) Effects of Metoclopramide on Tapentadol Pharmacokinetics: Results of an Openlabel, Crossover, Drug-drug Interaction Study. Poster presented at the 2009 Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, March 31- April 3, 2009, Esher, Surrey, England.

Smit J, Oh C, Lannie C, Naessens I, Rengelshausen J, Upmalis D (2009 b) Effects of Probenecid on Tapentadol Immediate Release Pharmacokinetics: Results of an Open-label, Crossover, Drug-drug Interaction Study. Poster presented at the 2009 Annual Scientific Meeting of the British Pain Society, March 31- April 3, 2009, Esher, Surrey, England.

Smit J, Oh C, Rengelshausen J, Terlinden R, Ravenstijn P, Wang S, Upmalis D, Mangld B (2010), Effects of Acetaminophen, Naproxen and Acetylsalicylic Acid on Tapentadol Pharmacokinetics: Results of Two Randomized, Open-Label, Crossover, Drug-Drug Interaction Studies. *Pharmacotherapy* 30 (1): 25-34.

SmPC Palexia (Tapentadol), August 2010.

Stegmann J-U, Engels C, Steup A, Schwarz H-J, Desjardins P, Grond S (2006) Tapentadol, a Novel Centrally Acting Analgesic With a Dual Mode of Action: Efficacy and Safety in Clinical Acute Pain Models. Poster presented at the 5th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC), September 13-16, 2006, Istanbul, Turkey.

Stegmann J-U, Weber H, Steup A, Okamoto A, Upmalis D, Daniels S (2008) The efficacy and tolerability of multiple-dose Tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopaedic (bunionectomy) surgery. *Current Medical Research and Opinion* 24 (11):3185–3196.

Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Göhler K (2006) Pharmacokinetics, Excretion, and Metabolism of Tapentadol HCl, a Novel Centrally Acting Analgesic, in Healthy Subjects. Poster Presented at the 25th Annual Meeting of the American Pain Society, May 3 - 6, 2006, San Antonio, Texas, USA.

Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Göhler K. (2007) Absorption, Metabolism and Excretion of ¹⁴C-labeled Tapentadol HCl in healthy male subjects. *European J of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 32(3):163-169.

Tzschentke T M, De Vry J, Terlinden R, Hennies H-H, Lange C, Strassburger W, Haurand M, Kolb J, Schneider J, Buschmann H, Finkam M, Jahnel U, Friderichs E (2006 a) Tapentadol hydrochloride. *Drugs Fut* 31, 1953-1061.

Tzschentke T M, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Hennies H-H, Englberger W, Haurand M, Jahnel U, Cremers TIFH, Friderichs E, De Vry J (2007 a) (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel μ -Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. *JPET* 323:265–276.

Tzschentke TM, De Vry J, Christoph T, Kögel B, Schiene K, Hennies H-H, Englberger W, Jahnel U, Cremers TIFH, Friderichs E (2006 b) Tapentadol, a Novel Centrally Acting Analgesic: Preclinical Evidence for a Dual Mode of Action Underlying Its Broad Efficacy Profile. Poster presented at the 5th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC), September 13-16, 2006, Istanbul, Turkey.

Tzschentke TM, Christoph T, Méen M, Kögel B, Schiene K, De Vry J (2007 b) Efficacy Profile of Tapentadol, a Novel Centrally Active Analgesic With a Combined Mode of Action, in Animal Pain Models. Poster presented at the 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (SfN), November 3 - 7, 2007, San Diego, California.

Tzschentke TM, Jahnel U, Kögel B, Christoph T, Englberger W, De Vry J, Schiene K, Okamoto A, Upmalis D, Weber H, Lange C, Stegmann J-U, Kleinert R (2009) Tapentadol hydrochloride : A next generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs of Today* 45 (7): 483-496.

Upmalis D, Okamoto A, Oh C, Buzoianu M, Stegmann J, Hale M (2008) Comparison of Tolerability and Opioid Withdrawal Symptoms After Discontinuation of Treatment with Oxycodone IR and Tapentadol IR. Poster presented at the 27th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society (APS), May 8 -8 10, 2008, Tampa, Florida.

Upmalis D, Lange C, Okamoto A, Oh C, Rauschkolb C, Häufel T, Laschewski F, Häussler J (2009 a) Analysis of Vital Sign Changes and Electrocardiogram Measurements Across Multiple Clinical Trials of Tapentadol IR. Poster presented at the National Conference of Pain for Frontline Practitioners (Painweek), September 9- 12, 2009, Las Vegas, Nevada.

Upmalis D, Lange C, Okamoto A, Oh C, Rauschkolb C, Häufel T, Laschewski F, Häussler J (2009 b) A Pooled Analysis of the Incidence of Treatment-emergent Adverse Events in Phase 2/3 Studies of Tapentadol IR. Poster presented at the 5th World Congress of the World Institute of Pain, March 13 – 16, 2009, New York, USA.

Upmalis D, Lange C, Okamoto A, Oh C, Rauschkolb C, Häufel T, Laschewski F, Häussler J (2009 c) A Pooled Analysis of Clinically Important Renal and Hepatic Laboratory Results in Phase 2/3 Studies of Tapentadol IR. Poster presented at the 5th World Congress of the World Institute of Pain, March 13 -16, 2009, New York, USA.

Upmalis D, Lange C, Okamoto A, Oh C, Rauschkolb C, Häufel T, Laschewski F, Häussler J (2009 d) A Pooled Analysis of Clinically Important Renal and Hepatic Laboratory Results in Phase 2/3 Studies of Tapentadol IR. Poster presented at the National Conference of Pain for Frontline Practitioners (Painweek), September 9 – 12, 2009, Las Vegas, Nevada, USA.

Upmalis D, Okamoto A, Oh C, Lange C, Häufel T, Laschewski F, Rauschkolb C Häussler J (2009 e) A Pooled Analysis of the Incidences of Treatment-emergent Adverse Events Associated With Discontinuation in Phase 2/3 Studies of Tapentadol Immediate Release. Poster presented at the 28th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society (APS), May 7-9, San Diego, California, USA.

Weber H, Hallmann C, Steup A, Konder R, Black P, Terlinden R, Desjardins P (2006) Efficacy and Safety of Tapentadol HCl in Patients With Pain After Bunionectomy. Poster presented at the 25th Annual meeting of the American Pain Society, May 3 - 6, 2006, San Antonio, Texas, USA.

Weber H, Lange R, Kuperwasser B, McCann B, Okamoto A, Steup A, Etropolski M, Rauschkolb C (2009) Tolerability of Tapentadol Prolonged Release Based on Discontinuations Due to Adverse Events in a 1-Year Randomized Phase 3 Safety Study. Poster presented at the 6th triennial Congress of the European Federation of IASP® Chapters of (EFIC), 9 – 12 September 2009, Lisbon, Portugal.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

PALEXIS®
Tapentadol
Comprimidos recubiertos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PALEXIS comprimidos recubiertos 50 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

PALEXIS comprimidos recubiertos 50 mg

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

Excipiente(s):

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

Comprimidos de 50 mg: comprimidos blancos redondos, biconvexos, grabado en una cara con el logotipo Grünenthal Ω y en la otra H6.

4. DETALLES CLÍNICOS

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 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.

La dosis de inicio oral recomendada es 50 mg de tapentadol cada 4 a 6 horas dependiendo de la intensidad del dolor inicial. El primer día de dosificación, se podrá tomar una segunda dosis una hora después de la dosis inicial en caso de que no se logre el control del dolor. A partir de ese momento, la dosis usual recomendada es 50 a 100 mg de tapentadol cada 4 a 6 horas y deberá ajustarse para mantener una analgesia adecuada con tolerabilidad aceptable. PALEXIS deberá tomarse entero con suficiente líquido.

PALEXIS podrá administrarse con o sin alimentos.

Las dosis diarias iniciales totales mayores a 700 mg de tapentadol y las dosis diarias de mantenimiento mayores a 600 mg de tapentadol no han sido estudiadas y, por lo tanto, no son recomendadas.

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

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 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 deberá ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento en estos pacientes deberá iniciarse en 50 mg de tapentadol y no deberá ser administrado con una frecuencia mayor a periodos de cada 8 horas (máximo de tres dosis en 24 horas). El tratamiento posterior deberá reflejar mantenimiento de analgesia con tolerabilidad aceptable, que será logrado ya sea acortando o extendiendo el intervalo de dosificación (véase las secciones 4.4 y 5.2).

PALEXIS 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 función renal y hepática normal. 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 las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes pediátricos

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

Método de administración

PALEXIS se debe tomar entero, sin fragmentar ni masticar, con suficiente líquido.

4.3 Contraindicaciones

PALEXIS 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 tiene potencial de abuso. Esto debe considerarse cuando se prescribe o se suministra PALEXIS 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 puede

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 lo tanto, PALEXIS debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias. Deberán considerarse analgésicos no agonistas del receptor mu-opioide alternativos y PALEXIS 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 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 debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales u otras fuentes preexistentes de presión intracraneal elevada.

Convulsiones

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

PALEXIS 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 deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda.

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 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 puede teóricamente disminuir en tales circunstancias. Por lo tanto, se debe tener cuidado al combinar PALEXIS 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 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. Cuando se contemple dicha terapia combinada, se deberá considerar una reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

PALEXIS 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 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 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 el bebé en periodo de lactancia. PALEXIS 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 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 65% de pacientes tratados con PALEXIS 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, vómito, somnolencia y dolor de cabeza).

Aproximadamente 9% de pacientes tratados con PALEXIS con reacciones adversas al fármaco discontinuó los estudios de dosis múltiple de Fase 2/3 y <1% 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 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).

c) Los ensayos clínicos realizados con PALEXIS con exposición del paciente de hasta 90 días han mostrado poca evidencia de abstinencia después de abruptas discontinuaciones; cuando se presentaba 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.

REACCIONES ADVERSAS AL FÁRMACO

Sistema orgánico	FRECUENCIA			
	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		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, sueños anormales	Estado de ánimo deprimido, desorientación, agitación, Nerviosismo, excitación, euforia	Pensamientos anormales
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, dolor de cabeza	Tembor	Trastornos en la atención, mala memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipostesia, parestesia, contracciones musculares involuntarias	Convulsión, nivel deprimido de conciencia, coordinación anormal
Trastornos oculares			Trastornos visuales	
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones	Disminución de la frecuencia cardíaca
Trastornos vasculares		Enrojecimiento	Disminución de la presión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales			Depresión respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Vómito	Estreñimiento, diarrea, Dispepsia, boca seca	Malestar abdominal	Trastornos del vaciado gástrico
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Prurito, Hiperhidrosis, sarpullido	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares	Sensación de pesadez	
Trastornos renales y urinarios			Vacilación urinaria, polaquiuria	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Astenia, fatiga, sensación de cambio de temperatura corporal	Síndrome de abstinencia, edema, sensación de anormalidad, sensación de ebriedad, irritabilidad, sensación de relajamiento	

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

4.9 Sobredosis

Experiencia en humanos

La experiencia con sobredosis de PALEXIS 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.

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 N02: Analgésicos.

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.

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

Tapentadol es rápida y completamente absorbido después de la administración oral de PALEXIS. La biodispo-

nibilidad absoluta promedio después de la administración de dosis única (en ayunas) es aproximadamente 32% debido al extensivo metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol generalmente se observan alrededor de 1.25 horas después de la administración de comprimidos recubiertos. Se han observado incrementos proporcionales a la dosis en los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC de tapentadol después de la administración de comprimidos recubiertos en el rango de dosis terapéutica oral. Un estudio de dosis múltiple (cada 6 horas) con dosis que iban de 75 a 175 mg de tapentadol administradas en forma de comprimidos recubiertos mostró una relación de acumulación entre 1.4 y 1.7 para el fármaco original y entre 1.7 y 2.0 para el metabolito principal tapentadol O-glucurónido, que son primariamente determinados por el intervalo de dosis y la vida media aparente de tapentadol y su metabolito. 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 $C_{\text{máx}}$ aumentaron en 25% y 16%, respectivamente, cuando se administraron comprimidos recubiertos después de un desayuno alto en grasas y alto en calorías. PALEXIS 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 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 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 menor 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 $C_{máx}$ media 16% menor observada en el grupo de sujetos de edad avanzada en comparación con el grupo adultos jóvenes.

Insuficiencia renal

AUC y $C_{máx}$ 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 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, para AUC; 1.4 y 2.5, respectivamente, para $C_{máx}$; 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 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-opioids 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

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.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de caducidad

3 años

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/aluminio, folleto paciente, estuche de cartulina impresa.

6.6 Precauciones especiales para su desecho

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

Aprobado Res. Exenta RW N° 7760/13 del 09.04.2013

CCDS versión 6.0 – 14 Dec 2012

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

PALEXIS® RETARD

Tapentadol

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 50 mg

PALEXIS RETARD comprimidos recubiertos de liberación prolongada 100 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).

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 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.

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.

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).

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 las 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 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 di-

chos 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, 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.

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 oxi-

dasa (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 el 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).

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 (≥ 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	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
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, estreñimiento	Vómito, diarrea, dispepsia	Malestar abdominal	Trastornos del vaciado gástrico
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Prurito, Hiperhidrosis, sarpullido, exantema	Urticaria	
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria, vacilación urinaria	
Trastornos del sistema reproductor y 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 anormalidad	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 defibrilación.

Antagonistas opioide puros como la naloxona, son antídotos 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 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.

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 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 glu-

curonil 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 hidroxitapentadol (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 $C_{\text{máx}}$ 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 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, 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 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.

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)

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)

6.2. Compatibilidades

No aplicable

6.3. Vida media en el estante

3 años

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blíster 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.

Aprobado Res. Exenta RW N° 7760/13 del 09.04.2013
CCDS versión 6.0 – 14 Dec 2012

