

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- TAPENTADOL comprimidos recubiertos de liberación prolongada **50 mg**
- TAPENTADOL comprimidos recubiertos de liberación prolongada **100 mg**
- TAPENTADOL comprimidos recubiertos de liberación prolongada **150 mg**
- TAPENTADOL comprimidos recubiertos de liberación prolongada **200 mg**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 83,905 mg de tapentadol tartrato equivalente a 50 mg de tapentadol.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 167,810 mg de tapentadol tartrato equivalente a 100 mg de tapentadol.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 251,715 mg de tapentadol tartrato equivalente a 150 mg de tapentadol.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 335,620 mg de tapentadol tartrato equivalente a 200 mg de tapentadol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto de liberación prolongada

50 mg: **Comprimidos recubiertos, color blanco a blanquecino, oblongos y biconvexos, sin ranura,** con un diámetro de 12,1 mm ± 0,2 mm y un espesor de 4,1 mm ± 0,3 mm.

100 mg: **Comprimidos recubiertos, color blanco a blanquecino, oblongos y biconvexos, sin ranura,** con una longitud de 16,7 mm ± 0,2 mm y un espesor de 5,0 mm ± 0,3 mm.

150 mg: **Comprimidos recubiertos, color rosa claro, oblongos y biconvexos, sin ranura,** con una longitud de 18,2 mm ± 0,2 mm y un espesor de 5,6 mm ± 0,3 mm.

200 mg: **Comprimidos recubiertos, color ocre claro, oblongos y biconvexos, sin ranura,** con una longitud de 18,2 mm ± 0,2 mm y un espesor de 5,6 mm ± 0,3 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

TAPENTADOL está indicado para el manejo de dolor crónico de intensidad moderada a severa en adultos cuando necesitan continuamente analgésicos opioides por un periodo de tiempo prolongado.

El dolor crónico severo en niños mayores de 6 años y adolescentes, que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Objetivos del tratamiento y discontinuación

Antes de iniciar el tratamiento con TAPENTADOL, se debe acordar junto con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración del tratamiento y los objetivos del tratamiento, así como un plan para el final del tratamiento, de acuerdo con las guías de manejo del dolor. Durante el tratamiento, debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar la discontinuación y ajustar las dosis si es necesario.

Cuando un paciente ya no requiera terapia con TAPENTADOL, puede ser aconsejable reducir la dosis gradualmente para prevenir síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

La pauta posológica debe personalizarse en función de la intensidad del dolor del paciente, el tratamiento previo que ha recibido y la capacidad para realizar el seguimiento del paciente.

- TAPENTADOL deberá tomarse dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas
- TAPENTADOL deberá tomarse entera con suficiente líquido.
- TAPENTADOL podrá administrarse con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento

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 **TAPENTADOL** ~~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.

Posología en población Pediátrica

Inicio del tratamiento en pacientes que actualmente no están tomando analgésicos opioides:

Para niños y adolescentes desde los 6 años y hasta menos de 18 años, la dosis de inicio recomendada es 1,5 mg por Kg de peso corporal administrado cada 12 horas. Sin embargo, no se debe exceder una dosis inicial de ~~50g~~ 50 mg. De los comprimidos disponibles, se deben considerar la dosis de 25 mg o la dosis de 50 mg como dosis iniciales.

Inicio del tratamiento en pacientes que actualmente están tomando analgésicos opioides:

Al cambiar de opioides a TAPENTADOL y elegir la dosis de inicio, debe tenerse en consideración la naturaleza del medicamento anterior, el modo de administración y la dosis media diaria. Esto puede requerir dosis iniciales más elevadas de TAPENTADOL en los pacientes que están tomando opioides en la actualidad comparado con aquellos que no han tomado opioides antes de iniciar el tratamiento con TAPENTADOL.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg****Ajuste y mantenimiento**

Tras el inicio del tratamiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta un nivel que proporcione una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas bajo la estrecha supervisión del médico prescriptor con incrementos de dosis de 25 mg para pacientes que pesan menos de 40 Kg o incremento de dosis de 25 mg o 50 mg para pacientes de más de 40 Kg de peso corporal después de mínimo de 2 días desde el último aumento de dosis.

La máxima dosis recomendada es 3,5 mg por Kg de peso corporal administrada cada 12 horas. Se deben considerar las concentraciones de comprimidos disponibles para conseguir una dosis óptima dentro del rango de dosis general recomendado (1,5 mg/Kg a 3,5 mg/Kg), según lo considere el médico prescriptor. No se debe exceder una dosis total de 500 mg por día, es decir, 250 mg administrados cada 12 horas. Algunos pacientes han mostrado beneficio con dosis bajas de hasta 1,0 mg/Kg.

Suspensión del tratamiento

Tras la suspensión brusca del tratamiento con tapentadol pueden producirse síntomas de abstinencia (ver sección 4.8). Cuando un paciente ya no requiera tratamiento con tapentadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para impedir la aparición de síntomas de abstinencia.

Duración del tratamiento

TAPENTADOL no debe ser utilizado más tiempo del necesario.

Población Especial**Insuficiencia renal**

En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2). TAPENTADOL no se ha investigado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con insuficiencia renal grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2). TAPENTADOL debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento de estos pacientes debe iniciarse con la dosis más baja disponible, esto es 25 mg ó 50 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada, y la frecuencia de administración no debe ser mayor de una vez cada 24 horas. Al inicio del tratamiento no se recomienda una dosis diaria superior a 50 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada. El tratamiento posterior debe ajustarse de tal modo que se mantenga la analgesia con una tolerabilidad aceptable (ver secciones 4.4 y 5.2). TAPENTADOL no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

Pacientes de edad avanzada (personas de 65 años de edad o más)

En general, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada. No obstante, puesto que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan disfunción renal y hepática, hay que actuar con precaución a la hora de elegir la dosis, tal como está recomendado (ver secciones 4.2 y 5.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de **TAPENTADOL** en niños menores de 6 años de edad debido a que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia en esta población. La dosis recomendada para niños depende de la edad y del peso corporal.

Insuficiencia renal

TAPENTADOL no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

TAPENTADOL no se ha estudiado en niños y adolescentes con insuficiencia hepática, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (ver secciones 4.4 y 5.2).

TAPENTADOL tiene que tomarse entero, sin partirlo ni masticarlo, para garantizar que se mantiene el mecanismo de liberación prolongada. TAPENTADOL debe tomarse con una cantidad de líquido suficiente.

TAPENTADOL puede tomarse con o sin alimentos.

El recubrimiento (matriz) de los comprimidos de tapentadol puede que no se digiera completamente y por eso puede ser eliminado y aparecer, aparentemente inalterado, en las heces del paciente. Sin embargo, este hallazgo no tiene relevancia clínica, ya que el principio activo del comprimido ya se habrá absorbido.

4.3. Contraindicaciones

TAPENTADOL está contraindicado

- en pacientes con hipersensibilidad al tapentadol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en situaciones en las que están contraindicados los principios activos con actividad agonista en los receptores opioides μ ; es decir, en los pacientes con depresión respiratoria importante (en ámbitos no controlados o en los que no existen equipos de reanimación) y en los pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia
- en pacientes que tienen o se sospecha que tienen íleo paralítico
- en pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o principios activos psicotrópicos (ver 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg**

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Potencial de abuso y adicción / síndrome de dependencia

TAPENTADOL tiene potencial de abuso y adicción. Hay que tener esto en cuenta cuando se prescriba o se dispense TAPENTADOL en situaciones en las que exista preocupación de un riesgo mayor de uso incorrecto, abuso, adicción o uso ilícito.

Hay que vigilar estrechamente a todos los pacientes tratados con principios activos que tienen actividad agonista en los receptores opioides μ para poder detectar los posibles signos de abuso y adicción.

Riesgo del uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de TAPENTADOL y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir TAPENTADOL de forma concomitante con medicamentos sedantes, se debe considerar reducir la dosis de uno o ambos medicamentos y la duración del tratamiento concomitante debe ser lo más corta posible.

Se debe realizar un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que sean conscientes de estos síntomas (ver sección 4.5).

Depresión respiratoria

En dosis altas o en pacientes sensibles a los agonistas de los receptores opioides μ , TAPENTADOL puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por consiguiente, TAPENTADOL debe administrarse con precaución a los pacientes con disfunción respiratoria. En estos pacientes debe considerarse como opción alternativa el uso de analgésicos que no son agonistas de los receptores opioides μ , y TAPENTADOL sólo debe administrarse en la dosis mínima eficaz bajo supervisión médica. Si se produce depresión respiratoria, debe tratarse como cualquier depresión respiratoria inducida por agonistas de los receptores opioides μ (ver sección 4.9).

Pacientes con traumatismo craneal y presión intracraneal elevada

TAPENTADOL no debe utilizarse en los pacientes especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono, como aquellos que tienen presión intracraneal elevada, alteración de la consciencia o coma. Los analgésicos con actividad agonista en los receptores opioides μ pueden ocultar la evolución clínica de los pacientes con daños cerebrales. TAPENTADOL debe usarse con precaución en los pacientes con con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales u otras fuentes de presión intracraneal elevada.

Convulsiones

TAPENTADOL no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con convulsiones, y en los ensayos clínicos se excluyó a dichos pacientes. No obstante, al igual que ocurre con otros analgésicos con actividad agonista en los receptores opioides μ , TAPENTADOL no está recomendado en los pacientes con antecedentes de convulsiones o de otros trastornos que incrementan el riesgo de convulsiones. Además, tapentadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (ver sección 4.5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

Insuficiencia renal

TAPENTADOL no se ha investigado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con insuficiencia renal grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada mostraron aumentos de 2 y 4,5 veces en la exposición sistémica, respectivamente, comparado con los pacientes con función hepática normal. TAPENTADOL debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2 y 5.2), especialmente al iniciarse el tratamiento.

TAPENTADOL no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2).

Uso en pacientes con enfermedades pancreáticas o enfermedades del tracto biliar

Los principios activos con actividad agonista en los receptores opioides μ pueden causar espasmos del esfínter de Oddi. TAPENTADOL debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedades del tracto biliar, como pancreatitis aguda.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

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

Agonistas/antagonistas opioides mixtos

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de TAPENTADOL y los agonistas/antagonistas mixtos de los receptores opioides μ (como pentazocina y nalbufina) o con los agonistas parciales de los receptores opioides μ (como buprenorfina). Si la administración de los agonistas puros del receptor μ (como tapentadol) fuera necesaria para el tratamiento en situaciones de dolor agudo, deben considerarse opciones alternativas al tratamiento (por ejemplo, la interrupción temporal de buprenorfina) en los pacientes que son mantenidos con buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opioides.

En un uso combinado con buprenorfina, se ha notificado la necesidad de utilizar altas dosis de agonistas puros del receptor opioide μ , y, en estas circunstancias, se debe llevar a cabo un control estrecho de efectos adversos tales como depresión respiratoria.

Población pediátrica

Las mismas advertencias y precauciones para el uso de TAPENTADOL aplican para niños, con las siguientes consideraciones adicionales:

TAPENTADOL no se ha estudiado en niños menores de 6 años (ver secciones 4.1 y 4.2), por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

TAPENTADOL no se ha evaluado sistemáticamente en niños y adolescentes con obesidad, por lo tanto, los pacientes pediátricos con obesidad deben ser monitorizados exhaustivamente y la dosis máxima recomendada no se debe exceder.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados

El uso concomitante de TAPENTADOL con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas u otros depresores respiratorios o del SNC (otros opioides, tratamientos antitusivos o de sustitución, barbitúricos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, alcohol) aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o la muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Por lo tanto, cuando se contempla el uso de un tratamiento combinado de TAPENTADOL con un depresor respiratorio o del SNC, se debe considerar reducir la dosis de uno o ambos medicamentos y se debe limitar la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

Agonistas/antagonistas opioides mixtos

Se debe tener precaución con el uso concomitante de TAPENTADOL y los agonistas/antagonistas mixtos de los receptores opioides μ (como pentazocina y nalbufina) o con los agonistas parciales de los receptores opioides μ (como buprenorfina), (ver también sección 4.4).

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

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico coincidiendo temporalmente con el tratamiento de tapentadol en combinación con medicamentos serotoninérgicos tales como, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN) y antidepresivos tricíclicos.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular con agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal por encima de 38 °C y clonus ocular inducible.

La retirada de los medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza e intensidad de los síntomas.

La principal vía de eliminación de tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico mediado vía uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT) principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. Así, la administración concomitante con inhibidores potentes de estas isoenzimas (por ejemplo: ketoconazol, fluconazol, ácido meclofenámico) puede dar lugar a un aumento de la exposición sistémica de tapentadol (ver sección 5.2).

En pacientes que están en tratamiento con tapentadol, debe procederse con precaución si se inicia o se suspende la administración concomitante de medicamentos que sean inductores enzimáticos potentes (por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)), puesto que podría llevar a una disminución de la eficacia o a riesgo de reacciones adversas, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

Debe evitarse el tratamiento con TAPENTADOL en los pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los han tomado en los últimos 14 días, debido a que pueden incrementar más las concentraciones de noradrenalina a nivel sináptico y esto puede dar lugar a la aparición de reacciones adversas cardiovasculares, como crisis hipertensivas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen muy pocos datos sobre el uso de TAPENTADOL en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no han indicado que TAPENTADOL tenga efectos teratogénicos. Sin embargo, se ha observado retraso del desarrollo y embriotoxicidad en dosis que daban lugar a efectos farmacológicos exagerados (produce trastornos del SNC relacionados con el receptor opioide μ con el uso de dosis por encima del rango terapéutico). En el NOAEL materno ya se habían observado efectos sobre el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

TAPENTADOL solamente debe usarse durante el embarazo si los posibles efectos beneficiosos justifican los riesgos potenciales para el feto. El uso materno prolongado de opioides durante el embarazo expone al feto. El recién nacido puede experimentar síndrome de abstinencia neonatal. El síndrome de abstinencia neonatal a opioides puede poner en peligro la vida si no es detectado y tratado. Debe estar disponible un antídoto para el recién nacido.

Parto

Se desconoce el efecto de tapentadol sobre el parto en los seres humanos. No se recomienda que las

mujeres tomen TAPENTADOL durante e inmediatamente antes del parto y del alumbramiento. Debido a la actividad agonista en los receptores opioides μ de tapentadol, hay que vigilar a los recién nacidos cuyas madres hayan tomado tapentadol por si presentan depresión respiratoria.

Lactancia

No existe información sobre la excreción de tapentadol por la leche materna en seres humanos. Tras un estudio en crías de rata amamantadas por madres a las que se administraba tapentadol se concluyó que el tapentadol se excreta por la leche materna (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se puede descartar el riesgo de que el fármaco pase al lactante. TAPENTADOL no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de TAPENTADOL sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario temprano, no se observó ningún efecto en los parámetros reproductivos en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TAPENTADOL puede disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas) especialmente al inicio del tratamiento, tras un

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg**

cambio de la dosis o al administrarlo conjuntamente con alcohol o tranquilizantes. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman TAPENTADOL o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que presentaron los pacientes que participaron en los ensayos controlados con placebo realizados con TAPENTADOL fueron predominantemente de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentes fueron del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central (náuseas, mareos, estreñimiento, cefalea y somnolencia).

En la tabla que figura a continuación se muestran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos realizados con TAPENTADOL y una vez comercializado. Están ordenadas por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias son las siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

REACCIONES ADVERSAS

Órgano o sistema	Frecuencia				No conocida
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad a fármaco*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Disminución de peso		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, depresión del estado de ánimo, trastornos del sueño, nerviosismo, inquietud	Desorientación, estado de confusión, agitación, alteraciones de la percepción, alteración del sueño, estado de ánimo	Dependencia al fármaco, pensamientos alterados	Delirio**
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia,	Alteraciones en la atención,	Depresión del nivel de	Convulsiones, presíncope,	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg**

	cefalea	temblores, contracciones musculares involuntarias	consciencia, deterioro de la memoria, deterioro mental, síncope, sedación, trastornos del equilibrio, disartria,	coordinación alterada	
Trastornos oculares			Alteraciones visuales		
Trastornos cardiacos			Aumento de la frecuencia cardiaca, disminución de la frecuencia cardiaca, palpitaciones		
Trastornos vasculares		Rubor	Disminución de la presión arterial		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		Depresión respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, estreñimiento	Vómitos, diarrea, dispepsia	Molestias abdominales	Alteración del vaciado gástrico	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, exantema	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Dificultad para orinar, polaquiuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, cansancio, sensación de cambio en temperatura corporal, sequedad de las mucosas, edema	Síndrome de abstinencia a fármacos, sensación de malestar, irritabilidad	Sensación de embriaguez, sensación de relajación	
<p><i>*Se han notificado como reacciones adversas raras tras las comercialización: angioedema, anafilaxia y shock anafiláctico.</i></p> <p><i>**Se han observado casos post-comercialización de delirio en pacientes con factores de riesgo adicionales, como cáncer y edad avanzada.</i></p>					

En los ensayos clínicos realizados con TAPENTADOL en los que los pacientes recibieron el fármaco hasta incluso alcanzar 1 año, se observaron pocos síntomas de abstinencia después de la suspensión brusca del tratamiento, y dichos síntomas fueron generalmente de intensidad leve, cuando ocurrieron. No obstante,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

los médicos deben vigilar a los pacientes por si presentan síndrome de abstinencia(ver sección 4.2)y tratarlos como procede si aparecen.

Se sabe que el riesgo de pensamientos suicidas, o de suicidio, es mayor en pacientes con dolor crónico. Además, las sustancias con marcada influencia sobre el sistema monoaminérgico se han asociado al aumento del riesgo de suicidio en pacientes con depresión, especialmente al inicio del tratamiento. Los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados con tapentadol y de los informes post-comercialización no muestran evidencia de un incremento del riesgo.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Dependencia al fármaco

El uso repetido de [nombre del producto] puede causar dependencia al fármaco, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia al fármaco puede variar dependiendo de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis, y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes tratados con **TAPENTADOL** se espera que sean las mismas que en adultos tratados con **TAPENTADOL**. No se han identificado nuevos problemas de seguridad en los ensayos clínicos completados en población pediátrica en ningún subgrupo de edad investigado. Se dispone de datos limitados de ensayos clínicos sobre los síntomas de abstinencia en niños que utilizan la formulación comprimidos de liberación prolongada de tapentadol.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Existe muy poca experiencia en humanos con sobredosis de tapentadol. Los datos preclínicos indican que cabe esperar que la intoxicación con tapentadol dé lugar a síntomas similares a los observados con otros analgésicos de acción central con actividad agonista en los receptores opioides μ . En principio, y dependiendo del ámbito clínico, estos síntomas son sobre todo miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones de la consciencia que pueden llegar al coma, convulsiones y depresión respiratoria que puede llegar a paro respiratorio y la muerte

Tratamiento

El tratamiento de las sobredosis debe consistir en tratar los síntomas derivados de la actividad agonista en los receptores opioides μ . Cuando se sospeche que un paciente ha tenido una sobredosis de tapentadol, lo más importante es restablecer la permeabilidad de las vías respiratorias del paciente y aplicarle un sistema de ventilación asistida o controlada.

Los antagonistas puros de los receptores opioides como naloxona son antídotos específicos para la depresión respiratoria resultante de las sobredosis de opioides. La depresión respiratoria ocurrida después de una sobredosis puede durar más que la acción del antagonista de los receptores opioides. La administración de un antagonista de los receptores opioides no reemplaza a la vigilancia continua de las vías respiratorias, la respiración y la circulación después de una sobredosis de opioides. Si la respuesta al antagonista de los receptores opioides es subóptima o de breve duración, debe administrarse una dosis adicional del antagonista (por ejemplo, naloxona) siguiendo las instrucciones del fabricante del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

producto. Puede llevarse a cabo una descontaminación gastrointestinal para eliminar el principio activo no absorbido.

La descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante un lavado gástrico debe realizarse en las 2 horas siguientes a la toma de la sobredosis. Antes de llevar a cabo el lavado gastrointestinal hay que asegurar las vías respiratorias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos; opioides; otros opioides

Código ATC: N02AX06

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 potente con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de la noradrenalina. Tapentadol ejerce su efecto analgésico directamente sin un metabolito farmacológicamente activo.

Tapentadol ha demostrado eficacia en modelos preclínicos de dolor nociceptivo, neuropático, visceral e inflamatorio. Su eficacia se ha corroborado en ensayos clínicos con tapentadol en forma de comprimidos recubiertos de liberación prolongada en situaciones de dolor crónico no oncológico nociceptivo y neuropático, así como en dolor crónico relacionado con tumores malignos.

Los ensayos en dolor debido a artrosis y lumbalgia crónica mostraron una eficacia analgésica de tapentadol similar a la de los opioides potentes utilizados como agentes de comparación. En el ensayo en neuropatía diabética periférica dolorosa, tapentadol se diferenció del placebo utilizado como agente de comparación.

Efectos sobre el sistema cardiovascular: en un ensayo exhaustivo sobre el intervalo QT llevado a cabo en seres humanos, tapentadol administrado en dosis múltiples terapéuticas y supra-terapéuticas no tuvo efectos sobre el intervalo QT. Asimismo, tapentadol no tuvo un efecto relevante sobre otros parámetros del ECG (frecuencia cardiaca, intervalo PR, duración del intervalo QRS y morfología de las ondas T y U).

Población pediátrica

La extensión de la indicación a niños de más de 6 años se basa en un enfoque de extrapolación de coincidencia de exposición respaldado por simulaciones del modelo farmacocinético de la población (Pop PK). Con la dosis recomendada en niños, se alcanza una exposición a tapentadol similar a la de los adultos. Se realizó un estudio de no inferioridad abierto, aleatorizado, controlado con activos (KF5503/66) en 69 niños de 6 años a menos de 18 años que padecían dolor intenso y se esperaba que requirieran tratamiento con opioides durante un mínimo de 14 días. 45 de estos niños fueron asignados al azar a tapentadol

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg

comprimidos de liberación prolongada. Los niños fueron tratados con dosis ajustadas al peso entre 25 mg y 250 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada dos veces al día o dosis equivalentes del comparador durante un período de tratamiento de 14 días. El perfil de seguridad de tapentadol comprimidos de liberación prolongada en estos niños fue comparable al comparador y similar al perfil de seguridad observado en adultos tratados con tapentadol comprimidos de liberación prolongada. El perfil de seguridad de tapentadol comprimidos de liberación prolongada se mantuvo en 9 niños durante un período de extensión abierto de hasta un año.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media después de la administración de una dosis única (en ayunas) de TAPENTADOL es de aproximadamente el 32%, debido a que su metabolismo de primer paso es considerable. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se alcanzan entre 3 y 6 horas después de la administración de los comprimidos de liberación prolongada. Se han observado aumentos proporcionales a la dosis en el AUC tras la administración de comprimidos recubiertos de liberación prolongada en dosis situadas dentro del rango terapéutico.

Un ensayo de dosis múltiples con administración dos veces al día utilizando 86 mg y 172 mg de tapentadol administrado en comprimidos recubiertos de liberación prolongada mostró un cociente de acumulación de aproximadamente 1,5 para el principio activo original, que se determina principalmente por el intervalo de tiempo transcurrido entre las dosis y la semivida aparente de tapentadol. Las concentraciones séricas de tapentadol alcanzan su estado estacionario al segundo día de tratamiento.

Efecto de los alimentos

El AUC y la $C_{máx}$ aumentaron un 8% y un 18%, respectivamente, cuando TAPENTADOL en comprimidos recubiertos de liberación prolongada se administró después de un desayuno rico en grasas y rico en calorías. Se consideró que estos aumentos no tenían relevancia clínica, ya que se encuentran dentro del rango de variabilidad normal entre pacientes de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol. TAPENTADOL puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

Tapentadol se distribuye ampliamente por todo el organismo. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución (Vd) de tapentadol es de 540 ± 98 litros. El nivel de unión a las proteínas del suero es bajo, aproximadamente del 20%.

Metabolismo o Biotransformación

En los seres humanos, tapentadol se metaboliza ampliamente: aproximadamente el 97% del fármaco original se metaboliza. La principal vía metabólica de tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico, que da lugar a glucurónidos. Después de la administración oral, aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por la orina en formas conjugadas (el 55% como glucurónido y el 15% como sulfato de tapentadol). La principal enzima responsable de la glucuronidación es la uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT), principalmente sus isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. El 3% del principio activo se excreta por la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg**

orina intacto. Tapentadol también se metaboliza a N-desmetil-tapentadol (13%) por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 y a hidroxil-tapentadol (2%) por la enzima CYP2D6, y estos metabolitos se metabolizan de nuevo por conjugación. Por consiguiente, el metabolismo del principio activo mediado por el sistema del citocromo P450 es menos importante que la glucuronidación.

Ninguno de los metabolitos tiene actividad analgésica.

Eliminación

Tapentadol y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente (99%) por los riñones. El aclaramiento total después de la administración intravenosa es de 1.530 ± 177 ml/min. La semivida terminal es de 5-6 horas como media tras la administración oral.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La exposición media (AUC) a tapentadol fue similar en un ensayo con pacientes de edad avanzada (65-78 años) comparado con pacientes adultos más jóvenes (19-43 años): el valor medio de la $C_{m\acute{a}x}$ fue un 16% menor en los pacientes de edad avanzada que en los adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

El AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tapentadol fueron similares en pacientes con diversos grados de función/disfunción renal (desde función renal normal hasta insuficiencia renal grave). En cambio, se observó una mayor exposición (AUC) a tapentadol-O-glucurónido cuanto mayor era el grado de disfunción renal: los valores del AUC de tapentadol-O-glucurónido fueron 1,5, 2,5 y 5,5 veces mayores en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave que en los pacientes con función renal normal, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

Sujetos con insuficiencia hepática están expuestos a concentraciones séricas de tapentadol más elevadas en comparación a sujetos con función hepática normal. Los cocientes de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol observados en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con los pacientes con función hepática normal fueron los siguientes: 1,7 y 4,2, respectivamente, para el AUC; 1,4 y 2,5, respectivamente, para la $C_{m\acute{a}x}$; y 1,2 y 1,4, respectivamente, para la $t_{1/2}$. Cuanto mayor era el grado de disfunción hepática de los pacientes, menor fue el nivel de formación de tapentadol-O-glucurónido.

Interacciones farmacocinéticas

Tapentadol se metaboliza principalmente por glucuronidación, y sólo una pequeña cantidad se metaboliza por vías oxidativas.

Como la glucuronidación es un sistema de alta capacidad y baja afinidad, que no se satura fácilmente ni siquiera en casos de enfermedad, y como las concentraciones terapéuticas de los principios activos son generalmente mucho menores que las necesarias para que se inhiba la glucuronidación, es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes a causa de la glucuronidación. En un conjunto de ensayos de interacción medicamentosa utilizando paracetamol, naproxeno, ácido acetilsalicílico y probenecid, se investigó una posible influencia de estos principios activos sobre la glucuronidación de tapentadol. Los ensayos con los principios activos naproxeno (500 mg dos veces al día durante 2 días) y probenecid (500

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg**

mg dos veces al día durante 2 días) mostraban aumentos en el AUC de tapentadol de 17% y 57%, respectivamente. En conjunto, en estos ensayos no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones séricas de tapentadol.

Además, se realizaron ensayos de interacción de tapentadol con metoclopramida y omeprazol para investigar una posible influencia de estos principios activos sobre la absorción de tapentadol. Estos ensayos tampoco mostraron efectos clínicamente relevantes sobre las concentraciones séricas de tapentadol.

Según los resultados de los estudios *in vitro*, tapentadol no inhibe ni induce las enzimas del citocromo P450. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes mediadas por el sistema del citocromo P450.

El nivel de unión de tapentadol a las proteínas plasmáticas es bajo (aproximadamente del 20%). Por tanto, la probabilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas de origen farmacocinético por el desplazamiento de fármacos unidos a estas proteínas es baja.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tapentadol no fue genotóxico en bacterias en la prueba de Ames. Se observaron resultados ambiguos en una prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro*, pero al repetir la prueba los resultados fueron claramente negativos. Tapentadol no fue genotóxico *in vivo*, utilizando los dos criterios de evaluación de aberraciones cromosómicas y síntesis de ADN no programada, cuando se ensayaron hasta la máxima dosis tolerada. Los estudios a largo plazo en animales no identificaron un potencial de riesgo carcinogénico relevante para humanos.

Tapentadol no influyó en la fertilidad masculina o femenina en ratas pero en la dosis alta se observó una reducción de la supervivencia in utero. Se desconoce si este efecto estaba mediado a través del macho o de la hembra. Tapentadol no mostró efectos teratogénicos al ser administrado por vía intravenosa y por vía subcutánea en ratas y conejos. Sin embargo, se observó un retraso del desarrollo y embriotoxicidad tras la administración de dosis que daban lugar a una farmacología exagerada (produce trastornos del SNC relacionados con el receptor opioide μ con el uso de dosis por encima del rango terapéutico). Tras la administración intravenosa en ratas se observó una reducción de la supervivencia in utero. En ratas, tapentadol incrementó la mortalidad de las crías F1 que estuvieron directamente expuestas a través de la leche entre los días 1 y 4 después del parto a dosis que ya no provocaban toxicidad materna. No se observaron efectos sobre los parámetros de comportamiento neurológico.

Se investigó la excreción por la leche materna en crías de ratas amamantadas por madres que recibieron tapentadol en varias dosis. Las crías fueron expuestas a diversas dosis de tapentadol y tapentadol O-glucurónido. La conclusión del estudio fue que tapentadol se excreta por la leche materna.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg**

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido: povidona, celulosa microcristalina, Hipromelosa, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa (E464), polidextrosa (E1200), dióxido de titanio (E171), maltodextrina, triglicéridos de cadena media.

100 mg:

Núcleo del comprimido: povidona, celulosa microcristalina, Hipromelosa, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa (E464), polidextrosa (E1200), dióxido de titanio (E171), maltodextrina, triglicéridos de cadena media, óxido de hierro amarillo (E172).

150 mg:

Núcleo del comprimido: povidona, celulosa microcristalina, Hipromelosa, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa (E464), polidextrosa (E1200), dióxido de titanio (E171), maltodextrina, triglicéridos de cadena media, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

200 mg:

Núcleo del comprimido: povidona, celulosa microcristalina, Hipromelosa, dióxido de silicio coloidal anhidro, estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa (E464), polidextrosa (E1200), dióxido de titanio (E171), maltodextrina, triglicéridos de cadena media, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

Ref.: RF2278548/24

Reg. ISP. N° F-29577/26

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TAPENTADOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN PROLONGADA 100 mg**

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada se presentan en estuche de cartulina, impreso, que contiene blíster de PVC-PVDC-PVC/ALU, blanco, opaco, impreso, más folleto de información al paciente. Todo debidamente sellado y rotulado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Importado por:

Exeltis Chile S.p.A.

Príncipe de Gales, #5921, oficina 1902, La Reina, Santiago, Chile.