



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TAPENTADOL CLORHIDRATO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos. Otros opioides.

Código ATC: N02AX06.

3.1. Farmacodinamia

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 es un analgésico sintético de acción central que combina actividad opioide y no opioide en una sola molécula. Es 18 veces menos potente que morfina para unirse al receptor opioide μ humano y 2 - 3 veces menos potente para producir analgesia en los modelos animales, lo cual es consistente con su mecanismo de acción combinada. A diferencia de morfina, tapentadol demostró que inhibe la recaptación de noradrenalina en el cerebro de ratas que resultó en el incremento de las concentraciones de noradrenalina. En modelos preclínicos, la actividad analgésica debida a la actividad agonista opioide del receptor μ de tapentadol se puede antagonizar mediante antagonistas selectivos de los receptores opioides μ (por ejemplo, naloxona), mientras que la recaptación de la inhibición de noradrenalina es sensible a los moduladores de norepinefrina. Tapentadol ejerce su efecto analgésico directamente, sin un metabolito farmacológicamente activo.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tapentadol se absorbe de forma rápida y completa después de la administración oral del fármaco. La biodisponibilidad absoluta media después de la administración de una dosis única (en ayunas) es de aproximadamente el 32%, debido a que su metabolismo de primer paso es considerable. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se alcanzan alrededor de 1,25 horas después de la administración vía oral. Se han observado aumentos proporcionales a la dosis de los valores de la C_{max} y del AUC de tapentadol tras la administración de comprimidos recubiertos con película en dosis situadas dentro del rango terapéutico oral.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Después de dosis múltiples el cociente de acumulación del principio activo intacto fue de entre 1,4 y 1,7 y el cociente de acumulación del metabolito principal de tapentadol, tapentadol-Oglucurónido, fue de entre 1,7 y 2,0; estos valores se deben principalmente al intervalo de tiempo transcurrido entre las dosis y la semivida aparente de tapentadol y su metabolito.

Las concentraciones séricas de tapentadol alcanzan su estado estacionario al segundo día de tratamiento.

Efecto de los alimentos

El AUC y la Cmax aumentaron un 25% y un 16%, respectivamente, se administró después de un desayuno rico en grasas y rico en calorías. El tiempo hasta la concentración plasmática máxima se retrasó en 1,5 horas en estas condiciones. Basándose en los datos de eficacia obtenidos en momentos de evaluación tempranas durante los ensayos de fase II/III, el efecto de los alimentos no pareció tener relevancia clínica. 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%.

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 orina intacto. Tapentadol también se metaboliza a N-desmetil-tapentadol (13%) por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 y a hidroxitapentadol (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 conjugación de Fase 2. 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 $1,530 \pm 177$ mL/min. La semivida terminal es de 4 horas como media tras la administración oral.

3.3. Información preclínica 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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 tapentadol no influyó en la fertilidad masculina o femenina en ratas, pero en la dosis alta se observó una reducción de la supervivencia in útero.

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 útero. 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.

4. INDICACIONES

Tapentadol de liberación convencional:

Tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada a severa.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

50 a 100 mg cada 4 a 6 horas, vía oral.

5.2. Dosis máxima

600 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con menoscabo leve o moderado de la función renal no es necesario un ajuste de la dosis. No se ha estudiado en estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal o grave, por lo que no se recomienda su uso en esta población.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ajustar la dosis.

Tapentadol se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento en estos pacientes se debe iniciar con 50 mg de tapentadol y no se debe administrar más frecuentemente que una vez cada 24 horas. De manera adicional, el tratamiento debe reflejar el mantenimiento de analgesia con aceptable tolerabilidad.

Tapentadol no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Edad avanzada (≥ 65 años)

En general, la dosis recomendada para pacientes de edad avanzada con funciones renal y hepática normal es la misma que se utiliza para pacientes adultos de menor edad con funciones renales y hepáticas 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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La seguridad y eficacia de tapentadol en niños y adolescentes ≤ 18 años aún no ha sido establecida. Por tanto, no se recomienda tapentadol para el uso en esta población.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tomar la tableta entera, administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas

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.

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol comprimido cada 4 a 6 horas. Pueden ser necesarias dosis de inicio superiores dependiendo de la intensidad del dolor y el historial de necesidades analgésicas previo del paciente. El primer día de tratamiento el paciente puede tomar una dosis adicional una hora después de la dosis inicial si sigue teniendo dolor. Después, la dosis debe aumentarse individualmente hasta un nivel que proporcione una analgesia adecuada y minimice los efectos adversos bajo la estrecha supervisión del médico responsable de la prescripción. No se han hecho estudios con dosis diarias mayores de 700 mg de tapentadol en el primer día de tratamiento ni con dosis diarias de mantenimiento mayores de 600 mg de tapentadol, y por consiguiente no se recomienda usarlas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Hipersensibilidad al fármaco* incluyendo angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Disminución del apetito.

Poco frecuentes: Disminución de peso corporal.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Trastornos del sueño, ansiedad, estado de ánimo deprimido, nerviosismo, excitación, somnolencia, trastornos en la atención.

Poco frecuentes: Sueños anormales, trastornos en la percepción, desorientación, agitación, estado de confusión, euforia, mala memoria, deterioro de las facultades mentales, nivel deprimido de conciencia.

Raras: Dependencia al fármaco, pensamientos anormales.

No conocida: Delirio**.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Mareo, dolor de cabeza.

Frecuentes: Contracciones musculares involuntarias, temblores.

Poco frecuentes: Parestesia, hipoestesia, trastornos del equilibrio, sedación, síncope, disartria.

Raras: Coordinación anormal, presíncope, convulsión.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos visuales.

Poco frecuentes: Aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Aumento de la frecuencia cardiaca, palpitaciones

Raros: Disminución de la frecuencia cardiaca.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Enrojecimiento.

Raros: Disminución de la presión arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Disnea.

Raros: Depresión respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, estreñimiento, vómitos.

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dispepsia.

Poco frecuente: Malestar abdominal.

Raro: trastornos del vaciado gástrico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito, hiperhidrosis, erupción.

Poco frecuente: Urticaria.

Raros: Angioedema, anafilaxis y shock anafiláctico.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Polaquiuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuente: Disfunción sexual.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga, sensación de cambio de temperatura corporal.

Poco Frecuentes: Síndrome de abstinencia, edema, sensación de anormalidad, sensación de ebriedad, irritabilidad, sensación de relajamiento.

* Se han notificado como reacciones adversas raras tras la comercialización: angioedema, anafilaxia y shock anafiláctico.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

Depresores del SNC: Medicamentos como las benzodiazepinas, barbitúricos, antipsicóticos o antihistamínicos H1 pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria si se toman en combinación con tapentadol.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): En casos aislados se ha informado de síndrome serotoninérgico coincidiendo temporalmente con el tratamiento de tapentadol en asociación con ISRS.

Inductores/inhibidores potentes del citocromo P-450: Tapentadol se metaboliza mayoritariamente por glucuronidación, por lo que no se esperan interacciones con inductores/inhibidores del citocromo P- 450. No obstante, se recomienda precaución cuando se administre junto con inductores o inhibidores potentes, como rifampicina, fenobarbital o Hierba de San Juan, ya que podría llevar a disminución de la eficacia o a riesgo de efectos adversos respectivamente.

Agonistas/antagonistas mixtos de los receptores opioides (pentazocina, nalbufina) o agonistas parciales de los receptores opioides μ (buprenorfina): el efecto analgésico de tapentadol podría disminuir.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Todos los pacientes tratados con fármacos que tienen actividad agonista del receptor μ -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 sensibles a los agonistas del receptor μ -opioide, el tapentadol puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. Por tanto, se debe administrar con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias.

Deberán considerarse analgésicos alternativos no agonistas del receptor μ -opioides y el tapentadol deberá ser empleado sólo bajo una estricta supervisión médica utilizando la dosis efectiva más baja en dichos pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, se debe tratar como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor μ -opioide (véase Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental).

Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal: Como ocurre con otros fármacos con actividad agonista del receptor μ -opioide, tapentadol no deberá utilizarse en pacientes que pueden 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 μ -opioide pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico. Tapentadol debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales.

Convulsiones: Tapentadol no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, por lo que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor μ -opioide, tapentadol se debe prescribir con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.

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.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Usar con precaución en pacientes con enfermedad de la vía biliar, que incluye pancreatitis aguda, en pacientes con menoscabo moderado y grave de la función hepática.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

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.

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

8.3. Lactancia

Existe información limitada acerca de la excreción de tapentadol en la leche materna humana o de animal. Los datos fisicoquímicos y de farmacodinamia/toxicología de Tapentadol apuntan a la excreción en leche materna y no se puede excluir el riesgo al lactante.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con: depresión respiratoria significativa (en entornos no monitorizados o en ausencia equipo de reanimación), asma bronquial aguda o grave, o hipercapnia, pacientes con o en quien se sospecha íleo paralítico, con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o fármacos psicotrópicos, insuficiencia hepática o renal severa.

Pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o quienes los hayan estado tomado durante los últimos 14 días.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La experiencia con sobredosis de tapentadol es muy limitada. Datos preclínicos sugieren que se deben tomar en cuenta síntomas similares a aquellos de otros analgésicos de acción central con actividad agonista opioide del receptor μ cuando se presenta intoxicación con tapentadol.

En principio, estos síntomas incluyen, en lo referente al entorno clínico, de manera particular miosis, vómito, colapso cardiovascular, trastornos de la consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta paro respiratorio.

10.2. Tratamiento

El manejo de la sobredosis se debe enfocar en el tratamiento de los síntomas de la acción agonista del opioide μ . La atención primaria se debe enfocar en la restitución de la permeabilidad de la vía aérea y dar ventilación asistida o controlada cuando se sospecha sobredosis de tapentadol. Antagonistas puros de los receptores opioides tales como naloxona son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de la sobredosis de opioides. La depresión respiratoria luego de la sobredosis puede durar más que la acción del antagonista del receptor opioide. La administración de un antagonista del receptor opioide no es un sustituto para la monitorización continua de la vía aérea, respiración y circulación luego de sobredosis con un opioide. Si la respuesta a los antagonistas del receptor opioide es subóptima o solamente de corta duración, se debe administrar un antagonista adicional según las instrucciones del fabricante del producto.

Se puede considerar la descontaminación gastrointestinal con el fin de eliminar el fármaco no absorbido. La descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante lavado gástrico se puede considerar en las primeras 2 horas luego de la ingesta. Antes de intentar la descontaminación gastrointestinal, se debe tener cuidado en asegurar la permeabilidad de la vía aérea.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: ORAL.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de Uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Usar con precaución en conductores de vehículos y operadores de maquinarias.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Manténgase fuera del alcance de los niños.
No exceda la dosis prescrita.
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.
CONTRAINDICACIONES:
Alergia los componentes de la formula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE OFICIAL

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2020