

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL**

---

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

Palexis solución oral 20 mg/mL solución oral.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

1 mL de solución oral contiene 20 mg de tapentadol (como clorhidrato).

Para la lista completa de los excipientes consulte la sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución oral

Solución clara e incolora.

pH 3.5 a 4.5.

**4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Palexis solución oral está indicado para el alivio del dolor agudo moderado a intenso en adultos, que puede ser manejado solo con analgésicos opiáceos.

**4.2 Posología y método de administración**

El régimen de dosis se deberá personalizar según la intensidad del dolor al que se esté tratando, a la experiencia previa de tratamiento y la capacidad de supervisar al paciente.

Los pacientes deberán iniciar el tratamiento con dosis únicas de 50 mg de tapentadol como solución oral administrada cada 4 a 6 horas. Pudieran ser necesarias dosis superiores dependiendo de la intensidad del dolor y del historial de requerimientos analgésicos del paciente.

En el primer día de administración, se puede tomar una dosis adicional tan pronto como una hora después de la dosis inicial, si no se logra el control del dolor. Entonces la dosis se deberá titular de forma individual a un nivel que brinde analgesia adecuada y que minimice los efectos no deseables bajo estrecha supervisión del médico prescriptor.

No se han estudiado las dosis diarias totales superiores a 700 mg de tapentadol en el primer día de tratamiento y las dosis diarias de mantenimiento superiores a 600 mg de tapentadol y, por lo tanto, no se recomiendan.

*Duración del tratamiento*

La solución oral está prevista para situaciones de dolor agudos. Si se prevé el tratamiento por un

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL

plazo más largo o si se vuelve necesario y eficaz para el alivio del dolor que se logró con Palexis solución oral en la ausencia de eventos adversos intolerables, se deberá considerar la posibilidad de cambiarle la terapia al paciente con Palexis solución oral comprimidos de liberación prolongada. Como con todos los tratamientos sintomáticos, el uso continuo de tapentadol se debe evaluar de forma continua.

Tabla de cálculo para Palexis solución oral 20 mg/ mL solución oral:

Dosis única del tapentadol que se prescribirá	Volumen (mL) que se administrará
25 mg	1.25 mL
50 mg	2.5 mL
75 mg	3.75 mL
100 mg	5 mL

### *Discontinuación del tratamiento*

Se podrían presentar síntomas de abstinencia después de la discontinuación abrupta del tratamiento con tapentadol (véase la sección 4.8). Cuando un paciente ya no requiera terapia con tapentadol, pudiera ser aconsejable titular la dosis de forma gradual para evitar los síntomas de abstinencia.

### *Daño renal*

En pacientes con daño renal leve o moderado, no se requiere de ajuste de dosis (véase la sección 5.2).

Palexis solución oral no se ha estudiado en ensayos controlados de eficacia con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (véase las secciones 4.4 y 5.2).

### *Daño hepático*

En pacientes con daño hepático leve no se requiere de ajuste de la dosis (véase la sección 5.2).

Palexis solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado. El tratamiento en estos pacientes se deberá iniciar con 25 mg de tapentadol como solución oral y no se deberá administrar con mayor frecuencia a una vez cada 8 horas. No se recomienda el inicio de la terapia a una dosis diaria mayor a 150 mg de tapentadol. El tratamiento posterior deberá reflejar el mantenimiento de la analgesia con tolerabilidad aceptable que se logrará acortando o prolongando el intervalo de administración de la dosis (véase las secciones 4.4 y 5.2).

Palexis solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (véase las secciones 4.4 y 5.2).

### *Pacientes geriátricos (personas con 65 años de edad y más)*

En general, no se requiere de adaptación de la dosis en pacientes geriátricos. Sin embargo, como los pacientes geriátricos tienen mayor probabilidad de tener función renal y hepática disminuida, se deberá tomar precaución en la selección de dosis como se recomienda (véase las secciones 4.2 y 5.2).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL

---

### *Pacientes pediátricos*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Palexis solución oral en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Por tal motivo, no se recomienda usar Palexis solución oral en esta población.

### Método de administración

Palexis solución oral se puede tomar con o sin alimentos.

Palexis solución oral se puede tomar no diluido o diluido en agua o con cualquier bebida no alcohólica. Hay una jeringa oral con un adaptador adjunto en el paquete que se recomienda utilizar para tomar el volumen exacto necesario del frasco que corresponda a la dosis única prescrita de tapentadol.

Palexis solución oral se puede tomar por medio de tubos enterales; p. ej., tubos de gastronomía endoscópica nasogástrica o percutánea (PEG).

### **4.3 Contraindicaciones**

Palexis solución oral está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad a tapentadol o a cualquiera de los excipientes enlistados en la sección 6.1.
- En situaciones en las que las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu esté contraindicada; es decir, pacientes con depresión respiratoria significativa (en ámbitos no monitorizados o en la ausencia de equipo de reanimación), y en pacientes con asma bronquial o hipercapnia aguda o grave.
- En cualquier paciente que tenga o que se sospeche que tenga íleo paralítico.
- En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, o sustancias activas psicotrópicas (véase la sección 4.5).

### **4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso**

#### *Potencial de abuso y adicción/síndrome de dependencia*

Palexis solución oral tiene potencial de abuso y adicción. Esto se deberá considerar al prescribir o dispensar Palexis solución oral en situaciones en las que haya preocupación acerca del aumento en el riesgo del uso inadecuado, abuso, adicción, o por recreación.

Todos los pacientes tratados con sustancias activas que tengan actividad agonista de los receptores de opioides mu deberán ser vigilados cuidadosamente para signos de abuso y adicción.

#### *Depresión respiratoria*

A dosis elevadas o en pacientes sensibles al agonista de los receptores de opioides mu, Palexis solución oral puede producir depresión respiratoria relacionada a la dosis. Por lo tanto, Palexis solución oral se deberá administrar con precaución en pacientes con funciones respiratorias deterioradas. Se deberán considerar analgésicos no agonistas de los receptores de opioides mu alternativos y Palexis solución oral se deberá emplear solo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis más baja eficaz en tales pacientes. Si se presenta depresión respiratoria, esta se deberá tratar

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL**

---

como cualquier depresión respiratoria inducida por agonistas de los receptores opioides mu (véase la sección 4.9).

*Lesión craneal y aumento de la presión intracraneal*

Palexis solución oral no se deberá utilizar en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono tales como aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal, deterioro de la consciencia, o coma. Los analgésicos con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden enmascarar el curso clínico de los pacientes con lesión cerebral. Palexis solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con lesión cerebral y tumores cerebrales.

*Convulsiones*

Palexis solución oral no se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con algún trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. No obstante, como con otros analgésicos con actividad agonista de opioides mu Palexis solución oral no se recomienda en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos o con cualquier padecimiento que ponga al paciente en riesgo de convulsiones.

*Daño renal*

Palexis solución oral no se ha estudiado en ensayos de eficacia controlados en pacientes con daño renal grave; por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población (véase las secciones 4.2 y 5.2).

*Daño hepático*

Los pacientes con daño hepático leve y moderado muestran un incremento de 2 y 4.5 veces en la exposición sistémica, respectivamente, en comparación con pacientes con función hepática normal. Palexis solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con daño hepático moderado (véase las secciones 4.2 y 5.2), especialmente tras el inicio del tratamiento.

Palexis solución oral no se ha estudiado en pacientes con daño hepático grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población (véase las secciones 4.2 y 5.2).

*Uso en enfermedad pancreática y de los ductos biliares*

Las sustancias activas con actividad agonista de los receptores de opioides mu pueden provocar espasmo del esfínter de Oddi. Palexis solución oral se deberá utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de los ductos biliares, incluida la pancreatitis aguda.

*Agonistas y antagonistas combinados de opioides*

Se deberá tener cuidado al combinar Palexis solución oral con agonistas y antagonistas de opioides mu combinados (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina). En pacientes mantenidos con buprenorfina para el tratamiento de dependencia de opioides, se deberán considerar opciones alternativas de tratamiento (como, por ejemplo, suspensión temporal de buprenorfina), si se vuelve necesaria la administración de los agonistas completos mu (como tapentadol) en los casos de dolor agudo. Con el uso combinado con buprenorfina, se han reportado requerimientos de dosis más altas de los agonistas completos de receptores mu y se requiere de la supervisión estrecha de eventos adversos tales como la

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL

---

depresión respiratoria en tales circunstancias.

### 4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

Los productos farmacéuticos como benzodiacepinas, barbitúricos y opioides (analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución) puede aumentar el riesgo de depresión respiratoria si se toma en combinación con Palexis solución oral. Los depresores del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) (p. ej., benzodiacepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1, opioides, o alcohol) pueden aumentar el efecto sedante de tapentadol y perjudicar la vigilancia. Por lo tanto, cuando se contemple una terapia combinada de Palexis solución oral con algún depresor respiratorio o del CNS, se deberá considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

#### *Agonistas y antagonistas de opioides combinados*

Se deberá tomar precaución al combinar Palexis solución oral con agonistas y antagonistas combinados de opioides mu (como pentazocina y nalbufina) o agonistas parciales de opioides mu (como buprenorfina) (véase la sección 4.4).

En casos aislados hubo reportes del síndrome de serotonina en una conexión temporal con el uso terapéutico de tapentadol en combinación con productos farmacéuticos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés). Los signos del síndrome de serotonina pueden ser, por ejemplo, confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono y diarrea. La abstinencia de los productos farmacéuticos serotoninérgicos usualmente provoca una rápida mejoría. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

La principal ruta de eliminación para tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico mediado vía uridina difosfato transferasa (UGT), principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. Por lo tanto, la administración concomitante con inhibidores potentes de estas enzimas (p. ej., ketoconazol, fluconazol, y ácido meclofenámico) pueden llevar al aumento de la exposición sistémica de tapentadol (véase la sección 5.2).

Para los pacientes con tratamiento con tapentadol, se deberá tener precaución si se inicia o suspende la administración concomitante de medicamentos inductores potentes de enzimas (p. ej., rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan [*hypericum perforatum*]), ya que esto puede ocasionar la disminución de la eficacia o el riesgo de efectos adversos, respectivamente.

El tratamiento con Palexis solución oral se deberá evitar en pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los hayan tomado dentro de los últimos 14 días debido a los efectos potenciales aditivos en las concentraciones de noradrenalina sináptica, lo que puede resultar en eventos adversos cardiovasculares, tales como crisis hipertensiva.

### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

#### *Embarazo*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL**

---

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

Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó el desarrollo tardío y embriotoxicidad con dosis que resultaron en farmacología exagerada (efectos del sistema nervioso central [CNS] relacionados a los opioides mu que se relacionan a la administración de la dosis por arriba del rango terapéutico). Los efectos en el desarrollo posnatal ya se observaron en el NOAEL (véase la sección 5.3).

Palexis solución oral se deberá utilizar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

*Trabajo de parto y parto*

Se desconoce el efecto de tapentadol en el trabajo de parto y parto en humanos. Palexis solución oral no se recomienda para su uso en mujeres durante e inmediatamente antes del trabajo de parto y del parto. Debido a la actividad agonista de los receptores de opioides mu de tapentadol, los bebés recién nacidos, cuyas madres hayan estado tomando tapentadol, deberán ser monitorizados para depresión respiratoria.

*Lactancia*

No hay información sobre la excreción de tapentadol en la leche humana. De un estudio en crías de ratas amamantadas por las madres a las que se les administró tapentadol, se concluye que tapentadol se excreta en la leche (véase la sección 5.3).

Por lo tanto, no se puede excluir el riesgo para el bebé lactante. Palexis solución oral no se deberá utilizar durante la lactancia.

**4.7 Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas**

Palexis solución oral puede tener mayor influencia en la capacidad para conducir y usar máquinas, ya que puede afectar de forma negativa las funciones del sistema nervioso central (véase la sección 4.8). Esto se tiene que esperar especialmente al inicio del tratamiento, cuando ocurra cualquier cambio en la posología, así como en relación con el uso de alcohol o tranquilizantes (véase la sección 4.4). Se deberá advertir a los pacientes si la conducción o la operación de máquinas está permitido.

**4.8 Efectos indeseables**

Las reacciones adversas medicamentosas que presentaron los pacientes en los ensayos controlados de placebo con Palexis solución oral fueron predominante de intensidad leve y moderada. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes fueron en el sistema gastrointestinal y en el sistema nervioso central (náusea, vómito, somnolencia, mareo y cefalea).

La tabla siguiente enlista las reacciones adversas medicamentosas que se identificaron con los ensayos clínicos realizados con otra formulación de liberación intermedia de tapentadol (Palexis solución oral comprimidos con recubrimiento de película) y del ámbito de comercialización posterior al registro. Se enlistan por clase y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raras ( $< 1/10,000$ ), se desconoce (no se puede estimar con los datos disponibles).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL**

**REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS**

Clase de sistemas y órganos	Frecuencia			
	Muy común	Común	Poco común	Rara
Trastornos del sistema inmune				Hipersensibilidad al medicamento *
Trastornos metabólicos y de la nutrición		Pérdida del apetito		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, y sueños anormales	Estado de ánimo deprimido, desorientación, agitación, nerviosismo, inquietud, y estado de ánimo eufórico	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia, y cefalea	Temblores	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, y contracciones musculares involuntarias	Convulsión, nivel deprimido de la consciencia, y coordinación anormal
Trastornos oculares			Trastornos visuales	
Trastornos cardiacos			Hipertensión y palpitaciones	Hipotensión
Trastornos vasculares		Rubefacción	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			Depresión respiratoria, disminución en la saturación de oxígeno, y disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náusea y vómito	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, y xerostomía	Molestia abdominal	Deterioro en el vaciamiento gástrico
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Prurito, hiperhidrosis, y exantema	Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Sensación de pesadez	
Trastornos renales y urinarios			Disuria y polaquiuria	
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración		Astenia, fatiga, sensación de cambio de temperatura corporal	Síndrome de abstinencia del medicamento, edema, sensación anormal, sensación embriaguez, irritabilidad, y sensación de relajamiento	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL**

*\* Se han reportado raros eventos de angioedema, anafilaxia y choque anafiláctico durante la comercialización posterior al registro.*

Los ensayos clínicos realizados usando otra formulación de liberación intermedia de tapentadol (Palexis solución oral comprimidos con recubrimiento de película) con exposición del paciente hasta por 90 días han mostrado poca evidencia de síntomas de abstinencia tras las suspensiones abruptas y estos fueron generalmente clasificados como leves, cuando se presentaron. No obstante, los médicos deberán estar vigilantes de los síntomas de abstinencia (véase la sección 4.2) y de tratar a los pacientes en consecuencia si se presentaran.

Se sabe que el riesgo de ideas suicidas y de suicidio consumado es superior en pacientes que padecen dolor crónico. Además, las sustancias con influencia marcada en el sistema monoaminérgico se han asociado con un aumento en el riesgo de tendencia suicida en pacientes que padecen de depresión, especialmente al inicio del tratamiento. Los datos de tapentadol de los ensayos clínicos y de los informes posteriores al registro no brindan evidencia de un aumento en el riesgo.

#### *Reporte de sospecha de reacciones adversas*

Es importante el reporte de la sospecha de reacciones adversas después del registro del producto farmacéutico. Esto permite la supervisión continua del balance riesgo-beneficio del producto medicinal. Se pide a los profesionales de la salud que reporten toda sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte

## **4.9 Sobredosis**

### *Síntomas*

La experiencia humana con la sobredosis de tapentadol es muy limitada. Los datos preclínicos sugieren que se esperarían síntomas similares a aquellos con otros analgésicos que actúan de forma central con actividad agonista de los receptores de opioides tras la intoxicación con tapentadol. En principio, estos síntomas incluyen, en referencia al entorno clínico, en particular miosis, vómito, colapso cardiovascular, trastornos de la consciencia hasta el coma, convulsiones y depresión respiratoria hasta el paro respiratorio.

### *Manejo*

El manejo de la sobredosis se deberá enfocar en el tratamiento de los síntomas de agonismo de opioides mu. Se deberá presentar atención primaria al restablecimiento de las vías aéreas del paciente y a la institución de ventilación asistida o controlada cuando se sospeche de sobredosis con tapentadol.

Los agonistas de los receptores de opioides puros tales como naloxona son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resulta de la sobredosis con opioides. La depresión respiratoria después de una sobredosis puede sobrepasar la duración de la acción del antagonista de los receptores de opioides. La administración de un agonista de los receptores de opioides no es un sustituto para la monitorización continua de las vías aéreas, respiración, y circulación después de una sobredosis de opioides. Si la respuesta a los antagonistas receptores de opioides es subóptima o solo de naturaleza breve, se deberá administrar una dosis adicional del antagonista



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL

---

(p. ej., naloxona) como lo indique el fabricante del producto.

Se puede considerar la descontaminación gastrointestinal a fin de eliminar la sustancia activa no absorbida. Se puede considerar la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o mediante lavado gástrico dentro de las primeras dos horas posteriores a la ingesta. Antes de intentar la descontaminación gastrointestinal, se deberá asegurar la vía aérea.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades de farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos; opioides; otros opioides.

Código ATC: N02AX06.

Tapentadol es un analgésico potente con opioide agonista  $\mu$  y propiedades adicionales de la inhibición de la recaptación de noradrenalina. El tapentadol ejerce sus efectos analgésicos directamente sin un metabolito farmacológicamente activo.

Tapentadol demostró eficacia en los modelos preclínicos de dolor nociceptivo, neuropático, visceral, e inflamatorio. Se ha verificado la eficacia en ensayos clínicos con otra formulación de liberación inmediata de tapentadol (comprimidos recubiertos) que cubre los padecimientos de dolor nociceptivo, incluido el dolor ortopédico y abdominal posoperatorio, así como el dolor crónico debido a la osteoartritis de la cadera y de la rodilla. En general, el efecto analgésico de tapentadol en los ensayos de dolor nociceptivo fue similar a aquel observado con un opioide potente utilizado como comparador.

Efectos en el sistema cardiovascular. En un ensayo exhaustivo del intervalo QT humano, no se mostró efecto de las dosis múltiples terapéuticas y supraterapéuticas de tapentadol en el intervalo QT. De forma similar, tapentadol no tuvo efecto relevante en otros parámetros del ECG (frecuencia cardíaca, intervalo PR, duración del complejo QRS, y morfología de la onda T o de la onda U).

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación para entregar los resultados de los estudios con Palexis solución oral en todos los subconjuntos de la población pediátrica en dolor agudo moderado a intenso (véase la sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad evaluada por la  $C_{max}$  y el AUC, y todos los demás parámetros de farmacocinética determinados para tapentadol después de la administración de 100 mg de tapentadol como solución oral fue similar en comparación con los comprimidos de 100 mg con recubrimiento de película (otra formulación de liberación inmediata). Por lo tanto, la información proporcionada a continuación, basada en los ensayos con comprimidos con recubrimiento de película, también es aplicable a la solución oral.

#### *Absorción*

Tapentadol se absorbe rápida y completamente después de la administración de Palexis solución oral. La media de la biodisponibilidad absoluta después de la administración de la dosis única (en ayunas) es de aproximadamente 32 % debido al metabolismo amplio de primer paso. Las concentraciones máximas en suero de tapentadol se observan de forma típica alrededor de 1.25 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos con película. Los incrementos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL**

---

proporcionales a la dosis en los valores de la  $C_{max}$  y del AUC de tapentadol se han observado después de la administración de los comprimidos con recubrimiento de película por arriba del rango de dosis terapéutica oral.

Un ensayo de dosis múltiples (cada 6 horas) con dosis que oscilaron entre 75 y 175 mg de tapentadol, administrado como comprimidos con recubrimiento de película, mostró un índice de acumulación entre 1.4 y 1.7 para la sustancia activa original y de 1.7 a 2.0 para el metabolito principal tapentadol-O-glucurónido, que se determina principalmente con el intervalo de administración de la dosis y la vida media aparente de tapentadol y su metabolito. Las concentraciones séricas en estado de equilibrio de tapentadol se alcanzan en el segundo día del régimen de tratamiento.

*Efecto de los alimentos*

El AUC y la  $C_{max}$  aumentaron en 25 % y 16 %, respectivamente, cuando los comprimidos recubiertos con película fueron administrados después de un desayuno alto en grasas y calorías. El tiempo hasta la concentración máxima en plasma se retrasó en 1.5 horas bajo estas condiciones. Con base en los datos de eficacia obtenidos en los puntos temporales tempranos de evaluación durante los ensayos de fase II y III, el efecto de los alimentos no parece ser de relevancia clínica. Palexis solución oral se puede administrar 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 de 540 +/- 98 l. La unión de proteína en suero es baja y asciende aproximadamente al 20 %.

*Metabolismo*

En humanos, el metabolismo de tapentadol es amplio. Se metaboliza aproximadamente el 97 % del compuesto original. La ruta principal del metabolismo de tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico para producir glucurónidos. Después de la administración oral, aproximadamente el 70 % de la dosis se excreta en la orina como formas conjugadas (glucurónido al 55 % y sulfato de tapentadol al 15 %). Glucuronil difosfato uridina transferasa (UGT) es la enzima primaria involucrada en la glucuronidación (principalmente las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7). Un total del 3 % de la sustancia activa se excreta en la orina como sustancia activa sin cambio. CYP2C9 y CYP2C19 metabolizan además tapentadol a N-desmetil tapentadol (13 %), y CYP2D6 a hidroxil tapentadol (2 %), que además se metaboliza por conjugación. Por lo tanto, el metabolismo de la sustancia activa mediado por el sistema del citocromo P450 es de menor importancia que la glucuronidación. Ninguno de los metabolitos contribuye a la actividad analgésica.

*Eliminación*

Tapentadol y sus metabolitos son excretados casi de forma exclusiva (99 %) a través de los riñones. La depuración total después de la administración intravenosa es de 1530 +/- 177 mL/min. La vida media terminal, en promedio, es de 4 horas después de la administración oral.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL**

---

*Poblaciones especiales**Pacientes geriátricos*

La exposición promedio (AUC) a tapentadol fue similar en un ensayo con pacientes geriátricos (65 a 78 años de edad) en comparación con adultos jóvenes (19 a 43 años de edad), observándose una  $C_{max}$  promedio 16 % más baja en el grupo de pacientes geriátricos en comparación con los pacientes adultos jóvenes.

*Daño renal*

El AUC y la  $C_{max}$  de tapentadol fueron comparables en los pacientes con grados variables de la función renal (desde normal hasta gravemente deteriorada). En contraste, el aumento en la exposición (AUC) a tapentadol-O-glucurónido se observó con el aumento en el grado de daño renal. En pacientes daño renal leve, moderado, y grave, el AUC de tapentadol-O-glucurónido es de 1.5, 2.5, y 5.5 veces mayor en comparación con la función renal normal, respectivamente.

*Daño hepático*

La administración de tapentadol resultó en exposiciones más altas y en niveles de tapentadol en suero en pacientes con deterioro de la función hepática en comparación con los individuos con función hepática normal. La proporción de los parámetros de farmacocinética de tapentadol para los grupos con daño hepático leve y moderado en comparación con el grupo de la función hepática normal fue de 1.7 y 4.2, respectivamente, para el AUC; de 1.4 y 2.5, respectivamente, para la  $C_{max}$ ; y de 1.2 y 1.4, respectivamente, para la  $t_{1/2}$ . La tasa de formación de tapentadol-O-glucurónido fue más baja en los pacientes con aumento en el daño hepático.

*Interacciones de farmacocinética*

Tapentadol principalmente se metaboliza por glucuronidación, y solo una pequeña cantidad se metaboliza mediante las rutas oxidativas.

Como la glucuronidación es un sistema de alta capacidad y baja afinidad, que no se satura fácilmente incluso en la enfermedad, y como las concentraciones terapéuticas de las sustancias activas generalmente se encuentran bastante por debajo de las concentraciones necesarias para la inhibición potencial de la glucuronidación, es improbable que ocurra alguna interacción clínicamente relevante provocada por la glucuronidación. En un conjunto de ensayos de interacción medicamentosa que usaron paracetamol, naproxeno, ácido acetilsalicílico y probenecid, se investigó una posible influencia de estas sustancias activas en la glucuronidación de tapentadol. Los ensayos con sonda de las sustancias activas de naproxeno (500 mg dos veces al día durante 2 días) y probenecid (500 mg dos veces al día durante 2 días) mostraron aumentos en el AUC de tapentadol en un 17 % y 57 %, respectivamente. En general, no se observaron efectos clínicamente relevantes en las concentraciones séricas de tapentadol en estos ensayos.

Además, se condujeron ensayos de interacción de tapentadol con metoclopramida y omeprazol para investigar una posible influencia de estas sustancias activas en la absorción de tapentadol. Estos ensayos tampoco mostraron efectos clínicamente relevantes en las concentraciones séricas de tapentadol.

Los estudios *in vitro* no revelaron ningún potencial de que tapentadol inhibiera ni indujera las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, es improbable que se presenten interacciones clínicamente relevantes mediadas por el sistema del citocromo P450.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL

---

La unión de proteína en plasma de tapentadol es baja (aproximadamente del 20 %). Por consiguiente, la probabilidad de interacciones medicamentosas de farmacocinética mediante el desplazamiento de la unión de proteínas es baja.

### 5.3 Datos de seguridad preclínica

Tapentadol no fue genotóxico en bacterias en la prueba de Ames. Se observaron hallazgos equívocos en una prueba de aberración cromosómica *in vitro*, pero cuando se repitió la prueba, los resultados fueron claramente negativos. Tapentadol no fue genotóxico *in vivo*, usando los dos parámetros de valoración de aberración cromosómica y la síntesis no programada del ADN, cuando se estudiaron hasta la dosis máxima tolerada. Los estudios a largo plazo en animales no identificaron ningún riesgo potencial carcinogénico relevante para los humanos.

Tapentadol no tuvo influencia en la fertilidad de los varones ni de las mujeres, pero se redujo la supervivencia en el útero con la dosis elevada. Se desconoce si esto estuvo mediado por los valores o las mujeres. Tapentadol no mostró efectos teratogénicos en las ratas y conejos después de la exposición intravenosa y subcutánea.

Sin embargo, se observó desarrollo tardío y embriotoxicidad después de la administración de las dosis lo que resultó en farmacología exagerada (efectos del sistema nervioso central [CNS] vinculados a los opioides mu relacionados a la administración de la dosis por arriba del rango terapéutico). Después de la administración intravenosa en ratas, se observó una disminución en la supervivencia en el útero. En ratas, tapentadol provocó un aumento en la mortalidad de las crías F<sub>1</sub> que estuvieron directamente expuestas a través de la leche entre los días 1 y 4 posparto ya a dosis que no provocaron toxicidades maternas. No hubo efectos en los parámetros neuroconductuales.

Se investigó la excreción en la leche materna en las crías de ratas amamantadas por las madres a las que se les administró tapentadol. Las crías estuvieron expuestas de forma dependiente a la dosis a tapentadol y a tapentadol-O-glucurónido. Se concluyó que tapentadol se excreta en la leche.

## 6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

[20 mg/ mL]

**De acuerdo a fórmula autorizada en el registro sanitario.**

### 6.2 Incompatibilidades

No aplica.

### 6.3 Período de eficacia

36 meses.

Después de la apertura del frasco, la solución no se deberá utilizar durante más de seis semanas.

### 6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Sin abrir: este producto farmacéutico no requiere de condiciones especiales de almacenamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
PALEXIS SOLUCIÓN ORAL 20 mg/mL**

---

Después de su apertura por primera vez: almacene en posición vertical.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Almacenar a no más de 30°C.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Cada frasco de solución oral se proporciona con una jeringa oral y un adaptador. La jeringa está graduada en incrementos de 0.25 mililitros con un volumen mínimo de 0.25 mL y un volumen máximo de 5 mL.

[20 mg]

**De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Es posible que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

**6.6 Precauciones especiales para su disposición**

Ningún requisito especial.

**7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2017.