

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Talnidol 50 - 75** **Tapentadol 50 - 75 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

#### **FÓRMULA**

**Talnidol 50:** cada Comprimido Recubierto contiene: Tapentadol (como Tapentadol Clorhidrato) 50 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Povidona; Carboximetilcelulosa Reticulada; Estearato de Magnesio; Lactosa; Opadry 85F28751 White (\*); Amarillo Óxido Férrico.

(\*) Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

**Talnidol 75:** cada Comprimido Recubierto contiene: Tapentadol (como Tapentadol Clorhidrato) 75 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina; Povidona; Carboximetilcelulosa Reticulada; Estearato de Magnesio; Lactosa; Opadry 85F28751 White (\*); Amarillo Óxido Férrico.

(\*) Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol y Talco.

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Analgésico opioide.** Código ATC: N02AX06.

#### **INDICACIONES**

**Talnidol** está indicado en adultos a partir de los 18 años de edad para el alivio del dolor agudo de moderado a intenso, cuando otras opciones terapéuticas no sean adecuadas.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### **Acción farmacológica**

**Talnidol** contiene Tapentadol, un analgésico sintético de acción central cuyo mecanismo de acción exacto es desconocido. Aunque la relevancia clínica no está clara, los estudios preclínicos han demostrado que Tapentadol es un agonista del receptor opioide  $\mu$  y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina. La analgesia en modelos animales deriva de estas dos propiedades.

Tapentadol es 18 veces menos potente que la morfina en la unión al receptor opioide  $\mu$  humano y es 2-3 veces menos potente en la producción de analgesia en modelos animales. Se ha demostrado que Tapentadol inhibe la recaptación de norepinefrina en el cerebro de las ratas, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones de norepinefrina. En modelos preclínicos, la actividad analgésica debido a la actividad agonista del receptor opioide  $\mu$  del Tapentadol puede ser antagonizada por opioides antagonistas selectivos del receptor  $\mu$  (por ejemplo, naloxona), mientras que la inhibición de la recaptación de norepinefrina es sensible a los moduladores de norepinefrina. Tapentadol ejerce sus efectos analgésicos sin un metabolito farmacológicamente activo.

##### **Relación concentración-eficacia**

La concentración plasmática mínima de Tapentadol para alcanzar el efecto analgésico varía ampliamente entre los pacientes, especialmente en pacientes que han sido tratados

previamente con agonistas del receptor opioide. La mínima concentración analgésica efectiva de Tapentadol para cada paciente individual puede incrementarse a través del tiempo debido a un aumento en el dolor, desarrollo de un nuevo síndrome doloroso o el potencial desarrollo de tolerancia al efecto analgésico.

#### **Relación concentración-efectos adversos**

Hay una relación general entre el aumento de la concentración plasmática de opioides y el aumento de la frecuencia de reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, efectos sobre el SNC y depresión respiratoria. Los pacientes que desarrollan tolerancia a los opioides pueden desarrollar también tolerancia a las reacciones adversas relacionadas con los mismos.

#### **Efectos cardiovasculares**

No hubo efecto de dosis terapéuticas ni supraterapéuticas de Tapentadol sobre el intervalo QT. En un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control positivo, se administró a sujetos sanos cinco dosis consecutivas de 100 mg de Tapentadol cada 6 horas, 150 mg de Tapentadol cada 6 horas, placebo y una dosis oral única de moxifloxacina. Análogamente, Tapentadol no tuvo efectos relevantes sobre otros parámetros del ECG (frecuencia cardíaca, intervalo PR, duración del intervalo QRS, morfología de la onda T o de la onda U).

Tapentadol produce vasodilatación periférica que puede dar lugar a hipotensión ortostática o síncope. Las manifestaciones de la vasodilatación periférica y/o liberación de histamina pueden incluir prurito, rubor, sudoración e hipotensión ortostática.

#### **Efectos sobre el sistema nervioso central**

La acción terapéutica principal de Tapentadol es la analgesia. Tapentadol causa depresión respiratoria, en parte por un efecto directo sobre los centros respiratorios del tronco cerebral. La depresión respiratoria implica una reducción en la capacidad de respuesta de los centros respiratorios del tronco cerebral a los aumentos en la presión de anhídrido carbónico y la estimulación eléctrica. Tapentadol deprime el reflejo de la tos por efecto directo sobre el centro de la tos de la médula.

Tapentadol provoca miosis, incluso en la oscuridad total. Las pupilas puntiformes son un signo de sobredosis de opioides, pero no son patognomónicas (por ejemplo, las lesiones pontinas de origen hemorrágico o isquémico pueden dar lugar a hallazgos similares). Puede observarse midriasis marcada en lugar de miosis en casos de sobredosis con hipoxia. Otros efectos de Tapentadol incluyen sedación, euforia y sensación de relajación, somnolencia y cambios del estado de ánimo.

#### **Efectos sobre el tracto gastrointestinal y otros músculos lisos**

Tapentadol reduce las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares. Causa asimismo reducción en la motilidad y se asocia con un aumento del tono en el antro del estómago y el duodeno. La digestión de los alimentos en el intestino delgado se retrasa y se reduce el peristaltismo. Las ondas peristálticas colónicas se reducen, mientras que el tono se incrementa hasta el punto del espasmo. El resultado final es la constipación. Tapentadol puede causar un aumento marcado en la presión del tracto biliar como resultado de un espasmo del esfínter de Oddi y elevaciones transitorias de la amilasa sérica. Tapentadol también puede causar espasmo del esfínter vesical.

#### **Efectos sobre el sistema endocrino**

Se ha demostrado que los agonistas opioides presentan una variedad de efectos sobre la secreción de hormonas. Los opioides inhiben la secreción de adrenocorticotropina, cortisol y hormona luteinizante en los seres humanos. También estimulan la prolactina, la secreción de hormona del crecimiento y la secreción pancreática de insulina y glucagon.

El uso crónico de opiáceos puede influir en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, lo que conduce a la deficiencia de andrógenos la cual puede manifestarse como disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad. El rol de los opioides en el síndrome clínico de hipogonadismo se desconoce debido a que en los distintos estudios realizados los diversos factores estresantes médicos, físicos, psicológicos o de estilo de vida que pueden influir en los niveles hormonales gonadales no han sido adecuadamente controlados.

#### **Efectos sobre el sistema inmunológico**

Se ha demostrado que los opioides presentan una variedad de efectos sobre los componentes del sistema inmunológico en modelos in vitro y en animales. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. En general, los opioides parecerían tener un efecto moderadamente inmunosupresor.

#### **Interacción entre depresores del SNC y el alcohol**

Pueden esperarse efectos farmacodinámicos aditivos cuando Tapentadol se utiliza concomitantemente con alcohol, otros opioides o drogas ilícitas que causan depresión del sistema nervioso central.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

##### ***Absorción***

La biodisponibilidad absoluta media después de la administración de una dosis única (en ayunas) de Tapentadol es aproximadamente de un 32% debido al extenso metabolismo de primer paso. Las concentraciones séricas máximas de Tapentadol se observan comúnmente alrededor de 1,25 horas después de la administración.

Se han observado aumentos proporcionales a la dosis en los valores de  $C_{máx}$  y ABC de Tapentadol durante el rango de dosis de 50 a 150 mg.

Un estudio de dosis múltiples (cada 6 horas) con dosis que variaban de 75 a 175 mg de Tapentadol mostró un factor de acumulación medio de 1,6 para el fármaco original y de 1,8 para el metabolito principal tapentadol-O-glucurónido, determinados principalmente mediante el intervalo de dosificación y la vida media aparente de Tapentadol y su metabolito.

##### ***Efecto de los alimentos***

El ABC y la  $C_{máx}$  aumentaron en un 25% y un 16%, respectivamente, cuando Tapentadol se administró después de un desayuno con alto contenido en grasas y calorías. 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 de Tapentadol es de 540 +/- 98 litros. La unión a proteínas plasmáticas es baja, aproximadamente 20%.

##### ***Metabolismo y eliminación***

En los seres humanos, aproximadamente el 97% del compuesto original es metabolizado, principalmente a través de vías de fase 2, y sólo una pequeña cantidad es metabolizada mediante vías oxidativas de fase 1. La vía metabólica principal del Tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico para producir glucurónidos. Después de la administración, aproximadamente el 70% (55% de O-glucurónido y 15% de sulfato de Tapentadol) de la dosis se excreta en la orina en forma conjugada. Un total del 3% del fármaco se excretó en la orina como fármaco inalterado. Tapentadol es metabolizado además a N-desmetil-tapentadol (13%) por CYP2C9 y CYP2C19 y a hidroxil-tapentadol (2%) por CYP2D6, que se metabolizan posteriormente por conjugación. Por lo tanto, el metabolismo del fármaco mediado por el sistema del citocromo P450 es de menor importancia que la conjugación de fase 2.

Ninguno de los metabolitos contribuye a la actividad analgésica.

Tapentadol y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente (99%) por vía renal. La vida media terminal después de la administración oral es de 4 horas en promedio. El aclaramiento total es de 1530 +/- 177 ml/min.

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Pacientes de edad avanzada***

La exposición media (ABC) a Tapentadol fue similar en sujetos de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes, con una  $C_{máx}$  media 16% menor observada en el grupo de sujetos de edad avanzada en comparación con los sujetos adultos jóvenes.

#### ***Insuficiencia renal***

El ABC y la  $C_{máx}$  de Tapentadol fueron comparables en sujetos con grados variables de función renal (de normal a gravemente dañada). Por el contrario, no se observó aumento de la exposición (ABC) a tapentadol-O-glucurónido con el aumento del grado de insuficiencia renal. En sujetos con insuficiencia renal leve (CLCR = 50 a <80 ml/min), moderada (CLCR = 30 a <50 ml/min) y grave (CLCR = <30 ml/min), el ABC de tapentadol-O-glucurónido era 1,5, 2,5 y 5,5 veces más alto en comparación con la función renal normal, respectivamente.

#### ***Insuficiencia hepática***

La administración de Tapentadol dio lugar a exposiciones y niveles séricos más altos en sujetos con deterioro de la función hepática en comparación con los sujetos con función hepática normal, con una relación de áreas bajo la curva de 1,7 para el grupo de insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6) y de 4,2 para el grupo de insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9), una relación de  $C_{máx}$  de 1,4 y 2,5 respectivamente y relación de vidas medias de 1,2 y 1,4, respectivamente. La tasa de formación de tapentadol-O-glucurónido fue menor en los sujetos con mayor grado de insuficiencia hepática.

#### ***Interacciones medicamentosas farmacocinéticas***

Tapentadol se metaboliza principalmente mediante glucuronidación de fase 2, un sistema de alta capacidad y baja afinidad; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes causadas por el metabolismo de fase 2. El naproxeno y el probenecid aumentaron el ABC de Tapentadol en un 17% y un 57%, respectivamente. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y no se requiere ningún cambio en la dosis.

No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de Tapentadol al administrarse paracetamol y ácido acetilsalicílico de manera concomitante.

Los estudios *in vitro* no revelaron ningún potencial de Tapentadol para inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450. Por otra parte, una cantidad menor de Tapentadol se metaboliza a través de la vía oxidativa. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes mediadas por el sistema del citocromo P450.

La farmacocinética de Tapentadol no se vio afectada cuando el pH gástrico o la motilidad gastrointestinal se incrementaron por la administración de omeprazol y metoclopramida, respectivamente.

La unión a proteínas plasmáticas del Tapentadol es baja (aproximadamente un 20%). Por lo tanto, la probabilidad de interacciones farmacocinéticas entre fármacos por desplazamiento del sitio de unión proteica es baja.

#### ***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 el hombre.

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  $\mu$  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 F<sub>1</sub> 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.

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Adultos a partir de los 18 años**

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.

En la selección de la dosis inicial de **Talnidol** prestar atención a la dosis diaria total, la potencia y características específicas del opioide que el paciente ha estado tomando previamente, la dosis de sulfato de morfina equivalente, el grado de tolerancia a los opioides del paciente, el estado general y los antecedentes del paciente, los tratamientos concomitantes, el tipo y la gravedad del dolor del paciente, los factores de riesgo para abuso, adicción o mal uso (desvíos), incluidos antecedentes de abuso, adicción o mal uso.

Por lo tanto, las siguientes recomendaciones de dosificación solo pueden considerarse enfoques sugeridos de lo que es en realidad una serie de decisiones clínicas durante el manejo del dolor de cada paciente individual.

Es importante la reevaluación continua del paciente que recibe **Talnidol**, con especial atención al mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de los efectos secundarios asociados con el tratamiento. Reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de seguir utilizando analgésicos opioides.

Durante los periodos en que es necesario el cambio de analgésicos, incluida la titulación inicial, se recomienda un contacto frecuente entre los médicos, otros miembros del equipo de salud, el paciente y el cuidador / familiar.

Monitorear al paciente para detectar signos de depresión respiratoria o depresión del sistema nervioso central, especialmente durante las primeras 24-72 horas luego de haber iniciado el tratamiento o aumentado la dosis de **Talnidol** y ajustar la dosis si se considerara necesario.

### **Inicio del tratamiento**

Iniciar la administración de **Talnidol** con o sin alimentos a una dosis de 50, 75 ó 100 mg cada 4 a 6 horas, dependiendo de la intensidad del dolor. En el primer día de la dosificación la segunda dosis puede administrarse una hora después de la primera, en caso de no alcanzarse alivio adecuado del dolor con la primera dosis. La dosificación posterior es de 50 mg, 75 mg o 100 mg cada 4 a 6 horas y debe ajustarse para mantener una analgesia adecuada con

tolerabilidad aceptable. No se han estudiado dosis diarias superiores a 700 mg en el primer día de tratamiento y mayores de 600 mg en los días posteriores y, por lo tanto, no se recomiendan.

### **Ajuste y mantenimiento de la dosis**

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 responsable de la prescripción.

Los pacientes en los que persiste el dolor pueden requerir un ajuste de la dosis de **Tanidol** o la administración de rescate con una dosis apropiada de un analgésico de liberación inmediata. Si luego de alcanzar la dosis de mantenimiento el dolor se incrementa se debe intentar identificar la causa de dicho aumento del dolor antes de aumentar la dosis de **Tanidol**.

Si se observaran reacciones adversas inaceptables o no tolerables por el paciente relacionadas con los analgésicos opioides, considerar reducir la dosis de Tapentadol. Ajustar la dosis de Tapentadol hasta obtener un balance adecuado entre el tratamiento del dolor y las reacciones adversas relacionadas con los opioides.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Insuficiencia renal***

En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada no es necesario ajustar la dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”). Tapentadol no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal grave; por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “Propiedades farmacocinéticas”).

#### ***Insuficiencia hepática***

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Tapentadol en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh de 10 a 15) y no se recomienda su uso en esta población (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Iniciar el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con 50 mg a una frecuencia no mayor de una vez cada 8 horas (con un máximo de tres dosis en 24 horas). El tratamiento posterior debe reflejar el mantenimiento de la analgesia con una tolerabilidad aceptable, a lograrse mediante el acortamiento o la prolongación del intervalo de dosificación.

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6).

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

En general, la dosificación recomendada para los pacientes de edad avanzada con función renal y hepática normal es la misma que para los pacientes adultos jóvenes con función renal y hepática normal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a presentar disminución de la función renal y hepática, debe considerarse la posibilidad de iniciar el tratamiento en los pacientes de edad avanzada con el rango más bajo de las dosis recomendadas.

### **Suspensión del tratamiento**

Tras la suspensión brusca del tratamiento con Tapentadol pueden producirse síntomas de abstinencia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”). Cuando un paciente ya no requiera tratamiento con Tapentadol, puede ser aconsejable disminuir la dosis gradualmente para impedir la aparición de síntomas de abstinencia.

### **Modo de administración**

Los comprimidos de **Tanidol** pueden tomarse con o sin alimentos con una cantidad de líquido suficiente.

## **CONTRAINDICACIONES**

Pacientes con depresión respiratoria significativa.

Pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia en un entorno no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación.

Pacientes con íleo paralítico diagnosticado o sospechado.

Pacientes con hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) al Tapentadol o a cualquier otro componente del producto.

Pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los han tomado en los últimos 14 días debido a los posibles efectos aditivos sobre los niveles de norepinefrina que pueden dar lugar a eventos adversos cardiovasculares.

Pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o principios activos psicotrópicos (ver “INTERACCIONES”).

Pacientes embarazadas y en periodo de lactancia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Pacientes con insuficiencia hepática o renal graves.

Pacientes con epilepsia, lesiones o traumatismos craneoencefálicos.

Pacientes menores de 18 años.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

El Tapentadol puede ser objeto de abuso de manera similar a otros agonistas opioides legales o ilegales. Los agonistas opioides son buscados por los toxicómanos y las personas con trastornos de adicción y son objeto de desviación ilícita. Tener en cuenta estos riesgos al prescribir o dispensar Tapentadol en situaciones en las que hay preocupación por el aumento de los riesgos de uso indebido, abuso o desviación. La preocupación por el abuso, la adicción y la desviación no deben ser un obstáculo para el manejo adecuado del dolor.

Evaluar el riesgo de abuso o adicción a opioides de cada paciente antes de prescribir Tapentadol. El riesgo de abuso de opioides es mayor en pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluido abuso o adicción a fármacos o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo, depresión mayor). Los pacientes con mayor riesgo pueden no obstante tratarse adecuadamente con opioides; sin embargo, requieren un monitoreo intensivo en busca de signos de mal uso, abuso o adicción. Monitorear rutinariamente a todos los pacientes que reciben opioides para detectar signos de mal uso, abuso y adicción ya que estos fármacos conllevan un riesgo de adicción, incluso en condiciones de uso médico apropiado.

El mal uso o abuso de los comprimidos de Tapentadol a través de su trituración, masticado, esnifado o inyección planteará un riesgo significativo que podría dar lugar a sobredosis y a la muerte. Siempre se debe tener en cuenta la prevención y detección del abuso o desvío ilícito de este producto.

Durante el tratamiento crónico con opioides pueden desarrollarse tolerancia y dependencia física. La tolerancia es la necesidad de aumentar las dosis de opioides para mantener un efecto definido, como la analgesia (en ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). Puede producirse tolerancia tanto a los efectos deseados como indeseados de los fármacos, y puede desarrollarse a diferentes velocidades para diferentes efectos.

La dependencia física da lugar a síntomas de abstinencia después de la interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de un fármaco. La abstinencia también puede precipitarse a través de la administración de fármacos con actividad antagonista opioide, por ejemplo, naloxona, o analgésicos agonistas / antagonistas mixtos (pentazocina, buprenorfina,

nalbufina). Es posible que la dependencia física no se produzca en un grado clínicamente significativo hasta después de varios días a semanas de uso continuado de los opioides. Este síndrome puede estar caracterizado por algunos o todos los síntomas siguientes: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, piloerección, mialgia, midriasis, irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, calambres abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, aumento de la presión arterial, la frecuencia respiratoria o la frecuencia cardíaca. Los síntomas de abstinencia pueden reducirse disminuyendo gradualmente la dosis de Tapentadol.

Los bebés nacidos de madres con dependencia física a los opioides también serán físicamente dependientes y pueden presentar dificultades respiratorias y síntomas de abstinencia.

### **Depresión respiratoria**

La depresión respiratoria es el principal peligro de los agonistas opioides, incluido Tapentadol. La depresión respiratoria, si no es reconocida y tratada inmediatamente, puede dar lugar al paro respiratorio y la muerte. La depresión respiratoria producida por opioides se manifiesta por reducción del impulso respiratorio y disminución del ritmo respiratorio, a menudo asociado con un patrón respiratorio de “suspiros” (respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>) resultante de la depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar los efectos sedantes de los mismos. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación estrecha, medidas de apoyo y el uso de antagonistas de opioides, dependiendo de la situación clínica del paciente.

Indicar a los pacientes que Tapentadol no debe ser utilizado por personas a quienes no se les ha recetado y que deben mantenerlo fuera del alcance de los niños, ya que el uso inadecuado puede provocar depresión respiratoria fatal.

Los pacientes con enfermedades acompañadas por hipoxia, hipercapnia o disminución de la reserva respiratoria, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cardiopatía pulmonar, obesidad severa, síndrome de apnea del sueño, mixedema, cifoescoliosis, depresión del sistema nervioso central (SNC) o coma pueden estar en mayor riesgo de aumento de la resistencia de las vías respiratorias y disminución del impulso respiratorio hasta el punto de la apnea incluso con dosis terapéuticas usuales de Tapentadol. Considerar el uso de analgésicos agonistas de receptores opioides distintos de mu alternativos y utilizar Tapentadol sólo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis efectiva más baja en estos pacientes. Si se produce depresión respiratoria, tratar al paciente como depresión respiratoria inducida por agonistas del receptor opioide mu. Para reducir el riesgo de depresión respiratoria es esencial la dosificación adecuada de Tapentadol para cada paciente en forma individual según su condición clínica.

El uso de Tapentadol en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un ambiente no controlado o en ausencia de un equipo de resucitación adecuado se encuentra contraindicado.

### **Pacientes de edad avanzada, caquéticos y debilitados**

Es más probable que se produzca depresión respiratoria en pacientes de edad avanzada, caquéticos o debilitados ya que pueden presentar alteraciones en la farmacocinética o la eliminación en comparación con los pacientes más jóvenes y sanos. Por lo tanto, monitorear estrechamente a estos pacientes, especialmente cuando Tapentadol se administra concomitantemente con otros fármacos que deprimen la respiración.

### **Uso en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Monitorear signos de depresión respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cardiopatía pulmonar significativas, y en pacientes con disminución sustancial de la reserva respiratoria, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente,

ya que en estos pacientes incluso las dosis terapéuticas usuales de Tapentadol pueden disminuir el impulso respiratorio hasta el punto de la apnea. Si es posible, considerar el uso alternativo de analgésicos no opioides en estos pacientes.

### **Exposición accidental**

La ingestión accidental de Tapentadol, especialmente en los niños, puede dar lugar a una sobredosis fatal.

### **Síndrome de discontinuación o abstinencia en el neonato**

El uso prolongado de Tapentadol durante el embarazo puede provocar en el neonato un síndrome de discontinuación o abstinencia. Este síndrome en el neonato, a diferencia del síndrome de abstinencia en adultos, puede ser potencialmente fatal si no es diagnosticado y tratado y requiere un manejo adecuado de acuerdo a los protocolos desarrollados por neonatólogos. Se debe evaluar en los neonatos la presencia de signos y síntomas característicos del síndrome de abstinencia e indicar tratamiento adecuado. Asimismo, se debe advertir a la embarazada el riesgo de desarrollar este síndrome como consecuencia del uso prolongado de opioides durante el embarazo (ver “Reacciones adversas fetales / neonatales”).

### **Interacciones con alcohol, otros opioides, drogas de abuso y otros depresores del SNC**

Se debe indicar a los pacientes que no consuman bebidas alcohólicas o usen productos recetados o no recetados que contengan alcohol, otros opioides o drogas de abuso durante el tratamiento con Tapentadol. La co-ingesta de alcohol con Tapentadol puede resultar en un incremento de la concentración sérica del opioide y, consecuentemente, en una sobredosis potencialmente fatal. (ver “REACCIONES ADVERSAS” e “Interacciones Medicamentosas”).

Puede producirse hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma o muerte si Tapentadol se utiliza concomitantemente con benzodiazepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, barbitúricos, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos no benzodiazepínicos, antipsicóticos, antihistamínicos, anestésicos generales, relajantes musculares, otros opioides, alcohol). Debido a estos riesgos, reservar la administración concomitante de estas drogas en pacientes en los que no es adecuado un tratamiento alternativo.

Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con los fármacos en comparación con el uso de analgésicos opioides solos. Debido a propiedades farmacológicas similares es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros fármacos depresores del SNC con analgésicos opioides

Al considerar el uso de Tapentadol en un paciente que toma benzodiazepinas u otros depresores del SNC, evaluar la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluido el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Se debe administrar la menor dosis efectiva y la mínima duración de tratamiento posible. Además, considerar el uso por parte del paciente, si lo hubiera, de alcohol y/o drogas ilícitas que pueden causar depresión del SNC. En caso de iniciarse el tratamiento con Tapentadol en un paciente que toma un depresor del SNC, comenzar con una dosis de Tapentadol más baja de lo habitual, ajustar la dosis según la respuesta clínica y monitorear la presencia de signos de sedación y depresión respiratoria (ver “REACCIONES ADVERSAS” e “Interacciones Medicamentosas”). En pacientes que ya estuvieran recibiendo un analgésico opioide, administrar una dosis inicial baja de la benzodiazepina u otros depresores del SNC, menor que la que se indicaría en ausencia de un opioide concomitante, ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta clínica y monitorear la presencia de signos de sedación y depresión respiratoria.

Se debe advertir a los pacientes y/o cuidadores sobre el riesgo de depresión respiratoria y sedación al administrar Tapentadol junto con benzodiazepinas y otros depresores del SNC

(incluyendo alcohol y drogas ilícitas). Advertir al paciente que no conduzca vehículos, utilice maquinaria pesada ni realice tareas que requieren especial concentración hasta que se determinen los efectos del uso concomitante de Tapentadol y benzodiazepinas u otros depresores del SNC. Evaluar en estos pacientes el riesgo de trastornos por el uso de sustancias, incluyendo abuso o uso indebido de opioides y advertirles del riesgo de sobredosis y muerte asociada con el uso de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol y las drogas ilícitas.

#### **Riesgo de síndrome serotoninérgico**

Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico potencialmente fatal con el uso concomitante de Tapentadol y fármacos serotoninérgicos.

Los fármacos serotoninérgicos comprenden a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, fármacos que afectan al sistema de neurotransmisión serotoninérgico (por ejemplo, mirtazapina, trazodona y tramadol), y fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO). Esto puede ocurrir dentro del rango de dosificación recomendado.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea) y puede ser fatal.

El inicio de los síntomas generalmente ocurre dentro de algunas horas hasta unos pocos días de uso concomitante, pero puede ocurrir incluso más tardíamente. En caso de sospechar desarrollo de síndrome serotoninérgico suspender la administración de **Talnidol**.

#### **Insuficiencia suprarrenal**

Se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opioides, frecuentemente después de más de un mes de uso. La insuficiencia suprarrenal puede incluir signos y síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y presión arterial baja. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, confirmar el diagnóstico lo más rápido posible. En caso de diagnosticar insuficiencia suprarrenal, iniciar tratamiento con dosis fisiológicas de reemplazo de corticoesteroides. Discontinuar el tratamiento con opioides para permitir la recuperación de la función adrenal y continuar la terapia con corticoesteroides hasta que dicha función se normalice. Puede probarse realizar tratamiento con un analgésico opioide alternativo dado que en algunos casos se informó el uso de un opioide diferente sin recurrencia de la insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opioide en particular como más probablemente asociado al desarrollo de insuficiencia suprarrenal.

#### **Efecto hipotensor**

Tapentadol puede causar hipotensión severa, incluyendo hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un aumento del riesgo en los pacientes cuya capacidad para mantener la presión arterial ya ha sido comprometida por una reducción del volumen sanguíneo o la administración concomitante de ciertos fármacos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Se debe controlar a estos pacientes para detectar signos de hipotensión, particularmente al iniciar tratamiento o incrementar la dosis de Tapentadol. En pacientes con *shock* circulatorio, Tapentadol puede causar vasodilatación que puede reducir aún más el gasto cardíaco y la presión arterial. Evitar el uso de **Talnidol** en pacientes con *shock* circulatorio.

### **Uso en pacientes con lesión encefálica, tumor cerebral, aumento de la presión endocraneana, heridas en cabeza o alteración de la conciencia**

Monitorear a los pacientes que toman Tapentadol que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO<sub>2</sub> (por ejemplo, pacientes con evidencia de aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales) para detectar signos de sedación y depresión respiratoria. Tapentadol puede reducir el impulso respiratorio y la retención de CO<sub>2</sub> resultante puede aumentar aún más la presión intracraneal. Los opioides también pueden enmascarar la evolución clínica en un paciente con una lesión craneal.

Evitar el uso de Tapentadol en pacientes con alteración de la conciencia o coma.

### **Uso en pacientes con afecciones gastrointestinales**

Tapentadol está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal, incluido íleo paralítico. Tapentadol puede causar espasmo del esfínter de Oddi, por lo que se recomienda monitorear el empeoramiento de los síntomas en pacientes con enfermedades del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda.

### **Convulsiones**

Tapentadol no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con convulsiones y en los ensayos clínicos se excluyó a dichos pacientes. Tapentadol puede incrementar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y puede incrementar el riesgo de convulsiones en otros contextos clínicos asociados con convulsiones. Monitorear en los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos el empeoramiento del control de las convulsiones durante el tratamiento con Tapentadol.

### **Agonistas/antagonistas opioides mixtos**

Evitar el uso de analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) o agonistas parciales (por ejemplo buprenorfina) en pacientes que han recibido o están recibiendo un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides totales, incluyendo Tapentadol. En estos pacientes, los analgésicos agonistas/antagonistas mixtos o agonistas parciales pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de discontinuación. Si la administración de los agonistas totales del receptor mu (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 el uso combinado con buprenorfina, se ha notificado la necesidad de utilizar altas dosis de agonistas puros del receptor opioide mu y, en estas circunstancias, se debe llevar a cabo un control estrecho de efectos adversos tales como depresión respiratoria.

### **Pacientes con intolerancia a la lactosa**

Por contener lactosa **Talnidol** no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

### **Conducción de vehículos y manejo de maquinaria**

Tapentadol puede deteriorar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo o manejar maquinaria. Esto puede ocurrir al comienzo del tratamiento, al ajustar la dosis, así como también en combinación con alcohol u otras drogas (ver “Interacciones con alcohol, otros opioides, drogas de abuso y otros depresores del SNC”). Advertir a los pacientes que no conduzcan o manejen maquinaria peligrosa a menos que toleren los efectos de Tapentadol y sepan cómo reaccionarán a la medicación.

## **INTERACCIONES**

Tapentadol se metaboliza principalmente por glucuronidación. Las siguientes sustancias se han incluido en un conjunto de estudios de interacción sin ningún hallazgo clínicamente significativo: paracetamol, ácido acetilsalicílico, naproxeno y probenecid.

La farmacocinética del Tapentadol no se vio afectada cuando el pH gástrico o la motilidad gastrointestinal se incrementaron por la administración de omeprazol y metoclopramida, respectivamente.

### **Alcohol**

El uso concomitante de alcohol con Tapentadol puede resultar en un incremento de la concentración sérica de Tapentadol y un potencial riesgo de sobredosis potencialmente fatal. Se debe instruir a los pacientes para que eviten la ingesta de bebidas alcohólicas o productos que puedan contener alcohol mientras se encuentren en tratamiento con **Talnidol**.

### **Benzodiazepinas y otros depresores del SNC**

El uso concomitante de Tapentadol y otros depresores del SNC, incluidos las benzodiazepinas, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anestésicos generales, antipsicóticos, antihistamínicos, relajantes musculares, barbitúricos, otros opioides y alcohol pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma y muerte. Reservar la administración concomitante de estas drogas en aquellos pacientes en las cuales otros tratamientos alternativos sean inadecuados. En caso de realizar dicho tratamiento combinado, limitar la dosis y la duración del tratamiento al mínimo requerido. Se debe controlar a los pacientes que reciben depresores del SNC y Tapentadol para detectar signos de depresión respiratoria y sedación.

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa**

Tapentadol está contraindicado en pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o que los han tomado en los últimos 14 días, debido a posibles efectos aditivos en los niveles de norepinefrina que pueden dar lugar a eventos adversos cardiovasculares. Además, la interacción entre los opioides y los IMAO puede producir un síndrome serotoninérgico o toxicidad por opioides (por ejemplo, depresión respiratoria, coma).

### **Fármacos serotoninérgicos**

El uso concomitante de opioides con otras drogas que afectan la neurotransmisión serotoninérgica ha producido en oportunidades un síndrome serotoninérgico. Se recomienda precaución cuando Tapentadol se administra conjuntamente con otros medicamentos que puedan afectar sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, antidepresivos tricíclicos, triptanos, antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>, fármacos que afectan al sistema de neurotransmisión serotoninérgico (por ejemplo, mirtazapina, trazodona y tramadol), y fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO, tanto los destinados a tratar trastornos psiquiátricos y también otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso). Si el tratamiento concomitante de Tapentadol con un fármaco que afecta al sistema neurotransmisor serotoninérgico se justifica clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, principalmente al iniciar o incrementar la dosis de **Talnidol** (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Riesgo de síndrome serotoninérgico”). Discontinuar el tratamiento con **Talnidol** ante la sospecha de síndrome serotoninérgico.

### **Analgésicos opioides agonistas/antagonistas mixtos**

El uso concomitante de Tapentadol con agonista/antagonistas mixtos (por ejemplo, butorfanol, nalbufina y pentazocina) y agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) puede

precipitar síntomas de abstinencia. Evitar el uso de agonistas/antagonistas y agonistas parciales con Tapentadol.

#### **Relajantes musculares**

Tapentadol puede potenciar el efecto bloqueante neuromuscular de los relajantes musculares e incrementar el grado de depresión respiratoria. Monitorear la presencia de signos de depresión respiratoria que sean mayores de los habitualmente esperados y reducir la dosis de Tapentadol y/o del relajante muscular según sea necesario.

#### **Diuréticos**

Los opioides pueden reducir la eficacia de los diuréticos al inducir la liberación de la hormona antidiurética. Monitorear en los pacientes la presencia de signos de disminución de la diuresis y/o efectos en la presión arterial e incrementar la dosis del diurético según se considere necesario.

#### **Anticolinérgicos**

El uso de Tapentadol con productos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o estreñimiento grave, que puede conducir a íleo paralítico. Monitorear en los pacientes la presencia de signos de retención urinaria o reducción de la motilidad gastrointestinal cuando Tapentadol se administre concomitantemente con fármacos con acción anticolinérgica.

#### **Analgésicos opioides agonistas/antagonistas mixtos**

El uso concomitante de Tapentadol con agonista/antagonistas mixtos (por ejemplo, butorfanol, nalbufina y pentazocina) y agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) puede precipitar síntomas de abstinencia. Evitar el uso de agonistas/antagonistas y agonistas parciales con Tapentadol.

#### **Inductores enzimáticos potentes**

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.

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 o *hypericum perforatum*), puesto que podría llevar a una disminución de la eficacia y a aumentar el riesgo de reacciones adversas.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

##### ***Carcinogénesis***

En ratones, el Tapentadol se administró a dosis de 50, 100 y 200 mg/kg/día durante 2 años (hasta 0,34 veces en los ratones machos y 0,25 veces en los ratones hembra la exposición plasmática alcanzada con la máxima dosis recomendada en humanos, en base al ABC). No se observó aumento en la incidencia de tumores con ninguna de las dosis mencionadas.

En ratas, se administró Tapentadol en la dieta a dosis de 10, 50, 125 y 250 mg/kg/día durante dos años (hasta 0,20 veces en las ratas macho y 0,75 veces en las ratas hembras la exposición plasmática alcanzada con la máxima dosis recomendada en humanos). No se observó ningún aumento en la incidencia de tumores con ninguna de las dosis mencionadas.

##### ***Mutagénesis***

Tapentadol no indujo mutaciones genéticas en las bacterias, pero fue clastogénico con activación metabólica en una prueba de aberración cromosómica en células V79. La prueba se repitió y fue negativa en presencia y ausencia de activación metabólica. El único resultado

positivo in vitro con Tapentadol no fue confirmado *in vivo* en ratas, utilizando los dos objetivos de aberración cromosómica y síntesis de ADN no programada, cuando se prueban hasta la máxima dosis tolerada.

#### ***Deterioro de la fertilidad***

Se administró Tapentadol por vía intravenosa a ratas macho o hembra a dosis de 3, 6 ó 12 mg/kg/día (que representan concentraciones séricas de hasta aproximadamente 0,56 veces en las ratas macho y 0,50 veces en las ratas hembras, la concentración sérica alcanzada con la máxima dosis recomendada en humanos, basada en la extrapolación de los análisis toxicocinéticos en un estudio intravenoso de 4 semanas en ratas). El Tapentadol no alteró la fertilidad con ninguna de las dosis mencionadas. A dosis de Tapentadol  $\geq 6$  mg/kg/día se observa toxicidad materna y efectos adversos sobre el desarrollo embrionario, incluyendo disminución del número de implantes, disminución del número de productos de la concepción vivos y aumento de las pérdidas antes y después de la implantación.

#### ***Toxicología y/o farmacología en animales***

En los estudios toxicológicos con Tapentadol, los efectos sistémicos más comunes del mismo se relacionaron con las propiedades farmacodinámicas de agonista del receptor opioide mu e inhibición de la recaptación de noradrenalina del compuesto. Se observaron hallazgos transitorios, dependientes de la dosis y en su mayor parte relacionados con el SNC, que incluían deterioro de la función respiratoria y convulsiones, estas últimas se produjeron en perros a niveles plasmáticos ( $C_{m\acute{a}x}$ ) que se encuentran en el rango asociado con la dosis máxima recomendada en seres humanos.

Se evaluó la potencialidad de Tapentadol de producir efectos teratogénicos en ratas y conejas preñadas después de la exposición por vía intravenosa y subcutánea durante el período de organogénesis embrionofetal. No se observaron efectos teratogénicos al administrar Tapentadol dos veces al día por vía subcutánea en ratas a niveles de dosis de 10, 20 o 40 mg/kg/día (que produjeron hasta 1 vez la exposición plasmática a la dosis máxima recomendada en seres humanos de 700 mg/día basado en una comparación del ABC). La evidencia de toxicidad embrionofetal incluyó retrasos transitorios en la maduración esquelética (es decir, reducción de la osificación) a la dosis de 40 mg/kg/día, que se asoció con toxicidad materna significativa. La administración a conejas de Tapentadol en dosis de 4, 10 o 24 mg/kg/día por inyección subcutánea (que produjeron 0,2; 0,6 y 1,85 veces la exposición plasmática a la dosis máxima recomendada en seres humanos basado en una comparación del ABC) reveló toxicidad embrionofetal a dosis  $\geq 10$  mg/kg/día. Los hallazgos incluyeron disminución de la viabilidad fetal, retrasos esqueléticos y otras variaciones. Además, hubo malformaciones múltiples que incluyeron gastrosquisis/toracogastrosquisis, amelia/focomelia y fisura palatina en dosis  $\geq 10$  mg/kg/día y superiores, y ablefaria, encefalopatía y espina bífida a la dosis alta de 24 mg/kg/día. La toxicidad embrionofetal, incluidas las malformaciones, pueden ser secundarias a la significativa toxicidad materna observada en el estudio.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, la administración oral de Tapentadol a dosis de 20, 50, 150 o 300 mg/kg/día a ratas preñadas y en período de lactancia durante el final de la gestación y el periodo posnatal temprano (que produjo hasta 2,28 veces la exposición plasmática a la dosis máxima recomendada en seres humanos basado en una comparación del área bajo la curva) no influyó en el desarrollo físico o de los reflejos, el resultado de pruebas neuroconductuales o los parámetros reproductivos. Se observó retraso en el desarrollo relacionado con el tratamiento, que incluyó osificación incompleta, y reducciones significativas en el peso corporal y en el aumento del peso corporal de las crías a dosis asociadas con toxicidad materna (150 mg/kg/día y superiores). A dosis maternas de

Tapentadol  $\geq 150$  mg/kg/día, se observó un aumento dependiente de la dosis en la mortalidad de las crías hasta el Día 4 posnatal.

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Fertilidad**

El uso crónico de opioides puede reducir la fertilidad tanto en hombres como en mujeres. Se desconoce si estos efectos en la fertilidad son reversibles.

### **Embarazo**

Categoría C. El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo puede causar síndrome de discontinuación en el neonato (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Síndrome de discontinuación o abstinencia en el neonato”). No hay estudios adecuados y bien controlados de Tapentadol en mujeres embarazadas. Tapentadol debe utilizarse durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

### **Trabajo de parto y parto**

Tapentadol no debe usarse en mujeres inmediatamente antes y durante el trabajo de parto. Ocasionalmente, los analgésicos opioides pueden prolongar el trabajo de parto reduciendo temporalmente la fuerza, la duración y la frecuencia de las contracciones uterinas. No obstante, estos efectos no son uniformes y pueden ser compensados por un aumento en la velocidad de la dilatación cervical, lo que tiende a acortar el trabajo de parto.

Los opioides atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria y efectos psicofisiológicos en los recién nacidos. Observar estrechamente a los recién nacidos cuyas madres recibieron analgésicos opioides durante el trabajo de parto para detectar signos de depresión respiratoria o sedación excesiva. En tales situaciones, debe disponerse de un antagonista opioide, como la naloxona, para la reversión de la depresión respiratoria inducida por opioides en el recién nacido.

### **Reacciones adversas fetales / neonatales**

El uso prolongado de analgésicos opioides durante el embarazo con fines médicos o no médicos puede provocar dependencia física en el neonato y síndrome de discontinuación neonatal poco después del nacimiento. Este se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, llanto agudo, temblores, vómitos, diarrea y pérdida de peso. La aparición, duración y gravedad del síndrome de discontinuación de opioides en el neonato varía en función del opioide específico utilizado, la duración del uso, el momento y la cantidad de analgesia que empleó la madre por última vez y la tasa de eliminación del fármaco por el recién nacido. Es necesario observar en los recién nacidos la presencia de síntomas de discontinuación de opioides y su adecuado manejo consecuente (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Síndrome de discontinuación o abstinencia en el neonato”).

### **Registro de embarazo**

El uso de **Talnidol** durante el embarazo debe hacerse por expresa indicación y bajo supervisión del médico.

A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes embarazadas pueden comunicar el inicio y la evolución del tratamiento en casos de embarazo a:

Correo electrónico: [farmacovigilancia@bago.com.ar](mailto:farmacovigilancia@bago.com.ar)

Dirección Médica Laboratorios Bagó, Teléfono: 011-4344-2216.

### **Lactancia**

Existe información insuficiente/limitada sobre la excreción de Tapentadol en la leche materna humana o animal. Los datos fisicoquímicos y farmacodinámicos/ toxicológicos disponibles

sobre Tapentadol señalan la excreción en la leche materna y no puede excluirse el riesgo de la lactancia materna para el niño.

Debido al potencial de reacciones adversas producidas por Tapentadol en los lactantes, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

Pueden producirse síntomas de abstinencia en bebés alimentados a pecho cuando se suspende la administración de Tapentadol a las madres.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Pacientes pediátricos***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **Talnidol** en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad. Por consiguiente, no se recomienda usar **Talnidol** en esta población.

#### ***Pacientes de edad avanzada***

En estudios clínicos con Tapentadol no se observaron diferencias globales en la eficacia o tolerabilidad entre los pacientes de edad mayor o igual a 65 años y los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad mayor o igual a 65 años pueden presentar una sensibilidad incrementada al Tapentadol. Se debe tener precaución al seleccionar la dosis de tratamiento para un paciente de edad avanzada. Se recomienda iniciar el tratamiento con la menor dosis dentro del rango de dosificación, considerando la mayor frecuencia en estos pacientes de deterioro en la función hepática, renal y cardíaca, así como la presencia de patologías concomitantes o el uso de múltiples medicaciones que pueden interactuar.

El principal riesgo del tratamiento con opioides en esta población es la depresión respiratoria, la cual se observó luego de la administración de dosis iniciales altas en pacientes que no desarrollaron tolerancia a los opioides o cuando se coadministraron opioides junto con otros agentes que provocaban depresión respiratoria.

En la población de edad avanzada, se debe ajustar la dosis lentamente y controlar estrictamente la presencia de signos de depresión respiratoria o del SNC (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Depresión Respiratoria”).

Tapentadol se excreta principalmente a nivel renal, y el riesgo de eventos adversos por esta droga es mayor en pacientes con alteraciones en la función renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada presentan más frecuentemente reducción de la función renal, se debe seleccionar la dosis con precaución y controlar frecuentemente la función renal.

#### ***Insuficiencia renal***

No se recomienda el uso de Tapentadol en pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina menor a 30 ml/min) debido a la acumulación de un metabolito del Tapentadol formado por glucuronidación. Se desconoce la relevancia clínica de la elevación de este metabolito (ver “Propiedades farmacocinéticas”). En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (*clearance* de creatinina 30-90 ml/min) no es necesario ajustar la dosis (ver “POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “Propiedades farmacocinéticas”).

#### ***Insuficiencia hepática***

Un estudio con Tapentadol en sujetos con insuficiencia hepática mostró concentraciones séricas de Tapentadol mayores que en los sujetos con función hepática normal. Evitar el uso de Tapentadol en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh de 10 a 15). Reducir la dosis de Tapentadol en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) (ver “POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “Propiedades farmacocinéticas”). Monitorear estrechamente a los

pacientes con insuficiencia hepática moderada para detectar depresión respiratoria y del sistema nervioso central cuando reciben Tapentadol.

En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6) no se requiere ajustar la dosis.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con Tapentadol en formas farmacéuticas de liberación inmediata fueron predominantemente de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentes fueron a nivel del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central (náuseas, vómitos, somnolencia, mareos y cefalea).

En la tabla que figura a continuación se muestran las reacciones adversas observadas con Tapentadol en formas farmacéuticas de liberación prolongada durante estudios clínicos. 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).

Órgano o sistema	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Hipersensibilidad al fármaco*
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Disminución del apetito.		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Ansiedad, confusión, alucinaciones, trastornos del sueño, alteración del sueño.	Depresión del estado de ánimo, desorientación, agitación, nerviosismo, inquietud, estado de ánimo eufórico.	Pensamientos alterados.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos, somnolencia, cefalea.	Temblores.	Alteración de la atención, deterioro de la memoria, presíncope, sedación, ataxia, disartria, hipoestesia, parestesia, contracciones musculares involuntarias.	Convulsiones, nivel de consciencia deprimido, coordinación alterada.
<b>Trastornos oculares</b>			Alteraciones visuales.	

<b>Trastornos cardíacos</b>			Aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones.	Disminución de la frecuencia cardíaca.
<b>Trastornos vasculares</b>		Rubor.	Disminución de la presión arterial.	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Depresión respiratoria, disminución de la saturación de oxígeno, disnea.	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, vómitos.	Constipación, diarrea, dispepsia, sequedad de boca.	Molestias abdominales.	Alteración del vaciado gástrico.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Prurito, hiperhidrosis, exantema.	Urticaria	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Espasmos musculares.	Sensación de pesadez.	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Dificultad para orinar, polaquiuria.	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Astenia, cansancio, sensación de cambio en temperatura corporal.	Síndrome de abstinencia a fármacos, edema, sensación de malestar, sensación de embriaguez, irritabilidad, sensación de relajación.	

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

En los pacientes que recibieron Tapentadol en formas farmacéuticas de liberación inmediata hasta incluso alcanzar 90 días, se observaron pocos síntomas de discontinuación después de la suspensión brusca del tratamiento, y dichos síntomas fueron generalmente de intensidad leve.

No obstante, los médicos deben vigilar a los pacientes por si presentan síndrome de abstinencia y tratarlos como procede si aparecen.

Es sabido 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 en los ensayos clínicos presentes en la literatura realizados con Tapentadol y de los informes poscomercialización no muestran evidencia de un incremento del riesgo.

### **Experiencia poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Tapentadol. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos gastrointestinales:** diarrea.

**Trastornos del sistema nervioso central:** cefaleas.

**Trastornos psiquiátricos:** alucinación, ideación suicida, ataque de pánico.

**Trastornos cardíacos:** palpitaciones.

**Síndrome serotoninérgico:** se han reportado casos de síndrome serotoninérgico durante el uso concomitante de opioides con fármacos serotoninérgicos.

**Insuficiencia suprarrenal:** se han notificado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más frecuentemente cuando el tratamiento tiene más de un mes de duración.

**Anafilaxia:** se han notificado casos de anafilaxia, angioedema y shock anafiláctico.

**Deficiencia de andrógenos:** se han producido casos de deficiencia de andrógenos con el uso crónico de opioides.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

#### **Síntomas**

La sobredosis aguda con opioides puede manifestarse por depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, flacidez de los músculos esqueléticos, piel fría y pegajosa, miosis y, en ocasiones, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión y muerte. En situaciones de sobredosis puede observarse midriasis marcada en lugar de miosis debido a la hipoxia severa.

#### **Tratamiento**

En caso de sobredosis, las prioridades son el restablecimiento de una vía respiratoria permeable y protegida y la institución de ventilación asistida o controlada, si es necesario. Pueden requerirse otras medidas de apoyo (incluido oxígeno, vasopresores) en el manejo del *shock* circulatorio y el edema pulmonar según esté indicado. El paro cardíaco o las arritmias cardíacas requieren técnicas de soporte vital avanzado.

Los antagonistas de opioides (naloxona, nalmefeno) son los antídotos específicos para la depresión respiratoria resultante de una sobredosis de opioides. Los antagonistas de opioides no deben administrarse en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a la sobredosis de Tapentadol. Dichos agentes deben administrarse con precaución a pacientes que se sabe o se sospecha que son físicamente dependientes de Tapentadol. En tales casos, una reversión abrupta o completa de los efectos opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo.

Debido a que se esperaría que la duración de la reversión fuera menor a la duración de la acción del Tapentadol, monitorear cuidadosamente al paciente hasta que se restablezca la respiración espontánea de manera fiable. Si la respuesta a los antagonistas opioides es subóptima o no sostenida, debe administrarse otro antagonista según se indique en la información de prescripción del producto.

En un individuo físicamente dependiente de opioides, la administración de un antagonista de receptores opioides puede precipitar una abstinencia aguda. La gravedad de la abstinencia producida dependerá del grado de dependencia física y de la dosis del antagonista administrado. Si se toma la decisión de tratar la depresión respiratoria seria en el paciente físicamente dependiente, la administración del antagonista debe comenzar con cuidado y mediante titulación con dosis del antagonista más bajas que las habituales.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

## **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 15, 30, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos color amarillo.

**Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, TALNIDOL 50 - 75 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



*Ética al servicio de la salud*

## **LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



APELLA Juan Manuel



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Laboratorios Bagó S.A.  
Dirección General

