

## PROYECTO DE PROSPECTO

### BA NP34-2016

### Tapentadol 50-100-150-200-250 mg

### Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



### FÓRMULA

**BA NP34-2016 50:** cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Tapentadol (como Tapentadol Clorhidrato) 50 mg. Excipientes: Hipromelosa 140,25 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 1,50 mg, Estearato de Magnesio 6,00 mg, Lactosa c.s.p 300,00 mg, Opadry 85F28751 White 7,65 mg (\*).

(\*) Alcohol Polivinílico 3,600 mg, Dióxido de Titanio 2,250 mg, Polietilenglicol 1,800 mg, Talco 1,350 mg.

**BA NP34-2016 100:** cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Tapentadol (como Tapentadol Clorhidrato) 100 mg. Excipientes: Hipromelosa 130,50 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 1,50 mg, Estearato de Magnesio 6,00 mg, Lactosa c.s.p 300,00 mg, Opadry 85F28751 White 7,65 mg (\*), Amarillo 10 Óxido Férrico 0,25 mg.

(\*) Alcohol Polivinílico 3,600 mg, Dióxido de Titanio 2,250 mg, Polietilenglicol 1,800 mg, Talco 1,350 mg.

**BA NP34-2016 150:** cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Tapentadol (como Tapentadol Clorhidrato) 150 mg. Excipientes: Hipromelosa 195,75 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 2,25 mg, Estearato de Magnesio 9,00 mg, Lactosa c.s.p 450,00 mg, Opadry 85F28751 White 13,50 mg (\*), Rojo 30 Óxido Férrico 0,05 mg.

(\*) Alcohol Polivinílico 5,400 mg, Dióxido de Titanio 3,375 mg, Polietilenglicol 2,700 mg, Talco 2,025 mg.

**BA NP34-2016 200:** cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Tapentadol (como Tapentadol Clorhidrato) 200 mg. Excipientes: Hipromelosa 193,75 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 2,25 mg, Estearato de Magnesio 9,00 mg, Lactosa c.s.p 450 mg, Opadry 85F28751 White 13,50 mg (\*), Rojo 30 Óxido Férrico 0,05 mg, Amarillo 10 Óxido Férrico 0,10 mg.

(\*) Alcohol Polivinílico 5,400 mg, Dióxido de Titanio 3,375 mg, Polietilenglicol 2,700 mg, Talco 2,025 mg.

**BA NP34-2016 250:** cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Tapentadol (como Tapentadol Clorhidrato) 250 mg. Excipientes: Hipromelosa 187,5 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 2,50 mg, Estearato de Magnesio 10,00 mg, Lactosa c.s.p 500,00 mg, Opadry 85F28751 White 15,00 mg (\*), Rojo 30 Óxido Férrico 0,19 mg, Amarillo 10 Óxido Férrico 0,05 mg.

(\*) Alcohol Polivinílico 6,000 mg, Dióxido de Titanio 3,750 mg, Polietilenglicol 3,000 mg, Talco 2,250 mg.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

## **INDICACIONES**

**BA NP34-2016** está indicado para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

### **Acción farmacológica**

**BA NP34-2016** 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 noradrenalina. 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 noradrenalina en el cerebro de las ratas, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones de noradrenalina. En modelos preclínicos, la actividad analgésica debido a la actividad agonista del receptor opioide mu del Tapentadol puede ser antagonizada por opioides antagonistas selectivos de este receptor (por ejemplo, naloxona), mientras que la inhibición de la recaptación de noradrenalina es sensible a los moduladores de noradrenalina. Tapentadol ejerce sus efectos analgésicos sin un metabolito farmacológicamente activo.

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

En el dolor debido a artrosis y lumbalgia crónica el Tapentadol presentó una eficacia analgésica similar a la de los opioides más potentes utilizados como agentes de comparación. En neuropatía diabética periférica dolorosa, Tapentadol se diferenció del placebo utilizado como agente de comparación.

### **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 dosis-dependiente tales como náuseas, vómitos, efectos sobre el sistema nervioso central (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 se observó efecto sobre el intervalo QT a dosis terapéuticas o supratrapéuticas de Tapentadol. 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. Similarmente, 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, 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 a la estimulación eléctrica. Tapentadol deprime también el reflejo de la tos por efecto directo sobre el centro de la tos de la médula espinal.

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 adrenocorticotrofina (ACTH), cortisol y hormona luteinizante (LH) en los seres humanos. También estimulan la prolactina, la secreción de hormona del crecimiento (GH) y la secreción pancreática de insulina y glucagón.

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.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### ***Absorción***

La biodisponibilidad absoluta media después de la administración de una dosis única (en ayunas) de Tapentadol comprimidos de liberación prolongada es aproximadamente de un 32% debido al extenso metabolismo de primer paso hepático. Las concentraciones séricas máximas de Tapentadol de liberación prolongada se observan comúnmente alrededor de las 3 y 6 horas después de la administración.

Se han observado aumentos proporcionales a la dosis en los valores del área bajo la curva (ABC) de Tapentadol comprimidos de liberación prolongada dentro del rango de dosis terapéuticas.

El estado estacionario de Tapentadol se alcanza después de la tercer dosis. Se observó mínima acumulación, después de la administración de 250 mg cada 12 horas.

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

El ABC y la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) aumentaron en un 6% y un 17%, respectivamente, cuando Tapentadol de liberación prolongada se administró después de un desayuno con alto contenido en grasas y calorías. En consecuencia, **BA NP34-2016** 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 glucuronidos. Después de la administración oral, aproximadamente el 70% (55% de O-glucuronido y 15% de sulfato de Tapentadol) de la dosis se excreta en la orina en forma conjugada. Un 3% del fármaco se excreta 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 5 horas en promedio. El *clearance* total es de 1603 +/- 227 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<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> de Tapentadol fueron comparados en sujetos con grados variables de función renal (de normal a insuficiencia severa). En sujetos con insuficiencia renal leve (ClCr = 50 a < 80 ml/min), moderada (ClCr = 30 a < 50 ml/min) y severa (ClCr = < 30 ml/min), el ABC de tapentadol-O-glucuronido fue 1,5; 2,5 y 5,5 veces más alto en comparación con la función renal normal, respectivamente.

#### ***Insuficiencia hepática***

La administración de Tapentadol produjo una exposición 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 ABC 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  $C_{\max}$  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.

Pueden esperarse efectos farmacodinámicos aditivos cuando Tapentadol se utiliza concomitantemente con alcohol, otros opioides o sustancias que causan depresión del sistema nervioso central, debido a que puede ocurrir posiblemente depresión respiratoria, hipo o hipertensión, y sedación profunda, coma o muerte (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Un estudio *in vivo* presente en la literatura examinó el efecto del alcohol (240 ml al 40%) en la biodisponibilidad de una dosis única de 100 mg y 250 mg de Tapentadol de liberación prolongada en voluntarios sanos y en ayunas. Después de la coadministración de 100 mg de Tapentadol de liberación prolongada y alcohol, el valor medio de  $C_{\max}$  aumentó en un 48% en comparación con el control con un rango de 0,99 a 4,38 veces. El ABC(0-inf) medio de Tapentadol se incrementó en un 17%, el  $t_{\max}$  y la vida media no presentaron modificaciones. Después de la coadministración de una dosis de 250 mg de Tapentadol de liberación prolongada y alcohol, el valor medio de  $C_{\max}$  aumentó un 28% en comparación con el control con un rango de 0.90 a 2.67 veces. El ABC(0-inf) medio de Tapentadol se incrementó en un 16%, el  $t_{\max}$  y la vida media no presentaron modificaciones.

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

### **Adultos**

**BA NP34-2016** debe ser indicado sólo por profesionales con conocimiento en el tratamiento y manejo del dolor crónico con opioides potentes.

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. Se

recomienda usar la menor dosis efectiva durante el tiempo más corto posible según los objetivos de tratamiento para cada paciente individual.

En la selección de la dosis inicial de **BA NP34-2016** se debe considerar el tipo y la gravedad del dolor del paciente, el estado general y los antecedentes del paciente, la experiencia con tratamientos analgésicos previos, la potencia y características específicas del opioide que el paciente ha estado tomando previamente, el grado de tolerancia del paciente a los opioides, los tratamientos concomitantes, factores de riesgo para abuso, adicción o uso indebido (desvíos), incluidos antecedentes de abuso, adicción o uso indebido.

Por lo tanto, las siguientes recomendaciones de dosificación sólo 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 re-evaluación continua del paciente que recibe **BA NP34-2016**, con especial atención al control del dolor y la incidencia relativa de las reacciones adversas asociadas con el tratamiento.

Durante la terapia crónica, especialmente para el dolor no relacionado con el cáncer, reevaluar periódicamente la necesidad de seguir utilizando analgésicos opioides.

Durante los períodos en que es necesario el cambio en la terapéutica con analgésicos, incluido el ajuste en la dosificación, 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 **BA NP34-2016** y ajustar la dosis si se considerara necesario.

Discontinuar todos aquellos medicamentos que contengan Tapentadol o tramadol previo al inicio o durante el tratamiento con **BA NP34-2016**. No exceder la dosis total de 500 mg/día de **BA NP34-2016**.

### **Inicio del tratamiento**

#### ***Pacientes que nunca recibieron analgésicos opioides (pacientes vírgenes de tratamiento)***

Iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg de Tapentadol (1 comprimido recubierto de liberación prolongada de **BA NP34-2016 50**) administrada dos veces al día (cada 12 horas).

#### ***Pacientes que no desarrollaron tolerancia a los analgésicos opioides***

Iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg de Tapentadol (1 comprimido recubierto de liberación prolongada de **BA NP34-2016 50**) administrada dos veces al día (cada 12 horas).

El inicio del tratamiento con dosis mayores en pacientes que no desarrollaron tolerancia a los analgésicos opioides puede provocar depresión respiratoria fatal.

#### ***Cambio de tratamiento de Tapentadol en formulación de liberación inmediata a BA NP34-2016***

Los pacientes pueden cambiar de una formulación de Tapentadol de liberación inmediata a otra de liberación prolongada utilizando la dosis diaria total equivalente de Tapentadol de liberación inmediata y dividirla en dos dosis iguales de Tapentadol en formulación de liberación prolongada separadas por un intervalo de 12 horas. Como ejemplo, un paciente que recibe 50 mg de Tapentadol de liberación inmediata cuatro veces al día (200 mg/día) puede ser convertido a 100 mg de Tapentadol de liberación prolongada dos veces al día (1 comprimido de **BA NP34-2016 100** cada 12 horas).

#### ***Reemplazo del tratamiento con otros analgésicos opioides por BA NP34-2016***

En pacientes que están en tratamiento con otros analgésicos opioides y requieren rotar el tratamiento por **BA NP34-2016** se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg de

Tapentadol (1 comprimido recubierto de liberación prolongada de **BA NP34-2016 50**) administrada dos veces al día (cada 12 horas).

Se recomienda por mayor seguridad administrar una dosis diaria total menor de Tapentadol y proporcionar medicación de rescate (por ejemplo, un analgésico opioide de liberación inmediata) en vez de sobreestimar los requerimientos diarios de Tapentadol por el riesgo de provocar reacciones adversas debido a una sobredosificación. Aunque las tablas de dosis equivalentes de analgésicos opioides están fácilmente disponibles, existe una variabilidad interindividual en la potencia de los analgésicos opioides y las distintas formulaciones de los mismos.

Realizar una cuidadosa observación y ajuste de la dosis según se considere necesario hasta lograr con el nuevo analgésico opioide un adecuado control del dolor.

Monitorear la presencia de signos y síntomas discontinuación así como de signos de toxicidad y sedación excesiva luego de realizar el cambio a **BA NP34-2016**.

#### ***Reemplazo del tratamiento con metadona por BA NP34-2016***

Es particularmente importante la observación del paciente al cambiar de metadona a cualquier otro analgésico opioide.

La relación entre la metadona y otros agonistas opioides puede variar ampliamente en función de la dosis de exposición previa. La metadona tiene una vida media prolongada y puede acumularse en el plasma.

#### **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 **BA NP34-2016** 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 **BA NP34-2016**.

En caso de ser necesario ajustar la dosis se hará mediante incrementos de 50 mg de Tapentadol de liberación prolongada hasta dos veces al día cada 3 días hasta lograr un adecuado control del dolor. En estudios clínicos presentes en la literatura, se demostró la eficacia de Tapentadol en formulación de liberación prolongada con respecto al placebo en un rango de dosis de 100 mg a 250 mg dos veces al día. Todavía no se han estudiado dosis diarias totales de Tapentadol de liberación prolongada superiores a 500 mg, y por consiguiente no se recomiendan.

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 “Propiedades farmacocinéticas”). No se recomienda el uso de Tapentadol en pacientes con insuficiencia renal severa debido a la acumulación del metabolito formado por glucuronidación. La relevancia clínica de elevadas concentraciones de este metabolito se desconoce (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “Propiedades farmacocinéticas”).

##### ***Insuficiencia hepática***

En pacientes con insuficiencia hepática a los que se administró Tapentadol en una forma farmacéutica de liberación inmediata, la concentración sérica alcanzada de Tapentadol fue mayor que en pacientes con función hepática normal.

El uso de **BA NP34-2016** en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child- Pugh 10-15) no es recomendado.

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) iniciar el tratamiento con 50 mg de Tapentadol de liberación prolongada (1 comprimido recubierto de liberación prolongada de **BA NP34-2016 50**) administrándola con una frecuencia no mayor a una vez cada 24 horas, y monitorear estrictamente la ocurrencia de depresión respiratoria y del SNC, particularmente durante el inicio y ajuste de la dosificación. La dosis máxima recomendada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 100 mg por día de Tapentadol de liberación prolongada (1 comprimido recubierto de liberación prolongada de **BA NP34-2016 50** cada 12 horas), debiendo monitorear estrictamente la ocurrencia de depresión respiratoria y del SNC.

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

#### ***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, hay que actuar con precaución a la hora de elegir la dosis, tal como está recomendado (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

#### ***Pacientes pediátricos***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de **BA NP34-2016** en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad. Por consiguiente, no se recomienda usar **BA NP34-2016** en esta población.

#### **Suspensión del tratamiento**

Tras la suspensión brusca del tratamiento con Tapentadol pueden producirse síntomas de discontinuación o abstinencia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”), por lo cual no debe interrumpir abruptamente la toma de **BA NP34-2016**. Cuando un paciente ya no requiera tratamiento con **BA NP34-2016**, disminuir la dosis gradualmente en un 25% a 50% cada 2 a 4 días, mientras se controla cuidadosamente la aparición de signos y síntomas de discontinuación. Si el paciente presentara signos o síntomas de abstinencia, aumentar la dosis al nivel anterior, previo a la aparición de los mismos y disminuir más lentamente, ya sea aumentando el intervalo de tiempo entre disminuciones, disminuyendo la dosis en menor grado, o ambos.

#### **Modo de administración**

Los comprimidos de **BA NP34-2016** deben tomarse enteros, sin partarlos, triturarlos ni masticarlos, para garantizar que se mantenga el mecanismo de liberación prolongada, con o sin alimentos y con una cantidad suficiente de líquido. La trituración, masticación o disolución de los comprimidos de liberación prolongada de **BA NP34-2016** puede generar una liberación no controlada de Tapentadol la cual puede generar una sobredosis.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Pacientes con hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) al Tapentadol o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con depresión respiratoria significativa.

- Pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia en un entorno no monitoreado o en ausencia de un equipo de resucitación.
- Pacientes con obstrucción intestinal diagnosticada o sospechada, incluyendo íleo paralítico.
- Pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) o que los han usado en los últimos 14 días, debido a los posibles efectos aditivos sobre los niveles de noradrenalina que pueden dar lugar a eventos adversos cardiovasculares.
- Pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o sustancias psicotrópicas activas (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas”).
- En embarazo y lactancia generalmente se encuentra contraindicado debido a la escasa evidencia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Potencial de abuso, adicción y uso indebido**

El Tapentadol puede ser objeto de abuso, adicción y uso indebido de manera similar a otros agonistas opioides legales o ilegales. Debido a que las formulaciones de liberación prolongada de Tapentadol están indicadas para la administración del principio activo (opioide) a lo largo de un período de tiempo prolongado, presentan un mayor riesgo de sobredosis o incluso muerte debido a la mayor exposición alcanzada a Tapentadol. Se debe tener en cuenta estos riesgos al prescribir o dispensar Tapentadol en formulaciones de liberación prolongada, principalmente en situaciones en las que puede haber aumento del riesgo de uso indebido, abuso o adicción. Las estrategias para reducir estos riesgos incluyen: prescribir el fármaco en la menor dosis requerida y aconsejar al paciente sobre el adecuado descarte de la medicación que no ha de utilizar.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, puede ocurrir en pacientes con apropiada prescripción de Tapentadol. La adicción puede ocurrir a la dosis recomendada y si se abusa o se realiza uso indebido del medicamento.

Se debe evaluar el riesgo de abuso, adicción a opioides o uso indebido de cada paciente individual antes de prescribir Tapentadol y monitorear rutinariamente a todos los pacientes que reciben opioides para detectar signos o conductas de uso indebido, abuso y adicción ya que estos fármacos conllevan un riesgo de adicción, incluso en condiciones de uso médico apropiado.

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 asesoramiento estricto sobre los riesgos y el uso adecuado de Tapentadol junto con un adecuado monitoreo en busca de signos o conductas indicativas de uso indebido, abuso o adicción.

Durante el tratamiento crónico con opioides puede desarrollarse también 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 siguientes síntomas: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, escalofríos, piloerección, mialgia, midriasis, irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, dolor abdominal, 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 (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN - Suspensión del tratamiento”).

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 el 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.

Aunque la depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o mortal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de Tapentadol, el riesgo es mayor durante el inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis. Se debe monitorear estrechamente la ocurrencia de depresión respiratoria especialmente durante las primeras 24-72 horas del inicio del tratamiento o después de incrementos en la dosis de Tapentadol.

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.

Se debe indicar a los pacientes que Tapentadol no debe ser utilizado por personas a quienes no les haya sido 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 (EPOC) o cardiopatía pulmonar, depresión del 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 en estos pacientes el uso de analgésicos agonistas alternativos de receptores opioides distintos de mu y utilizar Tapentadol sólo bajo supervisión médica cuidadosa a la dosis efectiva más baja. 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.

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 en la eliminación de Tapentadol en comparación con los pacientes más jóvenes y sanos. Si es posible, considerar el uso alternativo de analgésicos no opioides en estos pacientes.

Se debe monitorear en estos pacientes la presencia de signos y síntomas de depresión respiratoria, particularmente al iniciar o incrementar la dosis de Tapentadol o cuando se administre concomitantemente con otros fármacos que puedan producir depresión respiratoria.

#### **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 notificado 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 noradrenalina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), 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). 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, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo náuseas, vómitos, diarrea).

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 **BA NP34-2016**.

### **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 **BA NP34-2016** 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**

En pacientes susceptibles a los efectos endocraneanos de la retención de CO<sub>2</sub> (por ejemplo pacientes con evidencia de aumento de la presión endocraneana o tumores cerebrales) Tapentadol puede reducir el impulso respiratorio y la retención de CO<sub>2</sub> resultante puede aumentar aún más la presión endocraneana. Se debe controlar en estos pacientes la presencia de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente al inicio del tratamiento con Tapentadol.

Los opioides también pueden enmascarar la evolución clínica en un paciente con una lesión craneal. Se debe 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, incluyendo íleo paralítico. Tapentadol puede causar espasmo del esfínter de Oddi e incremento de la amilasa sérica, por lo que se recomienda controlar 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, nalbupina, y butorfanol) o agonistas parciales (por ejemplo buprenorfina) en pacientes que han recibido o están recibiendo un curso de tratamiento con analgésicos 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 **BA NP34-2016** 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 uso de maquinarias**

Tapentadol puede deteriorar las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo o manejar maquinaria. Advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria peligrosa a menos que toleren los efectos de Tapentadol y sepan cómo reaccionarán a la medicación.

## **Interacciones medicamentosas**

### ***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 **BA NP34-2016**.

### ***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.

### ***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 **BA NP34-2016** (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Riesgo de síndrome serotoninérgico”). Discontinuar el tratamiento con **BA NP34-2016** ante la sospecha de síndrome serotoninérgico.

### ***Inhibidores de la monoaminoxidasa***

Tapentadol está contraindicado en pacientes que están recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (como fenelzina, tranilcipromina, linezolid) o que los han tomado en los últimos 14 días, debido a posibles efectos aditivos en los niveles de noradrenalina 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).

### ***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 reducir el efecto analgésico de Tapentadol o precipitar síntomas de discontinuación. Evitar el uso concomitante 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 concomitante de Tapentadol con fármacos anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de retención urinaria y/o constipación severa, 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.

#### ***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 hembra 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 hembra, 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<sub>máx</sub>) 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 post-natal 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 período post-natal 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 post-natal.

#### **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 **BA NP34-2016** 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 para el niño de mantener la lactancia mientras la madre se encuentra en tratamiento con Tapentadol.

Debido a las potenciales de reacciones adversas producidas por Tapentadol en los lactantes, incluyendo sedación excesiva y depresión respiratoria, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento de la madre con Tapentadol. En caso de no poder interrumpir la lactancia, controlar en los niños expuestos a Tapentadol a través de la lactancia materna la presencia de sedación excesiva o depresión respiratoria.

Pueden producirse síntomas de discontinuación en bebés alimentados a pecho cuando se suspende la administración de Tapentadol a las madres o cuando se discontua la lactancia materna.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Pacientes pediátricos***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Tapentadol en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad. Por consiguiente, no se recomienda usar **BA NP34-2016** 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 el 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 “POSOLOGÍA / 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 severa (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 “POSOLOGÍA / 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 prolongada fueron predominantemente de intensidad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentes fueron a nivel del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central (náuseas, mareos, constipación, cefalea y somnolencia).

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 ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) 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 metabolismo y de la nutrición</b> |                               | Disminución del apetito.                                                        | Disminución de peso.                                                                                                                                             |                                                  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                     |                               | Ansiedad, depresión, trastornos del sueño, nerviosismo, inquietud.              | Desorientación, estado de confusión, agitación, alteraciones de la percepción, alteración del sueño, estado de ánimo eufórico.                                   | Dependencia al fármaco, pensamientos alterados.  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>              | Mareos, somnolencia, cefalea. | Alteraciones en la atención, temblores, contracciones musculares involuntarias. | Depresión del nivel de consciencia, deterioro de la memoria, deterioro mental, síncope, sedación, trastornos del equilibrio, disartria, hipoestesia, parestesia. | Convulsiones, presíncope, coordinación alterada. |
| <b>Trastornos oculares</b>                          |                               |                                                                                 | Alteraciones visuales.                                                                                                                                           |                                                  |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                         |                               |                                                                                 | Aumento o disminución de la frecuencia cardíaca, palpitaciones.                                                                                                  |                                                  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                        |                               | Rubor.                                                                          | Disminución de la presión arterial.                                                                                                                              |                                                  |
| Órgano o sistema                                    | Frecuencia                    |                                                                                 |                                                                                                                                                                  |                                                  |
|                                                     | Muy frecuentes                | Frecuentes                                                                      | Poco frecuentes                                                                                                                                                  | Raras                                            |
| <b>Trastornos respiratorios,</b>                    |                               | Disnea.                                                                         |                                                                                                                                                                  | Depresión respiratoria.                          |

|                                                                          |                        |                                                                                                  |                                                                                |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>torácicos y mediastínicos</b>                                         |                        |                                                                                                  |                                                                                |                                                   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     | Náuseas, constipación. | Vómitos, diarrea, dispepsia.                                                                     | Molestias abdominales                                                          | Alteración del vaciado gástrico.                  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     |                        | Prurito, hiperhidrosis, exantema.                                                                | Urticaria                                                                      |                                                   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    |                        |                                                                                                  | Dificultad para orinar, polaquiuria.                                           |                                                   |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                   |                        |                                                                                                  | Disfunción sexual.                                                             |                                                   |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                        | Astenia, cansancio, sensación de cambio en temperatura corporal, sequedad de las mucosas, edema. | Síndrome de discontinuación de fármacos, sensación de malestar, irritabilidad. | Sensación de embriaguez, sensación de relajación. |

En los pacientes que recibieron Tapentadol en formas farmacéuticas de liberación prolongada hasta alcanzar 1 año de tratamiento, se observaron pocos síntomas de discontinuación después de la suspensión brusca del tratamiento, y dichos síntomas fueron generalmente de intensidad leve.

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

**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, obstrucción parcial o total de la vía aérea, ronquido atípico 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 soporte (incluidos 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 antidotos específicos para la depresión respiratoria resultante de una sobredosis de opioides. En el caso de presentarse depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a sobredosis de Tapentadol, administrar un antagonista de los opioides. Los antagonistas de opioides no deben administrarse en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a la sobredosis de Tapentadol.

Debido a que la duración de la reversión se espera que sea menor que la duración de la acción de Tapentadol en **BA NP34-2016**, controlar cuidadosamente al paciente hasta que la respiración espontánea sea restablecida de manera fiable.

**BA NP34-2016** continuará liberando Tapentadol e incrementando la concentración sérica de Tapentadol durante 24 a 48 horas o más tiempo después de la ingestión, por lo cual se requiere una vigilancia prolongada. Si la respuesta a un antagonista opioide es subóptima o sólo de naturaleza breve, debe administrarse un antagonista adicional.

En un individuo con dependencia física a los opioides, la administración de la dosis habitual recomendada de un antagonista puede precipitar un síndrome de discontinuación agudo. La gravedad de los síntomas de abstinencia experimentado dependerá del grado de dependencia física y de la dosis del antagonista administrado. En el caso de tratar la depresión respiratoria severa en pacientes con dependencia física a los opioides, la administración del antagonista debe iniciarse con precaución, iniciando con dosis menores a las habitualmente administradas y ajustando progresivamente la dosis según sea necesario.

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**

**BA NP34-2016 50:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color blanco, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

**BA NP34-2016 100:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color amarillo, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

**BA NP34-2016 150:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color rosa, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

**BA NP34-2016 200:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color naranja, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

**BA NP34-2016 250:** Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color rosa, siendo éstas dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

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

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP34-2016 50-100-150-200-250 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

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 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.argentina.gob.ar/anmat/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.



HRYCIUK Nadina Mariana  
CUIL 27205366208



APELLA Juan Manuel  
CUIL 20223042555



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-153767161-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-153767161-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita el nuevo nombre comercial para la Especialidad Medicinal denominada BA NP 34-2016 / TAPENTADOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, TAPENTADOL (COMO TAPENTADOL CLORHIDRATO) 50,00 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg; aprobado por Certificado N°59.220.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 857/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de nombre.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BA NP 34-2016 / TAPENTADOL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, TAPENTADOL (COMO TAPENTADOL CLORHIDRATO) 50,00 mg – 100 mg – 150 mg – 200 mg – 250 mg; el nuevo nombre comercial que en lo sucesivo será: TALNIDOL RETARD 50 - TALNIDOL RETARD 100 – TALNIDOL RETARD 150 - TALNIDOL RETARD 200 - TALNIDOL RETARD 250.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.220, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-153767161-APN-DGA#ANMAT

JFS

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.01.23 10:13:11 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.23 10:13:13 -03:00



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
**AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA**

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-83447470-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2024-83447470-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., solicita el nuevo nombre comercial para la Especialidad Medicinal denominada TALNIDOL RETARD 50 - TALNIDOL RETARD 100 - TALNIDOL RETARD 150 -TALNIDOL RETARD 200 - TALNIDOL RETARD 250 / TAPENTADOL (COMO TAPENTADOL CLORHIDRATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / TAPENTADOL (COMO TAPENTADOL CLORHIDRATO 58,24 mg) 50 mg – TAPENTADOL (COMO TAPENTADOL CLORHIDRATO 116,47 mg) 100 mg - TAPENTADOL (COMO TAPENTADOL CLORHIDRATO 174,71 mg) 150 mg - TAPENTADOL (COMO TAPENTADOL CLORHIDRATO 232,95 mg) 200 mg - TAPENTADOL (COMO TAPENTADOL CLORHIDRATO 291,18 mg) 250 mg; aprobado por Certificado N° 59.220.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 857/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de nombre.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TALNIDOL RETARD 50 - TALNIDOL RETARD 100 - TALNIDOL RETARD 150 -TALNIDOL RETARD 200 - TALNIDOL RETARD 250; el nuevo nombre comercial que en lo sucesivo será: TALNIDOL XR 50 - TALNIDOL XR 100 - TALNIDOL XR 150 - TALNIDOL XR 200 - TALNIDOL XR 250.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.220, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-83447470-APN-DGA#ANMAT

CFP.

ga

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria  
Date: 2025.01.31 09:39:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2025.01.31 09:39:27 -03:00