Corporació de **Salut** del **Maresme** i la **Selva**

INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN DE TAPENTADOL
COMISIÓN FARMACIA Y TERAPÉUTICA

1. IDENTIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS Y AUTOR/ES DEL INFORME

Fármaco: Tapentadol (Palexia®)
Indicacions: Dolor crónico.
Autor: Nuria Sabaté Frias
Revisor Eva Mª Martínez Bernabe
Tipo de Informe: Original.
Conflicto de intereses: Ninguno.

2. DATOS DE SOLICITUD

Fecha de solicitud: 18/05/2012
Fecha de elaboración: 08/2012.

Solicitante: Dr xxx. Jefe de Servicio de xxx.
Dr xxxr. Médico Adjunto Servicio de xxx.

Servicio: Anestesia y Geriatría

Indicación solicitada:
Control del dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

Medicamento equivalente disponible actualmente:
Morfina y fentanilo

Motivo de la solicitud:
Menor incidencia de efectos adversos
Facilita la adherencia/cumplimiento terapéutico

Servicios del Hospital que podrían utilizar el nuevo fármaco:
Hospitalario/Prescripción externa.

Posicionamiento del fármaco en terapéutica, en caso de incluirse en GFT.
Reemplazaría parcialmente el tratamiento actual

Prevalencia de las patologías actualmente susceptibles de ser tratadas con el fármaco
Incidencia (nº pacientes nuevos/año):
30-40% de los pacientes con dolor crónico moderado-severo mixto en patología crónica osteoarticular

3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Nombre comercial	Palexia®
Nombre genérico	Tapentadol
Grupo farmacoterapéutico/ Codigo ATC	Otros opioides, código ATC: N02AX
Laboratorio	Grünenthal Pharma
Presentación	Palexia® retard 50 mg Palexia® retard 100 mg Palexia® retard 150 mg Palexia® retard 200 mg Palexia® retard 250 mg
Vía administración	Via oral
Condiciones de dispensación	Receta médica estupefacientes

Presentaciones y precio	Unidades x envase	Coste Unitario PVL + IVA	Coste unitario PVP + IVA
Palexia® retard 50 mg	60	0,48 €	0,73€
Palexia® retard 100 mg	60	0,98 €	1,47€
Palexia® retard 150 mg	60	1,47 €	2,20€
Palexia® retard 200 mg	60	1,76 €	2,55€

Palexia® retard 250 mg	60	2,02 €	2,82€

4. ÁREA FARMACOLÓGICA

4.1 Indicaciones terapéuticas.

- **AEMPS:** Control del dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.
- **FDA:** Tratamiento del dolor crónico de moderado a severo en adultos cuando se necesita un opiode a pauta fija por un largo periodo de tiempo.

4.2 Mecanismo de acción

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

Tapentadol ha demostrado eficacia en modelos preclínicos de dolor nociceptivo, neuropático, visceral e inflamatorio. Para el tratamiento del dolor oncológico, los datos disponibles son limitados. Por tanto, por el momento, no hay suficiente información para hacer recomendaciones al respecto.

4.3 Posología.

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

Inicio del tratamiento
Pacientes que actualmente NO están tomando analgésicos opioides: 50 mg/12h

Pacientes que actualmente están tomando analgésicos opioides: al cambiar de opioides a tapentadol retard y elegir la dosis de inicio, se deberá tener en cuenta la naturaleza del medicamento anterior, el modo de administración y la dosis media diaria.

El ratio de dosis equianalgésicas de tapentadol a morfina es de 2,5:1 y a oxicodona de 5:1. La taba siguiente muestra la equivalencia de dosis con varios opioides[3]

Fármaco	**Dosis equipotentes**			
Morfina oral	40 mg/d	80 mg/d	120 mg/d	160 mg/d
Oxicodona oral	20 mg/d	40 mg/d	60 mg/d	80 mg/d
Tramadol oral	200 mg/d	400 mg/d	---	---
Hidromorfina oral	4 mg/d	8 mg/d	---	16 mg/d
Fentanilo transdérmico	12 µg/h	25 µg/h	50 µg/h	75 µg/h
Tapentadol oral	100 mg/d	200 mg/d	300 mg/d	400 mg/d

Ajuste y mantenimiento
La dosis debe ajustarse individualmente hasta un nivel que proporcione la analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. La experiencia obtenida en los ensayos clínicos demostró que una pauta de ajustes en incrementos de 50 mg de tapentadol cada tres días era adecuada para alcanzar un control del dolor apropiado en la mayoría de los pacientes.

No se han estudiado dosis de tapentadol superiores a 500 mg diarios, por lo tanto no se recomiendan.

Suspensión del tratamiento
La suspensión brusca del tratamiento puede desencadenar síndrome de abstinencia., por tanto, se debe reducir la dosis gradualmente

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

- Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min): no se recomienda su uso por no haberse estudiado en este grupo de población.
- Insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min): no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática:

- Insuficiencia hepática leve: no es necesario ajustar la dosis
- Insuficiencia hepática moderada: se recomienda precaución y usar la menor dosis posible
- Insuficiencia hepática grave: no estudiado, por tanto no se recomienda su uso.

Ancianos:
No es necesario ajustar la dosis

Población pediátrica
No recomendado en <18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Embarazo
Existen muy pocos datos sobre el uso de tapentadol en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse si los posibles efectos beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto

Lactancia
No existe información sobre la excreción de tapentadol en la leche materna.

4.4 Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse enteros, sin masticarlos ni partirlos, para garantizar que se mantiene el mecanismo de liberación prolongada.

Puede tomarse son o sin alimentos.

4.5 Farmacocinética

Absorción
La biodisponibilidad absoluta después de la administración de una dosis única (en ayunas) de tapentadol retard es del 32%, ya que su metabolismo de primer paso es considerable. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se alcanzan entre 3 y 6 horas después de su administración

Distribución
Unión a proteínas plasmáticas: 20% (baja). Vd= 540±98 L.

Metabolismo y eliminación
Excreción fundamentalmente hepática (97%). La principal vía metabólica del tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico, que da lugar a glucurónidos. Después de la administración oral, aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por la orina en forma de conjugados (55% como glucurónido y 15% como sulfato de tapentadol). El 3% del principio activo se excreta inalterado por orina. Un porcentaje bajo del fármaco (13%) se metaboliza por las enzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Ninguno de los metabolitos tiene actividad analgésica.

La semivida terminal es de 4 horas.

Características comparadas con otros medicamentos similares.				
Nombre	**TAPENTADOL Palexia®**	**MORFINA MST Continus®, Sevredol®**	**OXICODONA Oxycontin®, Oxynorm®**	**TRAMADOL**
Presentación	Comp retard 50 mg Comp retard 100 mg Comp retard 150 mg Comp retard 200 mg Comp retard 250 mg	Comp retard 5 mg Comp retard 10 mg Comp retard 15 mg Comp retard 30 mg Comp retard 60 mg Comp retard 100 mg Comp retard 200 mg Comp 10 mg Comp 20 mg Solución oral 2 mg/mL Amp 10 mg/1 mL Amp 40 mg/2 mL	Comp retard 5 mg Comp retard 10 mg Comp retard 20 mg Comp retard 40 mg Comp retard 80 mg Caps 5 mg Caps 10 mg Caps 20 mg Solución oral 10 mg/mL Amp 20 mg/2 mL	Comp retard 50 mg Comp retard 100 mg Comp retard 150 mg Comp retard 200 mg Caps 50 mg Amp 100 mg Gotas orales 100 mg/mL
Vía administración	Oral (retard)	Oral (retard y liberación rápida) Subcutánea Intravenosa	Oral (retard y liberación rápida) Subcutánea Intravenosa	Oral (retard y liberación rápida) Subcutánea Intravenosa

Mecanismo de acción	Agonista μ Inhibidor recaptación noradrenalina	Agonista μ	Agonista μ	Agonista μ Inhibidor recaptación noradrenalina y serotonina
Semivida	4h	2-3h	3,5-4h	6,3h
Metabolismo	Glucuronidación	Glucuronidación	CYP2D6 Glucuronidación	CYP2D6 CYP3A4
Incluido en GFT CSMS	NO	SI	NO	SI

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA:

La eficacia de tapentadol se ha evaluó en tres ensayos clínicos (uno de ellos no publicado) frente a placebo y con grupo control activo (oxicodona retard), en pacientes con osteoartritis de rodilla y lumbalgia.

Con los datos de estos tres ensayos pivotales se realizó un metaanálisis con el objetivo de demostrar la no-inferioridad de tapentadol frente a oxicodona

5. 1.a) Ensayos clínicos.

Afilalo M et al. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):489-505

Diseño: Ensayo fase III, randomizado, doble-ciego, multicéntrico, de brazos paralelos y controlado con placebo y comparador activo

-Nº de pacientes: Fueron randomizados 1030 pacientes, de ellos 6 no recibieron medicación, dejando en 1023 la población por ITT

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: el estudio tuvo 5 fases:

Screeening

Lavado: 3-7 días en los que los pacientes debían discontinuar todos los analgésicos

Titulación (3 semanas)

- Grupo tapendadol: dosis inicial de 50 mg/12h. A los tres días se aumentaba a 100 mg/12h (dosis mínima). A intervalos de 3 días, si el paciente tenía dolor, se podía subir la dosis en incrementos de 50 mg, sin superar la dosis máxima de 250 mg/12h
- Grupo oxicodona: dosis inicial de 10 mg/12h. A los tres días se aumentaba a 20 mg/12h (dosis mínima). A intervalos de 3 días, si el paciente tenía dolor, se podía subir la dosis en incrementos de 10 mg, sin superar la dosis máxima de 50 mg/12h
- Grupo placebo: cada 12 horas

Mantenimiento (12 semanas)

Seguimiento: 14 días después de la última toma de medicación

Durante las fases de titulación y mantenimiento no se permitió el uso de analgésicos de rescate, excepto paracetamol (≤1000 mg/día durante un máximo de tres días).

-Criterios de inclusión: Pacientes de más de 40 años con diagnóstico de osteoartritis de rodilla con capacidad funcional clase I-III según los criterios del American College of Reumathology, que requirieran el uso de analgésicos (no opioides o opioides a dosis equianalgésicas ≤ 160 mg de morfina oral) durante más de tres meses. Los pacientes debían estar insatisfechos con su tratamiento analgésico y debían tener una intensidad de dolor superior a 5 en la Escala Visual Analógica (EVA) durante los tres días previos a la randomización.

-Criterios de exclusión: presencia de enfermedad psiquiátrica, necesidad de practicar procedimientos dolorosos (p.ej cirugía) durante la duración del estudio, historial de abuso de sustancias, epilepsia, convulsiones, AVC, presencia de tumores (los 2 años anteriores), infección por VIH, hepatitis por virus B o C, hipertensión no controlada (TAS>160 mmHg, insuficiencia renal severa (ClCr<60 mL/min), insuficiencia hepática moderada o severa (AST o ALT >3 veces el límite superior de normalidad) y hipersensibilidad a alguno de los medicamentos de estudio o a sus excipientes. Se prohibió el uso de cortocosteroides, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos y inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina desde los 14 días previos al screening y hasta la finalización del estudio. Otros medicamentos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sí que se permitieron en pacientes con diagnóstico de trastorno psiquiátrico, siempre que se mantuvieran a una dosis estable al menos los 3 meses antes de la randomización

-**Tipo de análisis:** por ITT

Resultados

Variable evaluada	TAPENTADOL 100-250 mg/12h (n=344)	OXICODONA 20-50 mg/12h (n=342)	PLACEBO (n=337)	P (tapendadol vs placebo)
Variable principal:				
- Reducción de la intensidad del dolor respecto al basal en la semana 12 frente a placebo	-0.7 (-1.04,-0.33)	-0.3 (-0.68,0.02)		<0,001
- Reducción de la intensidad del dolor respecto al basal en el conjunto del periodo de mantenimiento frente a placebo	-0.7 (-1,-0.33)	-0.3 (-0.67,0)		<0,001
Variables secundarias:				
- % pacientes con una reducción en la intensidad del dolor ≥30% en la semana 12	43%	24,9%	35,9%	0,058
- % pacientes con una reducción en la intensidad del dolor ≥50% en la semana 12	32%	17,3%	24,3%	0,027

Destaca la alta tasa de abandonos (65,5% en el grupo oxicodona, 47,1% en el grupo tapentadol y 39,7% en el grupo placebo). Más de la mitad de los abandonos en el grupo oxicodona se debieron a efectos secundarios y los pacientes se contabilizaron como no respondedores, por ese motivo el porcentaje de respuesta en este grupo es inferior al de placebo.

Buynak R et al*. Expert Opin Pharmacother 2010;11(11):1787-1804*

Diseño: Ensayo fase III, randomizado, doble-ciego, multicéntrico, de brazos paralelos y controlado con placebo y comparador activo

-Nº de pacientes: Fueron randomizados 981 pacientes, de ellos 23 no recibieron medicación, dejando en 958 la población por ITT

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: el estudio tuvo 5 fases:

Screeening

Lavado: 3-7 días en los que los pacientes debían discontinuar todos los analgésicos

Titulación (3 semanas)

- Grupo tapendadol: dosis inicial de 50 mg/12h. A los tres días se aumentaba a 100 mg/12h (dosis mínima). A intervalos de 3 días, si el paciente tenía dolor, se podía subir la dosis en incrementos de 50 mg, sin superar la dosis máxima de 250 mg/12h
- Grupo oxicodona: dosis inicial de 10 mg/12h. A los tres días se aumentaba a 20 mg/12h (dosis mínima). A intervalos de 3 días, si el paciente tenía dolor, se podía subir la dosis en incrementos de 10 mg, sin superar la dosis máxima de 50 mg/12h
- Grupo placebo: cada 12 horas

Mantenimiento (12 semanas)

Seguimiento: 4 días después de la última toma de medicación

Durante las fases de titulación y mantenimiento no se permitió el uso de analgésicos de rescate, excepto paracetamol (≤1000 mg/día durante un máximo de tres días).

-Criterios de inclusión: Pacientes de más de 18 años con diagnóstico de lumbalgia y que requirieran el uso de analgésicos (no opioides o opioides a dosis equianalgésicas ≤ 160 mg de morfina oral) durante más de tres meses. Los pacientes debían estar insatisfechos con su tratamiento analgésico y debían tener una intensidad de dolor superior a 5 en la Escala Visual Analógica (EVA) durante los tres días previos a la randomización.

-Criterios de exclusión: presencia de enfermedad psiquiátrica, necesidad de practicar procedimientos dolorosos (p.ej cirugía) durante la duración del estudio, historial de abuso de sustancias, epilepsia, convulsiones, AVC, presencia de tumores (los 2 años anteriores), infección por VIH, hepatitis por virus B o C, hipertensión no controlada (TAS>160 mmHg, insuficiencia renal severa (ClCr<60 mL/min), insuficiencia hepática moderada o severa (AST o ALT >3 veces el límite superior de normalidad) y hipersensibilidad a alguno de los medicamentos de estudio o a sus excipientes. Se prohibió el uso de corticosteroides, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, IMAO, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos y inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina desde los 14 días previos al screening y hasta la finalización del estudio. Otros medicamentos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sí que se permitieron en pacientes con diagnóstico de trastorno psiquiátrico, siempre que se mantuvieran a una dosis estable al menos los 3 meses antes de la randomización

-**Tipo de análisis:** por ITT

Resultados

Variable evaluada	TAPENTADOL 100-250 mg/12h (n=315)	OXICODONA 20-50 mg/12h (n=326)	PLACEBO (n=317)	P (tapendadol vs placebo)
Variable principal:				
- Reducción de la intensidad del dolor respecto al basal en la semana 12 frente a placebo	-0.8 (-1.22,-0.47)	-0.9 (-1.24,0.49)		<0,001
- Reducción de la intensidad del dolor respecto al basal en el conjunto del periodo de mantenimiento frente a placebo	-0.7 (-1.06,-0.35)	-0.8 (-1.16,0.46)		<0,001
Variables secundarias:				
- % pacientes con una reducción en la intensidad del dolor ≥30% en la semana 12	39,7%	30,4%	27,1%	<0,001
- % pacientes con una reducción en la intensidad del dolor ≥50% en la semana 12	27%	23,3%	18,9%	0,016

Igual que en el estudio anterior, hay que remarcar la alta tasa de abandonos (59,8% en el grupo oxicodona, 48,2% en el grupo tapentadol y 52,6% en el grupo placebo). Los abandonos en el grupo que recibió oxicodona se debieron en su mayoría a la aparición de efectos adversos y los pacientes se contabilizaron como no respondedores

Lange B et al*. Adv Ther 2010;27(6):381-399*

Diseño: meta-análisis de los 3 ensayos pivotales fase III. El objetivo principal fue demostrar una tolerabilidad gastrointestinal de tapentadol superior a oxicodona (manifestada como una menor incidencia de estreñimiento). Como objetivo secundario se estudió la no inferioridad en eficacia de tapentadol frente a oxicodona. Como hipótesis de no inferioridad se definió un mantenimiento del 50% del efecto de oxicodona, asumiendo que oxicodona es superior a placebo.
-Nº de pacientes: se randomizaron 2974 pacientes que fueron evaluables para las variables de seguridad. La eficacia se evaluó en la población por ITT formada por 2968 pacientes
-**Tipo de análisis:** por ITT

Resultados

Variable evaluada	TAPENTADOL 100-250 mg/12h (n=978)	OXICODONA 20-50 mg/12h (n=999)	P (no inferioridad) (tapendadol vs oxicodona)
Variable de eficacia			
- Reducción de la intensidad del dolor respecto al basal en la semana 12	-0.6 (-0.8,-0.39)	-0.3 (-0.53,-012)	<0,001
- Reducción de la intensidad del dolor respecto al basal en el conjunto del periodo de mantenimiento	-0.5 (-0.73,-0.34)	-0.3 (-0.52,-0.14)	<0,001

Tapentadol presentó menos efectos adversos, sobretodo gastrointestinales, comparado con oxicodona (ver apartado seguridad). En cuanto a la eficacia, demostró ser no-inferior a oxicodona

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Validez interna.
Los estudios pivotales son randomizados y doble-ciego pero, aunque usan oxicodona como comparador activo, sólo están diseñados para demostrar la superioridad de tapetadol frente a placebo.

Los criterios de inclusión son muy estrictos. Aunque la selección de pacientes es adecuada (dolor EVA≥5 durante 3 meses), se excluyen pacientes que tomen neurolépticos, antiparkinsonianos, anticonvulsivantes, corticosteroides y antidepresivos tricíclicos. Estos medicamentos son comunes en pacientes con dolor crónico.

Como se ha comentado anteriormente, hay una alta tasa de abandonos en todos los estudios (40-65% según el grupo), lo que resta robustez a los resultados de los mismos.

Validez externa y aplicabilidad de los ensayos pivotales a la práctica del hospital
Actualmente los opioides incluídos en la guía farmacoterapéutica de la CSMS son morfina y fentanilo. No existen estudios que comparen tapentadol con ninguno de estos dos fármacos.

La duración del estudio es corta, teniendo en cuenta que la definición de dolor crónico es “aquel que persiste después del tiempo normal de curación”, que se considera como el dolor que dura tres meses o más.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

Guías de Práctica Clínica

American Society of the Interventional Pain Physicians (2008)
Basándose en la revisión de múltiples revisiones sistemáticas, emite una recomendación 2A (recomendación débil/evidencia de alta calidad) para usar opioides en dolor crónico no-oncológico.

La evidencia para fentanilo transdérmico es II-2 y para oxicodona es II-3. Los menos recomendados son hidrocodona y metadona, con nivel de evidencia III. No se hace referencia a tapentadol.

Revisión Cochrane 2010 (Tratamiento con opiáceos a largo plazo para el dolor crónico no relacionado con el cáncer)
Muchos pacientes interrumpen el tratamiento con opiáceos a largo plazo (especialmente los opiáceos orales) debido a eventos adversos o al alivio insuficiente del dolor; sin embargo, pruebas débiles indican que los pacientes que pueden continuar con opiáceos a largo plazo presentan un alivio del dolor clínicamente significativo. No es posible concluir si mejora la calidad de vida. Hubo muchos eventos adversos leves (como náuseas y cefalea), pero los eventos adversos graves fueron poco frecuentes, incluida la adicción iatrogénica a los opiáceos.

Revisión Cochrane 2008 (Opiáceos para el dolor neuropático)
Los estudios a corto plazo aportan pruebas contradictorias con respecto a la eficacia de los opiáceos para reducir la intensidad del dolor neuropático, mientras que los estudios a medio plazo demuestran una eficacia significativa de los opiáceos sobre el placebo, la cual probablemente sea clínicamente importante.

Los eventos adversos informados de los opiáceos son frecuentes, pero no potencialmente mortales. Se necesitan ensayos controlados aleatorios adicionales para establecer la eficacia a largo plazo, la seguridad (incluido el potencial de adicción) y los efectos sobre la calidad de vida.

Revisión Cochrane 2008 (Opiáceos para el dolor lumbar crónico)
A pesar de la preocupación por el uso de los opiáceos a largo plazo para el tratamiento del dolor lumbar crónico, existen pocos ensayos de alta calidad para evaluar su eficacia. Los ensayos en esta revisión, aunque alcanzan puntuaciones de una alta validez interna, se caracterizaron por no ser generalizables, por la descripción inadecuada de las poblaciones de estudio, por las deficiencias en el análisis por intención de tratar y por limitaciones de la interpretación de la mejoría funcional.

Basado en estos resultados permanecen dudosos los beneficios del uso de opiáceos para el tratamiento a largo plazo del dolor lumbar crónico en la práctica clínica. Por consiguiente, es necesario realizar estudios adicionales de alta calidad que reflejen más estrechamente la práctica clínica para evaluar la utilidad y los riesgos potenciales de los opiáceos en las personas con dolor lumbar crónico.

Evaluaciones previas por organismos independientes.

Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi
La ausencia de estudios comparativos directos con otros opiodes de referencia y la limitada validez interna y externa de los resultados de los estudios no permite extraer información suficiente ni concluyente sobre el grado de aportación terapéutica en términos de eficacia y seguridad de tapentadol en el tratamiento del dolor crónico intenso

UKMi London New Drugs Group
Tapentadol es un nuevo opioide que ha demostrado eficacia en el manejo del dolor crónico en adultos. Aunque la indicación no limita su uso a las patologías estudiadas, en Reino Unido no se recomiendan los opioides potentes para tratar la osteoartritis, el dolor de espalda o el dolor neuropático Sus efectos secundarios son similares a otros opioides incluyendo el potencial de abuso. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue inferior a la observada con oxicodona. Faltan datos a largo plazo y no existen estudios comparativos con otros opioides a excepción de oxicodona.

Scottish Medicines Consortium NHS Scotland
Uso restringido a pacientes en los que la morfina retard no proporciona un adecuado control del dolor o no se toleran sus efectos adversos

All Wales Medicines Strategy Group
Tapentadol retard se recomienda como uso restringido a pacientes con dolor crónico severo en los que la morfina retard no proporciona un control adecuado del dolor o no se tolera. La prescripción inicial la debe hacer un especialista

Agencia Canadiense CADTH
La agencia canadiense recomienda no incluir tapentadol. Esta decisión se basa en que la alta tasa de abandonos observada en los ensayos clínicos (la mayoría ocurrida en la fase de titulación) podría invalidar los resultados de los mismos.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Reacciones adversas: Ensayos clínicos

En todos los ensayos clínicos destaca un alto porcentaje de incidencia de efectos adversos en todos los grupos de tratamiento: tapentadol (70,9-85,7%), oxicodona (84,8-90,6%) y placebo (51,8-61,1%). Todo ello se traduce a su vez en un alto porcentaje de abandonos por efectos adversos que, en los estudios que incluyen grupo control activo de oxicodona, fue mayor en el grupo de pacientes tratados con oxicodona (31,7-42,7%) comparado con tapentadol (16,7-19,2%)

Los efectos adversos de tapentadol están relacionados con su actividad opioide. Los más frecuentes clasificados por órganos o sistemas fueron:

- Sistema nervioso: mareos, somnolencia y cefalea (>10%), temblores y alteraciones en la atención (1-10%), depresión del nivel de consciencia, deterioro de la memoria, síncope, sedación y disartria (<1%).
- Tracto gastrointestinal: náuseas y estreñimiento (>10%), vómitos, diarrea y dispepsia (1-10%).
- Piel y tejido subcutáneo: prurito, hiperhidrosis y exantema (1-10%) y urticaria (<1%)

La siguiente figura muestra la incidencia comparada de efectos adversos entre tapentadol, oxicodona y placebo obtenida del meta-análisis de los tres ensayos pivotales. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue significativamente inferior en el grupo de tapentadol comparado con el grupo de oxicodona. El resto de efectos secundarios (neurológicos y cutáneos) también fueron inferiores para tapentadol.

Table 4. Treatment-emergent adverse events, *n* (%), reported by at least 5% of patients in any treatment group (safety population)*.

SOC or preferred term for TEAE	Placebo (*n*=993)	Tapentadol prolonged release (*n*=980)	Oxycodone controlled release (*n*=1001)
Gastrointestinal disorders	264 (26.6)	420 (42.9)	657 (65.6)
Nausea	73 (7.4)	203 (20.7)	362 (36.2)
Constipation	69 (6.9)	166 (16.9)	330 (33.0)
Vomiting	29 (2.9)	80 (8.2)	210 (21.0)
Dry mouth	22 (2.2)	67 (6.8)	40 (4.0)
Diarrhea	58 (5.8)	51 (5.2)	51 (5.1)
Nervous system disorders	223 (22.5)	394 (40.2)	463 (46.3)
Dizziness	63 (6.3)	169 (17.2)	210 (21.0)
Headache	131 (13.2)	146 (14.9)	132 (13.2)
Somnolence	35 (3.5)	114 (11.6)	168 (16.8)
General disorders and administration-site conditions	105 (10.6)	174 (17.8)	198 (19.8)
Fatigue	39 (3.9)	83 (8.5)	92 (9.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	50 (5.0)	132 (13.5)	237 (23.7)
Hyperhidrosis	9 (0.9)	52 (5.3)	60 (6.0)
Pruritus	16 (1.6)	51 (5.2)	134 (13.4)

*Incidence is based on the number of patients experiencing ≥1 TEAE, not the number of events.
SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Así mismo, se realizó un estudio a largo plazo (Wild JE et al, 2010) para comparar la tolerabilidad de tapentadol frente a oxicodona. Los resultados que se obtuvieron fueron similares, siendo los efectos adversos gastrointestinales más frecuentes en el grupo que recibió oxicodona. Por el contrario, el grupo que recibió tapentadol experimentó más efectos adversos neurológicos.

Table 2. TEAEs Reported by at Least 5% of Patients in Either Treatment Group (Safety Population)*

SOC or Preferred Term, *n* (%)	Tapentadol ER (*n* = 894)	Oxycodone CR (*n* = 223)
Gastrointestinal disorders	465 (52.0)	143 (64.1)
Constipation	202 (22.6)	86 (38.6)
Nausea	162 (18.1)	74 (33.2)
Vomiting	63 (7.0)	30 (13.5)
Dry mouth	81 (9.1)	10 (4.5)
Diarrhea	71 (7.9)	12 (5.4)
Nervous system disorders	406 (45.4)	89 (39.9)
Dizziness	132 (14.8)	43 (19.3)
Somnolence	133 (14.9)	25 (11.2)
Headache	119 (13.3)	17 (7.6)
Infections and infestations	261 (29.2)	51 (22.9)
Sinusitis	33 (3.7)	13 (5.8)
Nasopharyngitis	49 (5.5)	6 (2.7)
Psychiatric Disorders	192 (21.5)	30 (13.5)
Insomnia	60 (6.7)	9 (4.0)
General disorders and administration site conditions	184 (20.6)	43 (19.3)
Fatigue	87 (9.7)	23 (10.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	151 (16.9)	48 (21.5)
Pruritus	48 (5.4)	23 (10.3)

* Incidence is based on the number of patients experiencing ≥1 TEAE, not the number of events.
CR, controlled release; ER, extended release; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.

6.2. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No confundir con tramadol por la similitud del nombre y mecanismo de acción similar.

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Situaciones en que están contraindicados los agonistas de los receptores opioides μ: depresión respiratoria importante y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia.
- Pacientes con íleo paralítico
- Pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o psicotropos

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Potencial de abuso y adicción/síndrome de dependencia

Tapentadol tiene potencial de abuso y adicción. Hay que tenerlo en cuenta cuando se prescriba en situaciones en las que exista riesgo mayor de uso incorrecto, abuso, adicción o uso ilícito.

Depresión respiratoria

En dosis altas o en pacientes sensibles, tapentadol puede producir depresión respiratoria. Debe administrarse con precaución en estos pacientes usando la dosis mínima eficaz y bajo supervisión médica.

Pacientes con traumatismo craneal y presión intracraneal elevada

Tapentadol no debe usarse en pacientes sensibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono, como aquellos que tienen presión intracraneal elevada, alteración de la consciencia o coma.

Convulsiones

Los pacientes con antecedentes de convulsiones se excluyeron de los ensayos clínicos. No obstante, al igual que ocurre con otros analgésicos con actividad agonista de los receptores opioides μ, tapentadol debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o de trastornos que incrementan el riesgo de convulsiones.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

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

Intolerancia a la lactosa
Tapentado contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

6.4 Interacciones

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

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

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

Inductores/inhibidores potentes del citocromo P450
Tapentadol se metaboliza mayoritariamente por glucuronidación, por lo que no se esperan interacciones con inductores/inhibidores del citocromo P450. No obstante, se recomienda precaución cuando se administre junto con inductores o inhibidores potentes, como rifampicina, fenobarbital o Hierba de San Juan, ya que podría llevar a disminución de la eficacia o a riesgo de efectos adversos respectivamente.

7. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Coste para el hospital (PVL+IVA)

Coste comparado con otros medicamentos similares			
Nombre	**TAPENTADOL RETARD**	**OXICODONA RETARD**	**MORFINA RETARD**
Dosis mínima	100 mg/12h	20 mg/12h	40 mg/12h
Dosis máxima	250 mg/12h	50 mg/12h	100 mg/12h
Coste mensual	58,8-121,2€	40,2-102€	21,6-41,4€
Coste anual	715,4-1474,6€	489,1-1241€	262,8-503,7€
Coste incremental anual	**452,6-970,9€**	**226,3-737,3€**	**Referencia**

Coste para Atención Primaria (PVP+IVA)

Coste comparado con otros medicamentos similares			
Nombre	**TAPENTADOL RETARD**	**OXICODONA RETARD**	**MORFINA RETARD**
Dosis mínima	100 mg/12h	20 mg/12h	40 mg/12h
Dosis máxima	250 mg/12h	50 mg/12h	100 mg/12h
Coste mensual	88,2-169,2€	65,4-164,4€	37,8-37,8€
Coste anual	1073-2058,6€	795,7-2000,2€	459,9-897,9€
Coste incremental anual	**613,1-1160,7€**	**335,8-1102,3€**	**Referencia**

8. CONCLUSIONES

EFICACIA
Tapentadol es un nuevo opioide indicado para el tratamiento del dolor intenso en adultos que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

Su eficacia se ha estudiado en tres ensayos clínicos frente a placebo, en el tratamiento del dolor crónico por osteoartritis de rodilla y lumbalgia. Los estudios incluyeron oxicodona retard como brazo activo, pero sin poder

estadístico para comparar eficacia. No obstante, en el análisis de datos agrupados de estos estudios se demostró la no-inferioridad de tapentadol frente a oxicodona.

No se ha comparado con otros opioides mayores como fentanilo transdérmico o morfina retard.

SEGURIDAD
Los efectos secundarios de tapentadol se derivan de su actividad agonista del receptor μ y se focalizan sobretodo en el sistema nervioso central (somnolencia, mareos y cefalea) y el tracto gastrointestinal (estreñimiento, náuseas y vómitos).

En los estudios de registro y en el estudio a largo plazo, tapentadol demostró menor incidencia de toxicidad gastrointestinal (sobretodo estreñimiento) comparado con oxicodona.

COSTE
El coste de tapentadol es superior al de otros opioides orales con formulación retard (morfina y oxicodona).

CONVENIENCIA
No se dispone de ninguna especialidad de tapentadol de liberación rápida, lo que dificulta la titulación de dosis y el manejo del dolor irruptivo

Resolución CFIT 20-09-2012

Código C: No se incluye en guía por insuficiente evidencia de mayor eficacia/seguridad que la terapéutica actualmente disponible.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Palexia® retard. Laboratorio Grünenthal Pharma, S.A. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=73244&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf
2. Decentraliced Procedure. Public Assessment Report. Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolongued-release tablets. Disponible en: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5_de20200408palexia.pdf
3. Torres Morera LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(5):283-290
4. Casals L et al. Tapentadol retard: nou fàrmac opioide per al tractament del dolor crònic. *Circ Farm* 2012;70(2):79-83
5. Afilalo M et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):489-505
6. Buynak R et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release fot he management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active controlles phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(11):1787-1804
7. Lange B et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010;27(6):381-399
8. Wild JE et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10(5):417-427
9. Trescot AM et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians. Pain Physician 2008:11(Supl 2):S5-62
10. Meredith Noble, Jonathan R Treadwell, Stephen J Tregear, Vivian H Coates, Philip J Wiffen, Clarisse Akafomo, Karen M Schoelles. Tratamiento con opiáceos a largo plazo para el dolor crónico no relacionado con el cáncer (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2010 Issue 1 Art no. CD006605. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
11. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opiáceos para el dolor lumbar crónico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opiáceos para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
13. Tapentadol (Palexia) for moderate to severe acute pain. DTB 2012;50(3):30-33
14. Scottish Medicines Consortium. Tapentadol 50, 100, 150, 200 and 250 mg prolonged-release tablets (Palexia® SR). Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tapentadol_Palexia_SR_RESUBMISISON_FINAL_MAY_2011_for_website.pdf
15. UK Medicines Information. New Medicines Profile. NHS. Tapentadol prolonged-release. Disponible en:

http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Tapentadol-prolonged-release-Palexia-SR/
16. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. Tapentadol. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nucynta_September-30-2011.pdf.
17. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recomendation. Tapentadol prolonged release (Palexia® SR). Diponible en: http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Tapentadol%20prolonged%20release%20%28Palexia%20SR%29%20FAR.pdf
18. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Informe de evaluación: Tapentadol. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/tapentadol_informe.pdf