



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	TAPENTADOL
Nombre comercial y presentaciones	▲ PALEXIA® retard (Grünenthal Pharma S.A.) 50 mg, 60 comprimidos liberación prolongada (44,02 €) 100 mg, 60 comprimidos liberación prolongada (88,05 €) 150 mg, 60 comprimidos liberación prolongada (132,07 €) 200 mg, 60 comprimidos liberación prolongada (153,33 €) 250 mg, 60 comprimidos liberación prolongada (169,17 €)
Excipiente de declaración obligatoria	Lactosa
Condiciones de dispensación	Con receta médica de estupefacientes
Procedimiento de autorización	Procedimiento de reconocimiento mutuo
Fecha de comercialización	Junio 2011
Fecha de evaluación	Diciembre 2011
Grupo terapéutico	N02AX: Otros opioides

INDICACIONES¹

Tapentadol, en formulación de liberación prolongada, está indicado para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipersensibilidad al tapentadol o a alguno de los excipientes. Contiene lactosa por lo que no deben tomar el medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malaabsorción de glucosa o galactosa
- Situaciones en las que están contraindicados los principios activos con actividad agonista en los receptores opioides μ ; es decir, en los pacientes con depresión respiratoria importante (en ámbitos no controlados o en los que no existen equipos de reanimación) y en los pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia
- En pacientes que tienen o se sospecha que tienen íleo paralítico
- En pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o principios activos psicotrópicos.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Tapentadol es un analgésico opioide potente con propiedades agonistas del receptor opioide μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de noradrenalina.

FARMACOCINÉTICA¹

Tras la administración de una dosis única de los comprimidos de liberación prolongada, la biodisponibilidad es del 32%, debido a que su metabolismo de primer paso es considerable, alcanzándose la concentración plasmática máxima entre las 3 y las 6 horas. Tapentadol se distribuye ampliamente por el organismo, siendo bajo su nivel de unión a proteínas (20%).

Aproximadamente el 97% del fármaco original se metaboliza siendo la principal vía de metabolización la conjugación (70%) y otra pequeña fracción (15%) se metaboliza por el citocromo P450 a través de las isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Ninguno de los metabolitos tiene actividad analgésica.

Tapentadol y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente (99%) por vía renal, con una semivida de eliminación de 4 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La posología debe personalizarse en función de la intensidad del dolor del paciente, el tratamiento previo recibido y la capacidad para realizar el seguimiento del paciente.

Vía oral. Debe tomarse un comprimido dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas, hasta una dosis diaria máxima de 500 mg.

Los comprimidos deben tomarse enteros, sin partarlos ni masticarlos, con una cantidad de líquido suficiente y pueden tomarse con o sin alimentos.

Inicio del tratamiento

En pacientes que no están tomando analgésicos opioides, el tratamiento debe iniciarse con dosis únicas de 50 mg dos veces al día.

En pacientes que estaban en tratamiento previo con opioides debe tenerse en cuenta la naturaleza del tratamiento anterior, el modo de administración y la dosis media diaria, y pueden requerir dosis iniciales más elevadas¹. La equivalencia de dosis tapentadol:morfina es de 2,5:1 y tapentadol:oxicodona es 5:1⁽²⁾.

Ajuste del tratamiento

Tras el inicio, la dosis debe ajustarse en incrementos de 50 mg dos veces al día cada tres días hasta lograr un control del dolor apropiado.

Suspensión del tratamiento

Se aconseja disminuir la dosis gradualmente para evitar la aparición de síntomas de abstinencia.

EFICACIA CLÍNICA³⁻⁸

Según el informe de autorización³, la eficacia de tapentadol de liberación prolongada (tapentadol, en adelante) en el tratamiento del dolor crónico intenso se ha evaluado en ensayos clínicos en diferentes condiciones médicas (osteoartritis, lumbalgia y neuropatía diabética). La osteoartritis y la lumbalgia se consideran modelos de dolor leve o moderado que deberían ser tratados con AINE o inhibidores COX-2 o medidas no farmacológicas. Para aceptar estas patologías como modelos de dolor intenso se requiere asegurar que un número representativo de pacientes sufre dolor intenso (≥ 6 puntos) y no responde a los analgésicos de primera línea después de un periodo de suficiente duración. Estos requisitos se cumplieron en los estudios analizados³.

Este informe incluye cuatro estudios de eficacia en fase III: dos estudios realizados en pacientes con osteoartritis de rodilla⁴ (uno de ellos no publicado), un estudio en lumbalgia⁵ y un estudio en neuropatía diabética⁶. Incluye además, un estudio de tolerabilidad a largo plazo⁷. Se ha publicado también un análisis de datos agrupados⁸ que incluye datos individuales de pacientes de dos estudios publicados^{4,5} y del no publicado.

Los estudios en osteoartritis de rodilla⁴ y en lumbalgia⁵ tienen un diseño similar: multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo y con control activo (oxicodona de liberación retardada, oxicodona en adelante), en los que, tras una fase de lavado y ajuste de la dosis (3 semanas), el periodo de tratamiento de mantenimiento dura 12 semanas. Los pacientes incluidos tenían una puntuación media de la intensidad del dolor al inicio del estudio de ≥ 5 puntos en una escala de calificación de 11 puntos (0 "no dolor" y 10 "peor dolor imaginable") y una historia de 3 o más meses de uso de analgésicos (opiáceos o no opiáceos en dosis equivalentes a ≤ 160 mg/día de morfina por vía oral). La mayoría de los pacientes ($\geq 80\%$) tenía dolor intenso al inicio del estudio (≥ 6 puntos). Como medicación de rescate solo se permitió paracetamol (dosis ≤ 1.000 mg/día, máximo 3 días consecutivos).

Durante el periodo de mantenimiento la dosis de tapentadol osciló entre 100-250 mg dos veces al día y la de oxicodona entre 20-50 mg dos veces al día.

La variable principal requerida para la evaluación de la eficacia varió en función de la autoridad sanitaria: Unión Europea o Estados Unidos. En la Unión Europea se consideró la reducción respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor en el conjunto del periodo de mantenimiento.

El objetivo primario de estos ensayos fue la comparación de tapentadol frente a placebo, y a pesar de utilizar oxicodona como comparador activo, ninguno de estos ensayos estaba diseñado para una comparación directa de tapentadol y oxicodona. Tapentadol mostró ser significativamente superior a placebo en la reducción de la intensidad del dolor a lo largo del periodo de mantenimiento: -0,7 (IC 95%: -1,00 a -0,33 $p < 0,001$)⁴ y -0,7 (IC 95%:

-1,06 a -0,35; $p < 0,001$)⁵. De igual modo, oxycodona mostró ser significativamente superior a placebo: -0,3 (IC 95%: -0,67 a -0,0 $p = 0,049$)⁴ y -0,8 (IC 95%: -1,16 a -0,46; $p < 0,001$)⁵. Sin embargo, en el estudio no publicado las diferencias entre tapentadol y placebo no alcanzaron diferencias significativas³. Solo en uno de estos estudios se indica la diferencia en la intensidad media del dolor respecto al nivel basal en cada grupo de tratamiento: -2,8 con tapentadol, -2,9 con oxycodona, -2,1 en el grupo placebo⁵.

Estos datos deben interpretarse con precaución debido a que las tasas de abandono del tratamiento fueron muy elevadas y desequilibradas: placebo (rango 39-52%), tapentadol (rango 43-48%), oxycodona (rango 60-65%), y por tanto, limitan la validez interna de los resultados del estudio.

Otras variables consideradas en estos estudios fueron los porcentajes de pacientes que logran un 30% o un 50% de mejoría en la intensidad del dolor. Los estudios individuales muestran resultados no coincidentes. Un estudio⁵ muestra porcentajes de respuesta significativamente mayores de tapentadol que placebo en ambas variables, y el otro⁴, solo en una de ellas (mejoría del 50%). En estos estudios, oxycodona muestra unos porcentajes de respuesta significativamente menores que placebo debido a un mayor porcentaje de abandonos del tratamiento que se observa en este grupo (los pacientes que abandonan el tratamiento son clasificados como no respondedores). También se analizaron diversas variables que valoran la mejora de la calidad de vida y de la funcionalidad de los pacientes, cuyos resultados no se demostraron consistentemente a través de los ensayos.

El estudio en neuropatía diabética periférica⁶ compara la eficacia de tapentadol frente a placebo, en pacientes que tras una fase inicial abierta de ajuste de dosis con tapentadol (3 semanas) obtienen una mejoría ≥ 1 en la escala de 11 puntos de reducción en la intensidad del dolor. En la fase doble ciego (12 semanas), los pacientes asignados al grupo placebo recibieron tapentadol (de forma ciega) durante 3 días para aliviar los síntomas de abstinencia. Tapentadol resultó ser superior a placebo en la reducción media de la intensidad del dolor: -1,3 (IC 95%, -1,70 a -0,91; $p < 0,001$). En los pacientes tratados con tapentadol después de la fase doble ciego no se observó cambio en la intensidad media del dolor respecto a la situación basal. Sin embargo, los pacientes tratados con placebo experimentaron un incremento de la intensidad del dolor de +1,4 puntos. En este ensayo las tasas de abandono son del 32% en ambos grupos, consideradas también importantes, y que pueden limitar la validez de los resultados.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente tapentadol con otros opioides mayores (morfina, fentanilo y oxycodona) ni tampoco con tramadol en neuropatía diabética periférica (considerado por el NICE tratamiento de tercera línea en esta patología). Las tasas de abandono en todas las ramas de tratamiento en los tres estudios publicados son muy elevadas y los criterios de inclusión y exclusión son tan restrictivos que solo el 65,3%⁴, 61,6%⁵ y 52,3%⁶ de los pacientes susceptibles de utilizar este tratamiento quedan representados en los ensayos. Todo ello limita la validez interna y externa de los resultados obtenidos.

El análisis de datos agrupados⁸ de dos estudios en osteoartritis (uno de ellos no publicado) y un estudio en lumbalgia fue realizado con el objetivo, primero, de probar una tolerabilidad gastrointestinal de tapentadol superior a oxycodona (manifestada por una menor incidencia de estreñimiento), y, segundo, establecer la no inferioridad de la eficacia de tapentadol frente a oxycodona. Como hipótesis de no inferioridad definen un mantenimiento del 50% del efecto de oxycodona, asumiendo que oxycodona es superior a placebo. Los resultados de este metaanálisis muestran que la incidencia de estreñimiento es significativamente menor con tapentadol que con oxycodona y, secundariamente, el análisis de no inferioridad muestra que la eficacia de tapentadol (diferencia respecto a placebo: -0,5 (IC 95%: -0,73 a -0,34; $p < 0,001$) es no inferior a la de oxycodona (diferencia respecto a placebo: -0,3 IC 95%: -0,52 a -0,14; $p < 0,001$), analizando el cambio respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor durante todo el periodo de mantenimiento, y también a las 12 semanas. Tal como ocurre en los ensayos individuales las tasas de abandonos son importantes (placebo: 40,6%, tapentadol: 43,5% y oxycodona: 61,7%), siendo mayor en el grupo de oxycodona que en el de tapentadol y placebo, principalmente debido a eventos adversos, lo que puede haber resultado en un desequilibrio entre los grupos e invalidar las posibles conclusiones de este estudio.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹

La seguridad de tapentadol se ha estudiado en cuatro ensayos clínicos doble ciego de 12 semanas y un estudio⁷ abierto de seguridad a largo plazo de 1 año de duración.

En todos estos ensayos destaca el alto porcentaje de incidencia de efectos adversos en todos los grupos de tratamiento: tapentadol (70,9-85,7%), oxycodona (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 oxycodona, fue mayor en el grupo de pacientes tratados con oxycodona (31,7-42,7%) comparado con tapentadol (16,7-19, 2%)^{4,5}.

Los efectos adversos de tapentadol están relacionados principalmente con su actividad opioide, incluyendo el potencial de dependencia y de abuso. Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) son trastornos del sistema gastrointestinal (náuseas y estreñimiento) y trastornos del sistema nervioso (mareos, somnolencia y cefalea).

En el estudio de datos agrupados⁸ se observó que tapentadol tenía una mejor tolerabilidad gastrointestinal que oxycodona (43% vs. 66%; $p < 0,001$). La incidencia de estreñimiento fue significativamente menor con tapentadol que con oxycodona (17% vs. 33%; $p < 0,001$) así como la de las náuseas (21% vs. 36%; $p < 0,001$) y los vómitos (8% vs. 21%; $p < 0,001$). Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso fueron, en general, menos frecuentes en los pacientes tratados con tapentadol que con oxycodona: mareos (17% vs. 21%), dolor de cabeza (15% vs. 13%) y somnolencia (12% vs. 17%). La incidencia de prurito fue más baja (5% vs. 13%). No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela dadas las limitaciones ya comentadas en el apartado anterior.

En el estudio a largo plazo⁷ se comprobó que la incidencia de efectos adversos se mantenía, así como las diferencias entre tapentadol y oxycodona.

Debido a su actividad agonista de los receptores opioides μ , tapentadol puede originar potencial de abuso y adicción, lo que se deberá considerar y valorar cuando exista un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso, adicción o uso ilícito¹.

La suspensión brusca del tratamiento puede desencadenar en los pacientes un síndrome de abstinencia por lo que se requiere ir disminuyendo la dosis gradualmente para evitar la aparición de síntomas¹.

Uso en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** tapentadol puede usarse durante el embarazo solo si los posibles efectos beneficiosos justifican los riesgos potenciales para el feto (clase C)².
- **Parto:** no se recomienda inmediatamente antes o durante del parto.
- **Lactancia:** no existe información sobre la excreción de tapentadol por la leche materna por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia.
- **Población pediátrica (<18 años):** no se recomienda su uso.
- **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):** no se consideran necesarios ajustes de dosis; no obstante, se debe valorar una posible disfunción renal y/o hepática.
- **Insuficiencia hepática:** no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero sí cuando el grado es moderado. No se recomienda su uso en insuficiencia hepática grave.
- **Insuficiencia renal:** no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda su uso en insuficiencia renal grave.

Precauciones de uso¹

- **Potencial de abuso y adicción/síndrome de dependencia:** vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles signos de abuso y adicción.
- **Depresión respiratoria:** precaución en pacientes con disfunción respiratoria, en los se que pueden utilizar como alternativa analgésicos que no son agonistas de los receptores opioides μ .
- **Pacientes con traumatismo craneal y presión intracraneal elevada:** tapentadol no debe utilizarse cuando el paciente sea sensible a los efectos intracraneales de retención de dióxido de carbono (aquellos que tienen presión intracraneal elevada, alteración de la consciencia o coma). Los analgésicos con actividad agonista en los receptores opioides μ pueden ocultar la evolución clínica de los pacientes con daños cerebrales.
- Pacientes con **antecedentes de convulsiones o de trastornos que incrementan el riesgo de convulsiones.**
- No debe utilizarse en pacientes con **insuficiencia renal grave.**
- Utilizar con precaución en pacientes con **insuficiencia hepática** moderada y no utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con **enfermedades pancreáticas o enfermedades del tracto biliar.**

Interacciones¹

- **IMAO:** debe evitarse el uso de tapentadol en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa o que los han tomado en los últimos 14 días.
- **Benzodiacepinas, barbitúricos, antipsicóticos y opioides** pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria. Los **depresores del SNC** (benzodiacepinas, antipsicóticos, antihistamínicos H1, opioides,

alcohol) pueden aumentar el efecto sedante de tapentadol y disminuir la atención por lo que se debe considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

- **Medicamentos serotoninérgicos** (ISRS): la administración concomitante con tapentadol puede desencadenar un síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclono y diarrea).
- **Agonistas/antagonistas mixtos de los receptores opioides** (pentazocina, nalbufina) o **agonistas parciales de los receptores opioides μ** (buprenorfina): No existen datos clínicos, pero el efecto analgésico proporcionado por tapentadol podría verse reducido.
- **Inhibidores potentes de las isoenzimas implicadas en la vía metabólica de conjugación con el ácido glucurónico (UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7)**: los estudios de interacción con estos fármacos (paracetamol, AAS, naproxeno y probenecid) no produjeron ningún efecto clínicamente relevante.
- **Fármacos que pueden afectar a la absorción** (omeprazol y metoclopramida): los estudios no han mostrado efectos clínicamente relevantes.
- **Inductores enzimáticos potentes (rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan)**: precaución si se inicia o se suspende el tratamiento con estos fármacos en pacientes en tratamiento con tapentadol ya que podría producirse una disminución de la eficacia o un mayor riesgo de efectos adversos, respectivamente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria¹

Tapentadol puede disminuir la capacidad mental y/o física para realizar tareas potencialmente peligrosas por lo que se debe advertir al paciente que no conduzca, ni utilice máquinas si siente somnolencia, mareo o alteraciones visuales o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

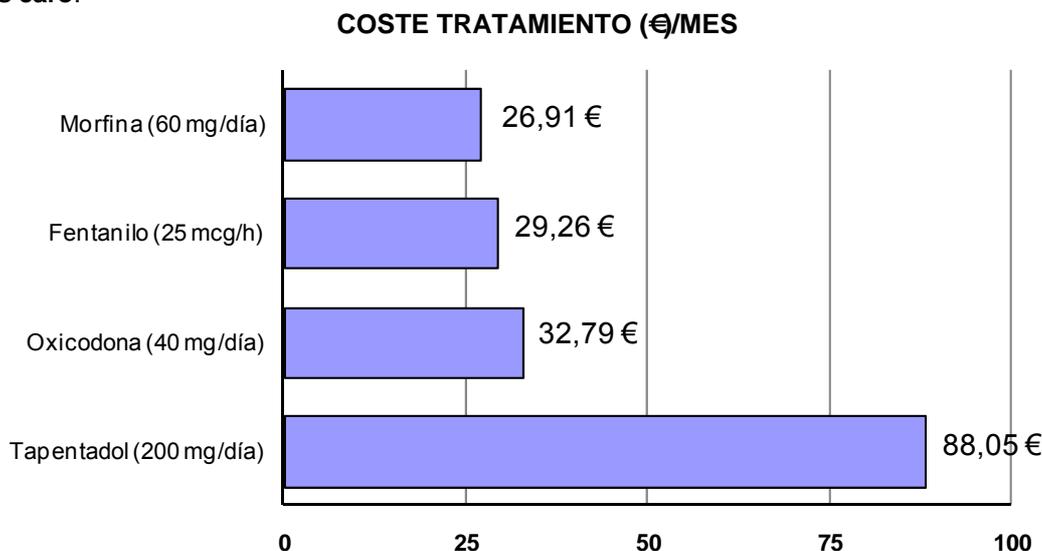
ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparador/es: opioides mayores (morfina, oxicodona, fentanilo).

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente tapentadol con otros opioides mayores (morfina, fentanilo y oxicodona). Las tasas de abandono por cualquier causa, incluyendo por efectos adversos, en todas las ramas de tratamiento en los estudios son muy elevadas (tapentadol: 43-48%, oxicodona: 60-65% y placebo: 39-52% en los estudios en osteoartritis de rodilla y lumbalgia, y del 32% en el estudio en neuropatía periférica). Esto limita la validez interna de los estudios y no permite extraer información suficiente ni concluyente sobre el grado de aportación terapéutica de este principio activo en términos de eficacia y seguridad.

PAUTA: inferior. Se trata de una forma de liberación prolongada que requiere dos administraciones al día, y en esto es similar a otros opioides mayores con formulación de liberación prolongada. Sin embargo, al no estar actualmente comercializada en España la forma de liberación inmediata, el ajuste posológico inicial y el tratamiento de picos de dolor puede verse dificultado.

COSTE: más caro.



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Tapentadol es un analgésico potente con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de noradrenalina. Pertenece al mismo grupo ATC que tramadol, pero, a diferencia de este, que está indicado en el tratamiento del dolor moderado a intenso⁹ y no precisa receta de estupefacientes, tapentadol requiere receta de estupefacientes y está indicado para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide¹.

En general, el uso de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico es considerado un tratamiento de segunda o tercera línea¹⁰⁻¹⁴. Además, antes de iniciar una terapia crónica con opioides debe hacerse una valoración cuidadosa del paciente y de su riesgo de abuso o dependencia. Al iniciar un tratamiento con opioides es preferible empezar con una forma de acción corta (liberación inmediata) e ir incrementando las dosis según el efecto y la aparición de efectos secundarios. Posteriormente, la dosis diaria de opioide se administrará en una forma de liberación sostenida administrada dos veces al día. Si aparecen picos de dolor, pueden ser necesarias dosis de rescate de preparaciones de liberación inmediata¹⁰.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente tapentadol con otros opiáceos mayores (morfina, fentanilo y oxicodona). Solo se dispone de una comparación indirecta en forma de análisis de datos agrupados en el que se muestra la no inferioridad de tapentadol frente a oxicodona (osteoartritis y lumbalgia crónica). La ausencia de estudios comparativos directos con otros opioides de referencia y la limitada validez interna y externa de los resultados de los estudios, principalmente por el alto índice de abandonos, 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.

CONCLUSIONES

Tapentadol de liberación prolongada es un analgésico opioide autorizado para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos que solo puede ser tratado adecuadamente con analgésicos opioides. Necesita receta de estupefacientes.

La eficacia de tapentadol se ha evaluado en ensayos clínicos de corta duración (12 semanas) en osteoartritis, lumbalgia y dolor neuropático diabético. No hay ensayos que comparen directamente tapentadol frente a otros opioides. Tapentadol parece ser más eficaz que el placebo en la reducción de la intensidad media del dolor pero los resultados deben interpretarse con cautela dadas sus importantes limitaciones, principalmente por el alto índice de abandonos (tapentadol: 32-48%; oxicodona: 60-65%; placebo: 32-52%). Solo en un análisis de datos agrupados se muestra la no inferioridad de tapentadol frente a oxicodona considerando como límite de no inferioridad el mantenimiento del 50% del efecto de oxicodona.

Los efectos adversos de tapentadol son similares a los de otros analgésicos opioides. Los más comunes afectan al sistema gastrointestinal y al sistema nervioso central. En el análisis de datos agrupados, con las limitaciones ya comentadas, se ha observado que tapentadol presenta menos efectos adversos gastrointestinales que oxicodona.

La ausencia de estudios comparativos directos con otros opioides 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.

FRASE RESUMEN: “Con tantos abandonos... ¿no se deberían sacar conclusiones de los ensayos!”

CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”



La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Palexia retard®. Laboratorio Grünenthal Pharma, S. A. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=73244&formato=pdf&formulario=FICHAS> (Consultado 21/11/2011).
2. Torres LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. Rev Soc Esp Dolor. 2011; 18(5): 283-290.
3. Decentralised Procedure. Public Assessment Report: Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. BfArM. Disponible en: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5_de20200408palexia.pdf (Consultado 21/11/2011).
4. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, 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: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig. 2010;30(8):489-505.
5. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(11):1787-804. Erratum in: Expert Opin Pharmacother. 2010;11(16):2773.
6. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011;27(1):151-62.
7. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, 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):416-27.
8. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Häufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther. 2010;27(6):381-99. Epub 2010 Jun 11. Erratum in: Adv Ther. 2010;27(12):981.
9. Ficha técnica de Adolonta retard®. Laboratorio Grünenthal Pharma, SA. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61784&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. (Consultado 21/11/2011).
10. Bajwa ZH, Smith HS. Overview of the treatment of chronic pain. Up to Date 19.2, junio 2011.
11. NICE clinical guideline 88. Low back pain. Early management of persistent non-specific low back pain. Issue date: May 2009.
12. NICE clinical guideline 59. Osteoarthritis. The care and management of osteoarthritis in adults. Issue date: February 2008.
13. NICE clinical guideline 96. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Issue date: March 2010.
14. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD003113. DOI: 10.1002/14651858.CD003113.pub3.

OTRA BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Tapentadol, 50, 100, 150, 200 and 250 mg prolonged-release tablets (Palexia® SR). SMC No. 8654/10. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tapentadol_Palexia_SR_RESUBMISISON_FINAL_MAY_2011_for_website_e.pdf. (Consultado 21/11/2011).
- Tapentadol prolonged-release. July 2011. Issue No 11/03. <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Tapentadol-prolonged-release-Palexia-SR/>. (Consultado 21/11/2011)
- Tapentadol Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. September 2011. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Nucynta_September-30-2011.pdf. (Consultado 21/11/2011)

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 4</p> <p>Afilalo M, et. al. <i>Clin Drug Invest</i> 2010,30:489-505.</p> <p>Financiado por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development y Grünenthal GmbH.</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ceigo de tapentadol de liberación prolongada (TLP) controlado con placebo y control activo, oxicodona de liberación controlada (OLC).</p> <p>El objetivo del ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de TLP comparada con placebo para el control de dolor crónico moderado a intenso relacionado con osteoartritis de rodilla.</p> <p>Duración: tres semanas de ajuste dosis y 12 semanas de mantenimiento.</p>	<p>N = 1.030 pacientes - TLP: n= 346 - OLC: n= 345 - Placebo: n= 339</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes ≥40 años con diagnóstico de osteoartritis de rodilla con una puntuación ≥5 sobre una escala de 11 puntos, y que están en tratamiento con analgésicos (no opioides y opioides a dosis equivalentes a ≤160 mg de morfina oral/día) durante más de tres meses sin resultados satisfactorios.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes que presentan algún cuadro clínico o psiquiátrico no controlado o que van a ser objeto de un procedimiento doloroso. Historia de abuso de sustancias, epilepsia, ataques isquémicos, VIH, cáncer en los dos años previos, hepatitis crónica B o C, hipertensión no controlada, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes. Presencia de condiciones que pueden favorecer el dolor osteoartítico (deformidades anatómicas, fibromialgia, infecciones o enfermedades autoinmunes que afecten a la rodilla). Uso concomitante de analgésicos (excepto paracetamol). Prohibido el uso de neurolépticos, antidepresivos tricíclicos,</p>	<p>Periodo de mantenimiento (12 sem): TLP: 100-250 mg/ 2 veces al día (media: 350 mg/día) OLC: 20-50 mg/ 2 veces al día (media: 70 mg/día)</p> <p>Se permitió paracetamol como medicación de rescate (≤1.000 mg/día; máximo 3 días consecutivos).</p>	<p>Variable principal: En la <i>Unión Europea</i>: cambio respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor durante el periodo de mantenimiento frente a placebo En <i>Estados Unidos</i>: cambio respecto al nivel basal en la intensidad del dolor a las 12 semanas de tratamiento frente a placebo.</p> <p>Variable secundarias: Porcentaje de pacientes que logran una mejoría, del 30% y del 50% en la intensidad del dolor media respecto al nivel basal a la semana 12. Cambio respecto al nivel basal en la escala global WOMAC (Cuestionario sobre osteoartrosis). Cambio respecto al nivel basal en la escala PGIC (escala que valora el cambio percibido en el estado general del paciente) Cambio respecto al nivel basal en la escala EuroQol-5 Dimension y en el SF-36 (escalas que valoran resultados en salud y el bienestar social, físico y mental del paciente).</p> <p>Variable de seguridad Efectos adversos que se identifican desde el inicio del estudio hasta tres días</p>	<p>Variable principal: Diferencia media frente a placebo: TLP: -0,7 (IC 95%: -1,00, -0,33) OLC: -0,3 (IC 95%: -0,67, -0,00)</p> <p>Variables secundarias: <u>Mejoría del 30%</u> TLP: 43% (p=0,058 vs placebo) OLC: 24,9% (p=0,002 vs placebo) <u>Mejoría del 50%</u> TLP: 32% (p=0,027 vs placebo) OLC: 17,3% (p=0,023 vs placebo) Placebo: 24,3% <u>WOMAC</u> TLP vs placebo: -0,21 (-0,357, -0,065) OLC vs placebo: -0,18 (-0,343, -0,010) <u>PGIC</u> <i>Mucho mejor</i> TPR: 20,2% OLC: 13,5 % Placebo: 8,4 % <i>Ningún cambio</i> TPR: 12,8 % OLC: 9,5 % Placebo: 24,2 %</p> <p>Abandonos: <u>Abandonos totales:</u> TLP: 42,7% OLC: 64,6%</p>	<p><i>¿Considera adecuado el comparador?</i> Relativamente, porque aunque se incluye un grupo de control activo (oxicodona), el objetivo es la comparación con placebo.</p> <p><i>¿Considera adecuada la variable de medida?</i> Sí. Hubiese sido deseable tener los valores absolutos de la intensidad de dolor o el cambio respecto a nivel basal de cada fármaco, no solo la diferencia respecto a placebo.</p> <p><i>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?</i> Sí</p> <p><i>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</i> No, porque la elevada tasa de abandonos (48,7%) limita su aplicabilidad.</p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones encontradas:</i> - Aunque la calidad del diseño es alta (4 puntos JADAD), la duración del ensayo es muy corta, tratándose de dolor crónico. - La relevancia clínica de una diferencia de TLP frente placebo entre 1 y 0,33, en una escala de 11 puntos, es limitada.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento: 0</p> <p>Total: 4 puntos</p>

		anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, IRSN e IMAO durante el estudio y 14 días antes del reclutamiento y corticoides durante el estudio y entre las 4 semanas y los 6 meses previos, dependiendo de la vía de administración.		después de finalización de la medicación.	<p>Placebo: 38,6%</p> <p><u>Abandonos por EA</u> TLP: 19,2 % OLC: 42,7 % Placebo: 6,5 %</p> <p>EA más comunes <u>Estreñimiento:</u> TLP: 18,9 % OLC: 36,8 % p<0,001</p> <p><u>Náuseas y vómitos:</u> TLP: 22,7% OLC: 40,6 % p<0,001</p>		
<p>Ref. 5</p> <p>Buynak M, <i>et. al. Expert Opin. Pharmacother.</i> 2010,11:1787-804. Erratum: <i>Expert Opin. Pharmacother.</i> 2010,11:2773.</p> <p>Financiado por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development y Grünenthal GmbH.</p>	<p>Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de tapentadol de liberación prolongada (TLP) controlado con placebo y control activo, oxycodona de liberación controlada (OLC).</p> <p>El objetivo del ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de TLP en el control de la lumbalgia crónica moderada o grave</p> <p>Duración: Tres semanas de ajuste dosis y 12 semanas de mantenimiento.</p>	<p>N = 981 pacientes - TLP: n=321 - OLC: n=334 - Placebo: n=326</p> <p>Criterios de inclusión: pacientes ≥18 años con diagnóstico de lumbalgia con una intensidad de dolor ≥5 (sobre una escala de de 11 puntos) y en tratamiento con analgésicos (no opioides u opioides a dosis equivalentes a ≤160 mg de morfina oral/día) durante más de tres meses sin resultado satisfactorios.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes que presentan algún cuadro clínico o psiquiátrico no controlado o que van a ser objeto de un procedimiento doloroso. Historia de abuso de sustancias, epilepsia, ataques isquémicos, VIH, cáncer en los dos años previos, hepatitis crónica B o C, hipertensión no controlada, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, hipersensibilidad al principio</p>	<p>Periodo de mantenimiento (12 sem): TLC: 100-250 mg/ 2 veces al día (media: 350 mg/día) OCR: 20-50 mg/ 2 veces al día (media: 70 mg/día)</p> <p>Se permitió utilizar paracetamol como medicación de rescate (≤1.000 mg; mg/día; máximo 3 días consecutivos).</p>	<p>Variable principal: En la <i>Unión Europea</i>: Cambio respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor durante el periodo de mantenimiento (12 sem) vs a placebo En <i>Estados Unidos</i>: Cambio respecto al nivel basal en la intensidad del dolor a las 12 semanas de tratamiento vs a placebo.</p> <p>Variable secundarias: Porcentaje de pacientes que logran una mejoría, del 30% y del 50% en la intensidad del dolor media respecto al nivel basal a la semana 12. Cambio respecto al nivel basal en la escala BPI (cuestionario sobre intensidad del dolor e influencia en la funcionalidad del paciente). Cambio respecto al nivel basal en la escala PGIC (escala que valora el cambio percibido en el estado general del</p>	<p>Variable principal: <u>Diferencia media respecto a placebo:</u> TLP: -0,7 (IC 95%: -1,06, -0,35; p<0,001) OLC: -0,8 (IC 95%: -1,16, -0,46, p<0,001)</p> <p><u>Cambio en el periodo de mantenimiento respecto al valor basal:</u> TLP: -2,8 OLC: -2,9 Placebo: -2,1</p> <p>Variables secundarias: <u>Mejoría del 30%</u> TLP: 39,7 % (p<0,001 vs placebo) OLC: 30,4 % (p=0,365 vs placebo) Placebo: 27,1 % <u>Mejoría del 50%</u> TLP: 27 % (p=0,016 vs placebo) OLC: 23,3 % (p=0,174 vs placebo) Placebo: 18,9% <u>PGIC</u> <i>Mucho mejor</i> TLP: 55,5% OLC: 60%</p>	<p><i>¿Considera adecuado el comparador?</i> Relativamente, porque aunque se incluye un grupo de control activo (oxycodona), el objetivo es la comparación con placebo.</p> <p><i>¿Considera adecuada la variable de medida?</i> Sí.</p> <p><i>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?</i> Sí.</p> <p><i>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</i> No, porque la elevada tasa de abandonos (54%) limita su aplicabilidad.</p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones encontradas:</i> - Aunque la calidad del diseño es alta (4 puntos JADAD), la duración del ensayo es muy corta, tratándose de dolor crónico. - La relevancia clínica de una diferencia de TLP frente a placebo entre 1,06 y 0,35, en una escala de 11 puntos, es limitada.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento: 0</p> <p>Total: 4 puntos</p>

		activo o a los excipientes, Presencia de condiciones que pueden favorecer el dolor de espalda (deformidades anatómicas, fibromialgia, infecciones o enfermedades autoinmunes que afecten a la rodilla). Uso concomitante de analgésicos (excepto paracetamol). Prohibido el uso de neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, IRSN e IMAO durante el estudio y 14 días antes del reclutamiento y corticoides durante el estudio y entre las 4 semanas y los 6 meses previos, dependiendo de la vía de administración.		paciente) Cambio respecto al nivel basal en la escala EuroQol-5 Dimensión y en el SF-36 (escalas que valoran resultados en salud y el bienestar social, físico y mental del paciente). Variable de seguridad Efectos adversos que se identifican, así como grado de estreñimiento y síntomas de abstinencia.	Placebo: 32,7% Abandonos: <u>Abandonos totales:</u> TLP: 47,8% OLC: 59,5% Placebo: 52,0% <u>Abandonos por EA</u> TLP: 16,7 % OLC: 31,7% Placebo: 4,4% EA más comunes <u>Náuseas:</u> TLP: 20,1 % OLC: 34,5% Placebo: 9,1% <u>Estreñimiento:</u> TLP: 13,8% OLC: 26,8 % Placebo: 5%		
Ref. 6 Schwartz S. Curr Med Res Opin. 2011 Jan;27(1):151-62 Financiado por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development y Grünenthal GmbH.	Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de tapentadol de liberación prolongada (TLP) controlado con placebo. El objetivo del ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de TLP comparada con placebo en pacientes con dolor crónico moderado a grave relacionado con neuropatía diabética periférica (NDP). Duración: Tres	N= 395 pacientes - TLP: n=199 - Placebo: n=196 Criterios de inclusión: Pacientes ≥18 años con diabetes tipo 1 o 2 y dolor por NDP durante al menos 6 meses que cumplieran los siguientes criterios: HbA _{1c} ≤11% en los últimos 3 meses; tratamiento con analgésicos durante más de tres meses sin resultado satisfactorios (no opioides y opioides a dosis equivalentes a ≤160 mg/día de morfina oral); intensidad de dolor media ≥5 sobre una	Periodo de mantenimiento (12 sem): - TLP: 100-250 mg/ 2 veces al día - Placebo Se permitió utilizar paracetamol (≤2.000 mg) como medicación de rescate durante la fase de ajuste de	Variable principal: Cambio respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor durante la última semana del periodo de mantenimiento. Variable secundarias: Porcentaje de pacientes que logran una mejoría, del 30% y del 50% en la intensidad del dolor media respecto al nivel basal en	Variable principal: <u>Diferencia media frente a placebo:</u> -1,3 (IC 95%: -1,7, -0,92), p<0.001 frente a placebo). <u>Cambio en el periodo de mantenimiento respecto al valor basal:</u> TLP: 0,0 Placebo: +1,4 Variables secundarias: <u>Mejoría del 30%</u> TLP: 53,6% Placebo: 42,2% p=0,017	<i>¿Considera adecuado el comparador? No, debería compararse frente al tratamiento de referencia.</i> <i>¿Considera adecuada la variable de medida? Sí.</i> <i>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? En principio sí, pero son tan estrictos que hacen que el 48% de los pacientes seleccionados inicialmente no pudieran incluirse en el ensayo.</i> <i>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? No, porque la elevada tasa de abandonos (32%) limita su</i>	Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 1 Enmascaramiento: 1 Total: 5 puntos

	<p>semanas de ajuste dosis y 12 semanas de mantenimiento.</p>	<p>escala de puntuación de 11 puntos al inicio de la fase abierta, mejoría de al menos 1 punto en la intensidad media del dolor durante la fase de ajuste de dosis.</p> <p>Criterios de exclusión: Pacientes que habían participado en otros ensayos o tenían historia de: abuso de alcohol y/o fármacos, condiciones distintas de NDP que pudieran condicionar la autoevaluación del dolor (p. ej., fibromialgia, artritis reumatoide), trastornos pulmonares, endocrinos o psiquiátricos, insuficiencia hepática moderada-grave o insuficiencia renal grave, convulsiones, epilepsia, daño cerebral traumático, infarto, ataques isquémicos, neoplasia cerebral, cáncer en los dos años previos (excepto carcinoma de células basales tratados con éxito), úlceras diabéticas extensas, amputación o articulaciones de Charcot. Prohibido el uso de neurolépticos, IMAO, IRSN, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, durante el estudio y 14 días antes del reclutamiento. Prohibida toda medicación analgésica (excepto paracetamol).</p>	<p>dosis. También se permitió los primeros 4 días TLP 25 mg/2 veces día, y después una dosis única de 25 mg</p>	<p>la semana 12. Cambio respecto al nivel basal en la escala PGIC (escala que valora el cambio percibido en el estado general del paciente)</p> <p>Variable de seguridad Efectos adversos que se identifican desde el inicio del estudio hasta tres días después de finalización de la medicación.</p>	<p><u>Mejoría del 50%</u> TLP: 37,8% Placebo: 27,6% p=0,028</p> <p><u>PGIC</u> <i>Mucho mejor</i> TLP: 64,4% Placebo: 38,4 % p<0.001</p> <p>Incidencia EA: <u>Abandonos totales:</u> TLP: 32% Placebo: 32%</p> <p><u>Abandonos por EA</u> TLP: 11,2 % Placebo: 5,7 %</p> <p>EA más comunes con TLP: <u>Náuseas</u> TLP: 13,8% Placebo: 6,2%</p> <p><u>Vómitos:</u> TLP: 6,6% Placebo: 1,0%</p> <p><u>Vómitos:</u> TLP: 6,1% Placebo: 1,0%</p>	<p>aplicabilidad.</p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones encontradas:</i> - Aunque la calidad del diseño es alta (5 puntos JADAD), el tiempo de duración es muy corto, tratándose de dolor crónico.</p> <p>- La relevancia clínica de una diferencia de TLP frente a placebo entre 1,70 y 0,92 en una escala de 11 puntos, es limitada.</p>	
--	---	---	---	---	--	--	--

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; IRSN: Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina; OLC: oxicodona de liberación controlada; PGIC (Patient's global impression of change): impresión global de cambio del paciente; TLP: tapentadol de liberación prolongada; WOMAC: cuestionario sobre la preocupación del dolor, la discapacidad y el compromiso articular.

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.