

TAPENTADOL

Valera Rubio M. Martínez Sesmero J. M.
Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo

Tapentadol es un analgésico potente con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades de inhibición de la recaptación de la noradrenalina para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide. No se ha evaluado en pacientes oncológicos ni se ha comparado con otros opioides potentes.

INDICACIONES

Controlar el dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide¹. Sólo existen formas retard, no hay disponibilidad de formas de liberación inmediata.

POSOLOGÍA

La pauta posológica debe personalizarse en función de la intensidad del dolor del paciente, el tratamiento previo que ha recibido (con opioides) y la capacidad para realizar el seguimiento del paciente.

El tratamiento de los pacientes debe iniciarse con dosis únicas de 50 mg de tapentadol comprimidos de liberación prolongada administradas dos veces al día. Incrementos de 50 mg dos veces al día cada tres días son adecuados para alcanzar un control del dolor apropiado en la mayoría de los pacientes.

Todavía no se han estudiado dosis diarias totales de tapentadol retard superiores a 500 mg de tapentadol y, por consiguiente, no se recomiendan¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

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

La biodisponibilidad absoluta media después de la administración de una dosis única en ayunas de tapentadol retard es de aproximadamente el 32%, debido a que su metabolismo de primer paso es considerable. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se alcanzan entre 3 y 6 horas después de la administración de los comprimidos de liberación prolongada. Puede administrarse con o sin alimentos.

La principal vía de eliminación de tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico mediado vía uridina difosfato glucuronil transferasa. Así, la administración concomitante con inhibidores potentes de esta enzima puede dar lugar a un aumento de la exposición sistémica de tapentadol. Tapentadol y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente (99%) por vía renal¹.

EFICACIA CLÍNICA

Según el EPAR se han realizado tres estudios en fase III idénticamente diseñados, de asignación aleatoria 1:1:1 y doble ciego; dos de ellos en pacientes con osteoartritis de rodilla^{2,3} y uno en pacientes con dolor de espalda⁴, en los que se comparó tapentadol de liberación retardada (SR) con placebo, con objeto de demostrar no inferioridad frente a oxycodona (comparador activo) durante 12 semanas. Se incluyeron pacientes mayores de 40 años en los estudios de osteoartritis de rodilla y mayores

de 18 años en el estudio de dolor de espalda. En los tres estudios, los pacientes habían requerido analgésicos durante tres meses o más (no opioides, o bien opioides a dosis equivalentes a ≤ 160 miligramos de morfina oral al día) y que no estaban satisfechos con sus analgésicos. Presentaban una media de intensidad de dolor ≥ 5 , en una escala de valoración numérica de 11 puntos (0-10) donde 0 es "sin dolor" y 10 es "el máximo dolor".

En estos estudios, los pacientes eran aleatorizados a recibir tapentadol, oxycodona o placebo. Hubo una primera fase de tres semanas en la que se iniciaba con tapentadol SR 50 mg dos veces al día, oxycodona de liberación modificada (MR) 10 mg dos veces al día o placebo, permitiendo durante este periodo ajustar la dosis si era necesario hasta la dosis óptima (tapentadol SR 100 a 250 mg dos veces al día; oxycodona MR 20 a 50 mg dos veces al día).

Los pacientes entraban posteriormente en una fase de mantenimiento de 12 semanas en los que recibían una dosis constante de la medicación a estudio, aunque podían solicitar un ajuste de la dosis. La única analgesia adicional permitida fue paracetamol (≤ 1.000 mg/día) siempre que se utilizara por otras razones distintas al dolor objeto del estudio.

La variable principal fue el cambio en la media de intensidad de dolor desde el punto de partida durante el periodo de 12 semanas. 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 $p < 0,001$)² y -0,7 (IC 95%: -1,06 a -0,35; $p < 0,001$)⁴. De igual modo, oxycodona mostró ser significativamente superior a placebo: -0,3 (IC 95%: -0,67 a -0,0 $p = 0,049$)² y -0,8 (IC 95%: -1,16 a -0,46; $p < 0,001$)⁴. En el otro estudio de pacientes con osteoartritis de rodilla³, tanto los pacientes con tapentadol retard como los pacientes con el comparador activo (oxycodona de liberación controlada) no consiguieron demostrar una mejora significativa en cuanto a la reducción de la intensidad del dolor comparando con placebo³. Un metaanálisis⁵ de estos estudios en fase III ha permitido la comparación con el grupo activo (oxycodona MR), y se ha demostrado que tapentadol SR tiene una mejor tolerancia gastrointestinal, y 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. Se produjeron más interrupciones del tratamiento, principalmente debidas a efectos adversos, en el grupo de oxycodona que en el grupo de tapentadol.

La variable secundaria fue la proporción de pacientes que responden al tratamiento, que se define como el porcentaje de pacientes que alcanzan $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ de mejora en la intensidad de dolor respecto al dolor inicial. Aquellos pacientes que

interrumpieron el estudio antes de la semana 12 fueron clasificados como pacientes que no responden al tratamiento. En uno de los estudios² se encontró diferencia significativa entre tapentadol SR y placebo para la mejora de $\geq 50\%$, otro estudio³ no encontró diferencia significativa y el tercer estudio encontró diferencia significativa para ambos porcentajes de mejora⁴. El metaanálisis⁵ determinó que ambas mejoras de $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ fueron significativas para tapentadol SR vs placebo ($\geq 30\%$: 41% versus 35% respectivamente; $\geq 50\%$: 30% versus 24% respectivamente).

SEGURIDAD

El metaanálisis⁵ demostró que tapentadol SR tenía mejor tolerancia gastrointestinal que oxycodona MR. La incidencia de estreñimiento fue significativamente menor con tapentadol SR que con oxycodona MR (17% versus 33%), así como otros efectos adversos gastrointestinales tales como náuseas (21% versus 36% respectivamente), vómitos (8.2% versus 21% respectivamente) y náuseas y vómitos (23% versus 43% respectivamente). La incidencia total de efectos adversos gastrointestinales fue significativamente menor con tapentadol SR que con oxycodona MR (43% versus 66%). Efectos adversos relacionados con el sistema nervioso fueron generalmente menores en el grupo de tapentadol SR que en el grupo de oxycodona MR: mareo (17% versus 21% respectivamente), dolor de cabeza (15% versus 13% respectivamente) y somnolencia (12% versus 17% respectivamente). La incidencia de prurito fue también menor (5,2% versus 13%).

En todos los estudios hubo una alta tasa de abandonos. Las interrupciones debidas a efectos adversos se produjeron en 18%

(179/978) de los pacientes de tapentadol SR, 39% (394/999) de los pacientes de oxycodona MR y 6,6% (65/991) de pacientes con placebo⁵.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Se ha demostrado que tapentadol SR tiene una eficacia no inferior a oxycodona MR y presenta mejor tolerancia gastrointestinal que oxycodona MR en pacientes no oncológicos (según las recomendaciones de la OMS es un tratamiento de 2^a-3^a línea). Al tratarse de un principio activo nuevo, pueden existir posibles riesgos todavía no detectados como dependencia o tolerancia o posible desarrollo de síndrome serotoninérgico. Es importante destacar la ausencia de estudios comparativos directos con otros opioides de referencia y la limitada validez de los estudios por alto índice de abandonos, lo cual no deja claro el grado de aportación terapéutica en cuanto a eficacia y seguridad de tapentadol en el tratamiento del dolor crónico intenso.

CONCLUSIONES

1. Tapentadol SR tiene una eficacia no inferior a oxycodona MR.
2. Tapentadol SR presenta una mejor tolerancia gastrointestinal que oxycodona MR.
3. La alta tasa de abandonos limita la validez de los estudios que han permitido su autorización. Hacen falta más estudios para detectar posibles efectos adversos no recogidos en los ensayos ya realizados y con los que se obtengan resultados verdaderamente concluyentes.

Presentaciones: Palexia retard® 25 mg 60 comp. (22,01 €), 50 mg 60 comp. (44,02 €), 100 mg 60 comp. (88,05 €), 150 mg 60 comp. (132,07 €), 200 mg 60 comp. (153,33 €) y 250 mg 60 comp. (169,17 €).

Grupo terapéutico: N02AX: Otros opioides.

Condiciones de dispensación: Receta oficial de estupefacientes.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

| | |
|--------------------------------------|--------|
| Tapentadol SR 100 mg/12 h | 2,93 € |
| Buprenorfina parches 35 mcg/h 1/72 h | 1,85 € |
| Oxycodona MR 20 mg/12 h | 1,31 € |
| Fentanilo parches 25 mcg/h 1/72 h | 0,98 € |
| Morfina 30 mg/12 h | 0,90 € |

Fuente: Nomenclátor de Facturación diciembre 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Palexia retard®. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/> [Consultado mayo 2012].
2. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, 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.
3. Grunenthal Ltd. Clinical study report KF5503/12. A randomised double-blind, placebo and active-control, parallel arm, phase 3 study with controlled adjustment of dose to evaluate the efficacy and safety of tapentadol extended release (ER) in subjects with moderate to severe chronic pain due to osteoarthritis of the knee. 27 February 2009.
4. Buynak R, Shapiro DY, Okatomo A et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomised, double-blind, placebo and active-controlled phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010 Aug; 11(11): 1787-804.
5. Lange B, Kuperwasser B, Okatoto A et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27: Grunenthal Ltd. Summary of clinical efficacy. 31 March 2009.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012