

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Wyvady 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Wyvady 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Wyvady 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Wyvady 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Wyvady 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Wyvady 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 25 mg tapentadolu (vo forme tartarátu).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 50 mg tapentadolu (vo forme tartarátu).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 100 mg tapentadolu (vo forme tartarátu).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg tapentadolu (vo forme tartarátu).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 200 mg tapentadolu (vo forme tartarátu).
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 250 mg tapentadolu (vo forme tartarátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

25 mg: svetloružové, filmom obalené, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním podlhovastého tvaru (približne 15 mm × 7 mm) s označením „T17“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

50 mg: biele, filmom obalené, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním podlhovastého tvaru (približne 12 mm × 5 mm) s označením „T9“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

100 mg: biele, filmom obalené, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním podlhovastého tvaru (približne 15 mm × 7 mm) s označením „T10“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

150 mg: svetloružové, filmom obalené, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním podlhovastého tvaru (približne 15 mm × 7 mm) s označením „T11“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

200 mg: svetloružové, filmom obalené, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním podlhovastého tvaru (približne 16 mm × 8 mm) s označením „T12“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

250 mg: svetloružové, filmom obalené, bikonvexné tablety s predĺženým uvoľňovaním podlhovastého tvaru (približne 17 mm × 8 mm) s označením „T13“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Wyvady je indikovaný na liečbu:

- silnej chronickej bolesti u dospelých, ktorú možno primerane tlmiť len opioidnými analgetikami.
- silnej chronickej bolesti u detí od 6 rokov a dospievajúcich, ktorú možno primerane tlmiť len opioidnými analgetikami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovací režim sa má určiť individuálne podľa závažnosti liečenej bolesti, predchádzajúcej skúsenosti s liečbou a možnosti sledovať pacienta.

Wyvady sa má užívať dvakrát denne, približne každých 12 hodín.

Dospelí

Začiatok liečby

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú opioidné analgetiká

Pacienti majú začať liečbu jednorazovou dávkou 50 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním, ktoré sa podávajú dvakrát denne.

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká

Pri prechode z opioidov na Wyvady a výbere počiatočnej dávky sa má vziať do úvahy povaha predošlého lieku, jeho podávanie a jeho priemerná denná dávka. Vyššie úvodné dávky lieku Wyvady môžu byť potrebné u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientmi, ktorí opioidy pred začatím liečby liekom Wyvady neužívali.

Titrácia a udržiavacia liečba

Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať pod starostlivým dohľadom ošetrojúceho lekára až na úroveň, ktorá poskytuje adekvátnu analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch. Skúsenosti z klinických skúšaní preukázali, že na dosiahnutie adekvátnej kontroly je u väčšiny pacientov vhodný titračný režim, pri ktorom sa zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dni o jednu 50 mg tabletu tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním dvakrát denne. Pri úpravách dávky na dosiahnutie individuálnych požiadaviek pacienta možno použiť aj 25 mg tablety tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním.

Celkové denné dávky tapentadolu vyššie ako 500 mg tapentadolu sa neštudovali, a preto sa neodporúčajú.

Ciele liečby a ukončenie liečby

Pred začatím liečby liekom Wyvady má byť spoločne s pacientom dohodnutá liečebná stratégia, vrátane dĺžky liečby, cieľov liečby a plánu ukončenia liečby v súlade s odporúčaniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť medzi lekárom a pacientom častá komunikácia s cieľom vyhodnotiť potrebu pokračujúcej liečby, zvážiť jej ukončenie a podľa potreby upraviť dávkovanie. Ak pacient už liečbu liekom Wyvady nepotrebuje, môže byť vhodné dávku postupne znižovať, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. V prípade nedostatočnej kontroly bolesti je potrebné zvážiť možnosť hyperalgie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

Dĺžka liečby

Wyvady sa nemá používať dlhšie, než je nevyhnutné.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť lieku Wyvady v kontrolovaných klinických skúšaní účinnosti neskúmala, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nevyžaduje (pozri časť 5.2). Wyvady sa má používať s opatnosťou u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Liečba týchto pacientov sa má začať s najnižšou dostupnou dávkou, t.j. s jednou 25 mg alebo 50 mg tabletou tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním a nemá sa podávať častejšie než jedenkrát za 24 hodín. Na začiatku liečby sa neodporúča denná dávka vyššia ako jedna 50 mg tableta tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním. Pri ďalšej liečbe sa má prihliadať na udržanie analgetického účinku pri prijateľnej znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tapentadol sa neštudoval u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, a preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby vo veku 65 rokov a staršie)

Vo všeobecnosti sa u starších pacientov nevyžaduje úprava dávkovania. U starších pacientov je však vyššia pravdepodobnosť zníženia renálnych a hepatálnych funkcií, a preto sa odporúča venovať pozornosť výberu dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka pre deti závisí od veku a telesnej hmotnosti.

Začiatok liečby

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti neužívajú opioidné analgetiká

Pre deti a dospievajúcich vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov je odporúčaná počiatočná dávka 1,5 mg na kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každých 12 hodín. Napriek tomu sa nemá prekročiť počiatočná dávka 50 mg. Z dostupných síl tabliet sa má za počiatočnú dávku považovať buď 25 mg alebo 50 mg.

Začiatok liečby u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidné analgetiká

Pri prechode z opioidov na Wyvady a výbere počiatočnej dávky sa má vziať do úvahy povaha predošlého lieku, jeho podávanie a jeho priemerná denná dávka. Vyššie úvodné dávky lieku Wyvady môžu byť potrebné u pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú opioidy, v porovnaní s pacientmi, ktorí opioidy pred začatím liečby liekom Wyvady neužívali.

Titrácia a udržiavacia liečba

Po začatí liečby sa má dávka individuálne titrovať pod starostlivým dohľadom ošetrojúceho lekára až na úroveň, ktorá poskytuje adekvátnu analgéziu pri minimálnych nežiaducich účinkoch so zvýšením dávky o 25 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg alebo so zvýšením dávky o 25 mg alebo 50 mg u pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg minimálne po 2 dňoch od posledného zvýšenia dávky.

Maximálna odporúčaná dávka je 3,5 mg na kg telesnej hmotnosti, ktorá sa podáva každých 12 hodín. Podľa uváženia predpisujúceho lekára sa na dosiahnutie optimálnej dávky v rámci všeobecne odporúčaného rozsahu dávok (1,5 mg/kg až 3,5 mg/kg) majú zohľadniť dostupné sily tabliet. Celková dávka 500 mg denne, t.j. 250 mg podávaná každých 12 hodín, sa nesmie prekročiť. U jednotlivých pacientov sa preukázal prínos po podaní dávok až do 1,0 mg/kg.

Ukončenie liečby

Po náhlom ukončení liečby tapentadolom sa môžu objaviť abstinenčné príznaky (pozri časť 4.4 a časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa nevyžaduje ďalšia liečba tapentadolom, sa odporúča postupne znižovať dávku, aby sa predišlo výskytu abstinenčných príznakov.

Porucha funkcie obličiek

Tapentadol sa neštudoval u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Tapentadol sa neštudoval u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť tapentadolu u detí do 6 rokov nie je stanovená. Použitie tapentadolu sa preto v tejto populácii neodporúča.

Spôsob podávania

Wyvady je na perorálne použitie.

Tableta sa má kvôli zachovaniu predĺženého uvoľňovania užívať vcelku, nemá sa deliť ani žuvať.

Wyvady sa má zapíť dostatočným množstvom tekutiny. Wyvady sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Obal (matrix) tablety s obsahom tapentadolu sa nemusí úplne stráviť, a preto môže byť vylúčený a viditeľný v stolici pacienta. Tento nález však nemá žiadny klinický význam, pretože liečivo sa už z tablety absorbovalo.

4.3 Kontraindikácie

Wyvady je kontraindikovaný

- u pacientov s precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- v situáciách, keď sú kontraindikované liečivá s agonistickou aktivitou na μ -opioidných receptoroch, t.j. u pacientov so signifikantnou respiračnou depresiou (v prípadoch, kedy nie je možné monitorovanie alebo pri absencii resuscitačného vybavenia) a u pacientov s akútnou alebo závažnou bronchiálnou astmou alebo hyperkapniou
- u každého pacienta, ktorý má paralytický ileus alebo je naň podozrenie
- u pacientov s akútnou intoxikáciou alkoholom, hypnotikami, centrálnymi pôsobiacimi analgetikami alebo psychotropnými liekmi (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov ako je Wyvady sa môže vyvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha používania opioidov (*opioid use disorder*; OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužitie alebo úmyselné nesprávne používanie opioidov môže viesť k predávkovaniu a/alebo úmrtiu.

Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s osobnou alebo rodinnou anamnézou (rodičia alebo súrodenci) porúch súvisiacich s používaním návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu), u súčasných používateľov tabakových výrobkov alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia (napr. s veľkou depresiou, úzkosťou a poruchami osobnosti) v osobnej anamnéze.

Pred začatím liečby liekom Wyvady a počas jej trvania majú byť s pacientom dohodnuté ciele liečby a plán ukončenia liečby (pozri časť 4.2). Pred liečbou aj počas nej má byť pacient informovaný o rizikách a prejavoch poruchy užívania opioidov (OUD). Ak sa tieto prejavy objavujú, pacient má byť poučený, aby kontaktoval svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovanie prejavov správania zameraného na získavanie lieku (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie lieku). Toto zahŕňa prehľad súbežne užívaných opioidov a psychoaktívnych liekov (napr. benzodiazepínov). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD má byť zvážená konzultácia so špecialistom na závislosti.

Po opakovanom podaní tapentadolu majú byť lekári ostražití z dôvodu abstinenčných príznakov a majú sa vyhnúť náhlemu ukončeniu liečby (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Riziko súbežného používania sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky

Súbežné používanie lieku Wyvady a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné látky, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť predpisovanie súbežne so sedatívными liekmi vyhradené pre pacientov, u ktorých nie je možné použiť iné možnosti liečby. V prípade, že sa prijme rozhodnutie predpísať tapentadol súbežne so sedatívными liekmi, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežnej liečby má byť čo najkratšia.

U pacientov je potrebné dôsledne sledovať výskyt prejavov a príznakov respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov o tom, aby na tieto príznaky pamätali (pozri časť 4.5).

Respiračná depresia

Pri vysokých dávkach alebo u pacientov citlivých na agonistov μ -opioidných receptorov môže Wyvady vyvolať od dávky závislú respiračnú depresiu. Preto sa má Wyvady podávať s obozretnosťou u pacientov s poškodenými respiračnými funkciami. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie

alternatívnych analgetík nepôsobiacich ako agonisty μ -opioidných receptorov a Wyvady sa u týchto pacientov má použiť len pod starostlivým lekársym dohľadom a v najnižšej účinnej dávke. Ak dôjde k respiračnej depresii, lieči sa ako každá iná agonistami μ -opioidných receptorov indukovaná respiračná depresia (pozri časť 4.9).

Poranenie hlavy a zvýšený intrakraniálny tlak

Wyvady sa nemá používať u pacientov, ktorí môžu byť obzvlášť citliví na intrakraniálne účinky zadržiavania oxidu uhličitého, ako sú pacienti s potvrdeným zvýšeným intrakraniálnym tlakom, poruchami vedomia alebo v kóme. Analgetiká s agonistickým pôsobením na μ -opioidné receptory môžu maskovať klinický priebeh úrazu hlavy. Wyvady sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poraneniami hlavy a nádormi mozgu.

Záchvaty

Tapentadol sa nehodnotil systematicky u pacientov so záchvatovým ochorením, pretože títo pacienti boli z klinických štúdií vylúčení. Rovnako ako ostatné agonisty μ -opioidných receptorov, ani Wyvady sa neodporúča u pacientov so záchvatovým ochorením v anamnéze alebo pri akomkoľvek stave, ktorý zvyšuje riziko vzniku záchvatov u pacienta. Okrem toho, tapentadol môže zvýšiť riziko záchvatu u pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa účinnosť tapentadolu nehodnotila v kontrolovaných klinických štúdiách, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pacienti s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene vykazovali 2-krát, resp. 4,5-krát vyššiu systémovú expozíciu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Wyvady sa má obozretné používať u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2), najmä na začiatku liečby.

Tapentadol sa neštudoval u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Použitie pri ochoreniach pankreasu/biliárneho traktu

Liečivá pôsobiace ako agonisty μ -opioidných receptorov môžu vyvolať spazmus Oddiho sfinkteru. U pacientov s ochorením biliárneho traktu vrátane akútnej pankreatitídy sa má Wyvady používať s opatrnosťou.

Poruchy dýchania súvisiace so spánkom

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (*central sleep apnea*, CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväžte zníženie celkovej dávky opioidov.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov

Pri kombinovanom podávaní lieku Wyvady so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných μ -receptorov (ako je pentazocín, nalbupín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ -receptorov (ako je buprenorfín) je potrebné postupovať opatrne. Pacienti, ktorým sa dlhodobo podáva buprenorfín na liečbu závislosti od opioidov, majú byť v prípade, ak je u nich nutné z dôvodu liečby akútnej bolesti začať podávanie úplných agonistov μ -receptorov (ako je tapentadol), prestavení na alternatívnu liečbu (napr. s dočasným vysadením buprenorfinu). Hlásilo sa, že pri súčasnom podávaní s buprenorfinom je potrebné podávať vyššie dávky úplných agonistov μ -receptorov, a za týchto okolností je potrebné starostlivé sledovanie výskytu nežiaducich príhod, ako je útlm dýchania.

Pediatrická populácia

Pre deti platia rovnaké upozornenia a opatrenia pri používaní lieku Wyvady, pričom je potrebné zohľadniť nasledovné dodatočné skutočnosti:

Tapentadol sa neskúmal u detí vo veku do 6 rokov (pozri časti 4.1 a 4.2), preto sa použitie v tejto

populácii neodporúča.

Tapentadol sa systematicky nehodnotil u detí a dospievajúcich s obezitou, preto sa majú pediatrickí pacienti s obezitou dôkladne sledovať a odporúčaná maximálna dávka sa nesmie prekročiť.

Tapentadol sa neštudoval u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, preto sa použitie v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Centrálne pôsobiace lieky/lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS) vrátane alkoholu a omamných látok s tlmivým účinkom na CNS

Súbežné používanie lieku Wyvady so sedatívnymi liekmi, ako sú benzodiazepíny alebo iné lieky s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS (iné opioidy, antitusiká alebo substitučné liečby, barbituráty, antipsychotiká, H1-antihistaminiká, alkohol) zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Preto v prípade, že sa uvažuje o liečbe kombináciou lieku Wyvady s liekom s tlmivým účinkom na dýchanie alebo CNS, je potrebné zvážiť zníženie dávky jedného alebo oboch liekov a dĺžka súbežného používania má byť obmedzená (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie opioidov a gabapentínoidov (gabapentínu a pregabalínu) zvyšuje riziko predávkovania opioidmi, respiračnej depresie a úmrtia.

Súbežné podávanie lieku Wyvady s anticholinergikami alebo liekmi s anticholinergickou aktivitou (napr. tricyklické antidepresíva, antihistaminiká, antipsychotiká, svalové relaxanciá, antiparkinsoniká) môže viesť k zvýšeniu anticholinergických nežiaducich účinkov.

Zmiešané agonisty/antagonisty opioidných receptorov

Pri kombinovanom podávaní lieku Wyvady so zmiešanými agonistami/antagonistami opioidných μ -receptorov (ako je pentazocín, nalbufrín) alebo parciálnymi agonistami opioidných μ -receptorov (ako je buprenorfín) je potrebné postupovať opatrne (pozri tiež časť 4.4).

Tapentadol môže vyvolať kŕče a zvýšiť riziko vzniku kŕčov vyvolaných selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), tricyklickými antidepresívami, antipsychotikami a inými liekmi, ktoré znižujú prahovú hodnotu vzniku záchvatov.

Bol hlásený výskyt sérotonínového syndrómu v časovej súvislosti s terapeutickým použitím tapentadolu v kombinácii so sérotonínergnými liekmi, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) a tricyklické antidepresíva.

Výskyt sérotonínového syndrómu je pravdepodobný, ak sa pozoruje jeden z nasledovných príznakov:

- spontánny klonický kŕč,
- indukovateľný alebo očný klonický kŕč s agitáciou alebo diaforézou,
- tras a hyperreflexia,
- hypertónia a telesná teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ a indukovateľný očný klonický kŕč.

Vysadenie sérotonínergných liekov zvyčajne prináša rýchle zlepšenie. Liečba závisí od charakteru a závažnosti symptómov.

Tapentadol sa z organizmu vylučuje predovšetkým konjugáciou s kyselinou glukurónovou pomocou uridíndifosfáttransferázy (UGT), najmä jej izoformami UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Súbežné podávanie so silnými inhibítormi týchto izoenzýmov (napr. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenámová) môže preto viesť k zvýšenej systémovej expozícii tapentadolu (pozri časť 5.2).

U pacientov liečených tapentadolom je potrebná zvýšená opatrnosť pri začatí alebo ukončení súbežne podávaných liekov so silným indukčným enzymatickým účinkom (napr. rifampicín, fenobarbital,

ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)), pretože to môže viesť k zníženiu účinnosti alebo k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov.

Liečba liekom Wyvady sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú alebo počas posledných 14 dní užívali inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) kvôli potenciálnym aditívnym účinkom na koncentrácie synaptického noradrenalínu, čo môže viesť k nežiaducim kardiovaskulárnym príhodám, ako je hypertenzná kríza.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba veľmi obmedzené množstvo údajov o použití u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky. Pri dávkach vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita (účinky na opioidné μ -receptory v CNS v dôsledku podania vyšších než terapeutických dávok). Pri koncentráciách zatiaľ nevyvolávajúcich nežiaduce účinky u matky sa však už zistili účinky na postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Wyvady sa má v gravidite používať len v prípade, ak potenciálny prínos prevyšuje nad potenciálnym rizikom pre plod. Dlhodobé používanie opioidov u matky počas gravidity súbežne vystavuje účinku aj plod. U novorodenca sa môže neskôršie objaviť syndróm z vysadenia (*neonatal withdrawal syndrome*, NOWS). Novorodenecký syndróm z vysadenia opioidov môže byť život ohrozujúci, ak sa nerozpozná a nelieči. Pre novorodenca má byť ľahko dostupné antidotum.

Prvá doba pôrodná a pôrod

Účinok tapentadolu na priebeh pôrodu u ľudí nie je známy. Použitie lieku Wyvady u žien v čase pôrodu alebo tesne pred ním sa neodporúča. U novorodencov, ktorých matky užívali tapentadol, sa má sledovať prípadný útlm dýchania spôsobený agonistickou aktivitou tapentadolu na μ -opioidných receptoroch.

Dojčenie

Nie sú dostupné žiadne informácie o vylučovaní tapentadolu do ľudského mlieka. Závěry štúdie s potkaniami mláďatami kŕmenými samicami po podaní tapentadolu poukazujú na vylučovanie tapentadolu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Wyvady sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch tapentadolu na fertilitu u ľudí. V štúdiu fertility a skorého embryonálneho vývoja sa nepozorovali žiadne účinky na reprodukčné parametre u samcov alebo samic potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Wyvady môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže nepriaznivo ovplyvniť funkcie centrálného nervového systému (pozri časť 4.8). Treba s tým počítať najmä na začiatku liečby, pri akejkoľvek zmene dávkovania, a tiež v kombinácii s alkoholom alebo trankvilizérmi (pozri časť 4.4). Pacienti majú byť upozornení, či môžu viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V placebom kontrolovaných skúšaní s tapentadolom sa u pacientov vyskytovali nežiaduce účinky prevažne miernej až strednej závažnosti. Najčastejšie nežiaduce účinky postihovali gastrointestinálny a centrálny nervový systém (nauzea, závrat, zápcha, bolesť hlavy a somnolencia).

V nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických skúšaní s tapentadolom a zo skúseností po uvedení lieku na trh. Uvedené sú podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

NEŽIADUCE ÚČINKY					
Triedy orgánových systémov	Frekvencia				
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť na liek*		
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	zníženie telesnej hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		úzkosť, depresívna nálada, poruchy spánku, nervozita, nepokoj	dezorientácia, stav zmätenosti, vzrušenie, poruchy vnímania, abnormálne sny, euforická nálada	návyk na liek, abnormálne myslenie	delírium**
Poruchy nervového systému	závrat, somnolencia, bolesť hlavy	poruchy pozornosti, tremor, mimovoľné svalové kontrakcie	znížená úroveň vedomia, zhoršenie pamäti, porucha duševných funkcií, synkopa, sedácia, porucha rovnováhy, dyzartria, hypoestézia, parestézia	kŕče, presynkopa, abnormálna koordinácia	
Poruchy oka			porucha zraku		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			zvýšenie srdcovej frekvencie, zníženie srdcovej frekvencie, palpitácie		
Poruchy ciev		začervenanie	zníženie krvného tlaku		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe		útlm dýchania	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, zápcha	vracanie hnačka, dyspepsia	abdominálny diskomfort	porucha vyprázdňovania žalúdka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, hyperhidróza, vyrážka	urtikária		

Poruchy obličiek a močových ciest			oneskorený začiatok močenia, polakizúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			sexuálna dysfunkcia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, únava, pocit zmeny telesnej teploty, suchosť slizníc, edém	abstinenčný syndróm, pocity abnormálnosti, podráždenosť	pocity opitosti, pocit uvoľnenia	
<i>* Po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé prípady angioedému, anafylaxie a anafylaktického šoku.</i> <i>** Po uvedení lieku na trh boli u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi, ako je nádorové ochorenie a pokročilý vek, pozorované prípady delíria.</i>					

Závislosť od lieku

Opakované užívanie lieku Wyvady môže viesť k závislosti od lieku, aj pri terapeutických dávkach. Riziko vzniku závislosti od lieku sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávky a dĺžky opioidovej liečby (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaníach s tapentadolom s expozíciou pacienta až do 1 roka sa po náhlom ukončení liečby preukázal malý výskyt abstinenčných príznakov a pokiaľ sa objavili, boli vo všeobecnosti klasifikované ako mierne. Napriek tomu majú byť lekári pozorní voči abstinenčným príznakom (pozri časť 4.2) a pri ich výskyte pacienta primerane liečiť.

Riziko samovražedných myšlienok a spáchaných samovrážd je vyššie u pacientov, ktorí majú chronickú bolesť. Okrem toho sa lieky s výrazným vplyvom na monoamínergický systém spájali so zvýšeným rizikom samovrážd u pacientov, ktorí mali depresie, najmä na začiatku liečby. Údaje o tapentadole z klinických skúšaní a z hlásení po uvedení lieku na trh neposkytujú dôkaz zvýšenia tohto rizika.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich liečených liekom Wyvady budú rovnaké ako u dospelých liečených liekom Wyvady. Z ukončeného pediatrického skúšania sa nezistili žiadne nové bezpečnostné problémy v žiadnej zo skúmaných vekových podskupín. U detí užívajúcich PR (*prolonged-release*, predĺžené uvoľňovanie) formu tapentadolu sú dostupné obmedzené údaje z klinického skúšania týkajúce sa abstinenčných príznakov.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Skúsenosti s predávkovaním tapentadolom u ľudí sú veľmi obmedzené. Predklinické údaje naznačujú, že pri intoxikácii tapentadolom možno očakávať príznaky podobné tým, ktoré vyvolávajú ostatné centrálne pôsobiace analgetiká s agonistickým pôsobením na μ -opioidných receptoroch. V podstate tieto príznaky podľa klinického stavu zahŕňajú najmä miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm až zastavenie dýchania, ktoré môže byť smrteľné.

Liečba

Liečba predávkovania sa má sústrediť na liečbu príznakov μ -opioidného agonizmu. Pri podozrení na predávkovanie tapentadolom sa má zásadná pozornosť venovať udržaniu priechodnosti dýchacích ciest a zavedeniu asistovanej alebo kontrolovanej ventilácie.

Čisté antagonisty opioidných receptorov, ako je naloxón, sú špecifickými antidotami pri ťtlme dýchania vyvolaného predávkovaním opioidmi. Respiračný ťtlm po predávkovaní môže trvať dlhšie ako účinok antagonistov opioidných receptorov. Podávanie antagonistov opioidných receptorov po predávkovaní opioidmi nenahrádza súvislé sledovanie priechodnosti dýchacích ciest, dýchania a obehu. Ak je odpoveď na antagonistu opioidných receptorov nedostatočná alebo je krátka, má sa podľa pokynov výrobcu lieku podať ďalšia dávka antagonistu (napr. naloxón).

Na elimináciu neabsorbovaného liečiva možno zvážiť gastrointestinálnu dekontamináciu.

Gastrointestinálnu dekontamináciu aktívnym uhlím alebo výplachom žalúdka možno zvažovať do 2 hodín od požitia. Pred pokusom o gastrointestinálnu dekontamináciu je potrebné venovať pozornosť zaisteniu priechodnosti dýchacích ciest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, opioidné analgetiká (anodyná), iné opioidy

ATC kód: N02AX06

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým pôsobením na μ -opioidné receptory a s inhibičnými účinkami na spätné vychytávanie noradrenalínu. Tapentadol pôsobí analgeticky priamo bez farmakologicky aktívneho metabolitu.

Tapentadol preukázal účinnosť v predklinických modeloch nociceptívnej, neuropatickej, viscerálnej a zápalovej bolesti. Účinnosť bola overená v klinických skúšaniach s tabletami tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním u pacientov so stavmi nemalígnej nociceptívnej a neuropatickej chronickej bolesti ako aj chronickej bolesti súvisiacej s tumormi. Štúdie bolesti spôsobenej osteoartrózou a chronickou bolesťou v dolnej časti chrbta preukázali podobnú analgetickú účinnosť tapentadolu ako porovnávacieho silného opioidu. V štúdií s pacientmi s bolestivou diabetickou periférnou neuropatiou sa tapentadol odlišoval od placeba použitého ako komparátor.

Účinky na kardiovaskulárny systém: Pri podrobnom skúšaní QT intervalu u ľudí sa nepreukázal žiadny účinok terapeutických a supratherapeutických dávok tapentadolu na QT interval. Podobne tapentadol nemal relevantný účinok na ostatné parametre EKG (srdcová frekvencia, PR interval, dĺžka QRS, tvar T-vlny alebo U-vlny).

Pediatrická populácia

Rozšírenie indikácie pre deti vo veku > 6 rokov je založené na extrapolácii porovnávajúcej expozície, ktorá je podporená simuláciami použitím popPK modelu. Pri odporúčaných dávkach u detí sa dosiahne podobná expozícia tapentadolu ako u dospelých.

Vykonal sa jedna randomizovaná, aktívne kontrolovaná, otvorená štúdia non-inferiority (KF5503/66) so 69 deťmi vo veku 6 až menej ako 18 rokov, ktoré mali silnú bolesť, pri ktorej sa očakávalo, že si bude vyžadovať liečbu opioidmi minimálne 14 dní. 45 z týchto detí bolo randomizovaných na užívanie tapentadolu PR. Deti sa liečili dávkami upravenými podľa telesnej hmotnosti medzi 25 mg a 250 mg tapentadolu PR dvakrát denne alebo dávkami zodpovedajúcimi komparátorovi počas 14-dňového obdobia liečby. U týchto detí bol bezpečnostný profil tapentadolu PR porovnateľný s komparátorom a podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých liečených tapentadolom PR. Bezpečnostný profil tapentadolu PR bol zachovaný u 9 detí počas otvoreného predĺženia obdobia štúdie až do jedného roka.

Údaje po uvedení lieku na trh

Vykonal sa dve štúdie po uvedení lieku na trh zamerané na praktické používanie tapentadolu.

Účinnosť tabliet tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním sa overovala v multicentrickom randomizovanom dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami s pacientmi s neuropatickým komponentom bolesti chrbtice v lubmálnej (dolnej) časti (KF5503/58). Zmiernenia priemernej intenzity bolesti boli podobné v skupine liečenej tapentadolom a v skupine liečenej komparátorom, t.j. užívanie kombinácie tabliet tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním a tabliet pregabalínu s okamžitým uvoľňovaním.

V otvorenom multicentrickom randomizovanom klinickom skúšaní s pacientmi s neuropatickým komponentom ťažkej chronickej bolesti chrbtice v lubmálnej (dolnej) časti (KF5503/60) sa tablety tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním spájali so signifikantnými zmierneniami priemernej intenzity bolesti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť je po podaní jednorazovej dávky tapentadolu (nalačno) kvôli rozsiahlemu metabolizmu prvého priechodu pečeňou približne 32 %. Maximálne koncentrácie tapentadolu v sére sú pozorované 3 až 6 hodín po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Od dávky závislé nárasty hodnôt AUC sa pozorovali po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním pri podaní dávok presahujúcich rozmedzie terapeutických dávok.

Štúdie s opakovanými dávkami s dávkovacím rozmedzím dvakrát denne s použitím 86 mg až 172 mg tapentadolu vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním ukázali mieru kumulácie pre materskú látku približne o 1,5, ktorá je daná predovšetkým dávkovacím intervalom a zdanlivým polčasom tapentadolu. Koncentrácie tapentadolu v sére v rovnovážnom stave sa dosiahnu na druhý deň liečby.

Vplyv jedla

Po podaní tabliet s predĺženým uvoľňovaním po vysokokalorických raňajkách s vysokým obsahom tukov sa hodnoty AUC zvýšili o 8 % a c_{max} o 18 %. Toto zvýšenie spadá do normálnej interindividuálnej variability farmakokinetických parametrov tapentadolu, a preto sa nepovažuje za klinicky relevantné. Wyvady sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Tapentadol sa v organizme rozsiahlo distribuuje. Po intravenóznom podaní je distribučný objem (V_z) tapentadolu 540 +/- 98 l. Väzba na sérové proteíny je nízka, a to približne 20 %.

Biotransformácia

Tapentadol sa u ľudí rozsiahle metabolizuje. Metabolizuje sa asi 97 % pôvodného liečiva. Hlavnou cestou metabolizmu tapentadolu je konjugácia s kyselinou glukurónovou s tvorbou glukuronidov. Po perorálnom podaní sa asi 70 % dávky vylučuje močom vo forme konjugátov (55 % glukuronidov a 15 % sulfátov tapentadolu). Najdôležitejší enzým, ktorý sa zúčastňuje glukuronidácie, je uridíndifosfátglukuronyltransferáza (UGT), najmä jej izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkom 3 % liečiva sa vylučujú močom v nezmenenej podobe. Okrem toho sa tapentadol metabolizuje na N-demetyltapentadol (13 %) prostredníctvom CYP2C9 a CYP2C19 a na hydroxytapentadol (2 %) prostredníctvom CYP2D6 a tie sa potom ďalej metabolizujú konjugáciou. Metabolizmus liečiva prostredníctvom cytochrómu P450 má preto menšiu dôležitosť ako glukuronidácia. Žiadny z metabolitov neprispieva k analgetickému účinku lieku.

Eliminácia

Tapentadol a jeho metabolity sa vylučujú takmer výhradne obličkami (99 %). Celkový klírens je po intravenóznom podaní 1 530 +/- 177 ml/min. Terminálny polčas je po perorálnom podaní priemerne 5 – 6 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Priemerná expozícia (AUC) tapentadolu bola v klinickom skúšaní u starších pacientov (vo veku 65 – 78 rokov) v porovnaní s mladými dospelými pacientmi (vo veku 19 – 43 rokov) podobná,

v skupine starších pacientov sa v porovnaní s mladými dospelými pacientmi pozorovala o 16 % nižšia priemerná c_{max} .

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s rôznym stupňom poruchy renálnej funkcie (od normálnej funkcie až po jej ťažké poškodenie) bola AUC a c_{max} porovnateľná. So zvyšujúcim sa stupňom renálneho poškodenia sa naopak pozorovala narastajúca expozícia (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5-krát, resp. 2,5- a 5,5-krát vyššia ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene viedlo podanie tapentadolu k vyšším expozíciám a sérovým hladinám tapentadolu ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Farmakokinetické parametre tapentadolu v skupine s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli AUC 1,7; c_{max} 1,4 a $t_{1/2}$ 1,2 v porovnaní s parametrami AUC 4,2; c_{max} 2,5 a $t_{1/2}$ 1,4 v skupine s normálnou funkciou pečene. Stupeň tvorby tapentadol-O-glukuronidu bol nižší u pacientov s vyšším stupňom poškodenia pečene.

Farmakokinetické interakcie

Tapentadol sa metabolizuje najmä glukuronidáciou a len malé množstvo sa metabolizuje oxidáciou. Keďže glukuronidácia je systém s vysokou kapacitou a nízkou afinitou, ktorý sa ľahko nepresýti ani v čase ochorenia a keďže terapeutické koncentrácie liečiva sú všeobecne nižšie ako koncentrácie potrebné pre prípadnú inhibíciu glukuronidácie, akékoľvek klinicky relevantné interakcie vyvolané glukuronidáciou nie sú pravdepodobné. V klinických štúdiách farmakokinetických interakcií liečiv sa skúmal prípadný vplyv paracetamolu, naproxénu, kyseliny acetylsalicylovej a probenecidu na glukuronidáciu tapentadolu. V klinických štúdiách s naproxénom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) a s probenecidom (500 mg dvakrát denne počas 2 dní) sa preukázalo zvýšenie AUC tapentadolu o 17 %, resp. o 57 %. Celkovo sa v týchto štúdiách nepozoroval žiadny klinický relevantný účinok na sérové koncentrácie tapentadolu.

Okrem toho sa vykonali štúdie interakcií tapentadolu s metoklopramidom a omeprazolom pre zistenie prípadného vplyvu týchto liečiv na absorpciu tapentadolu. Tieto štúdie rovnako nepreukázali žiadne klinicky relevantné účinky na sérové koncentrácie tapentadolu.

Štúdie *in vitro* neodhalili žiadny potenciál tapentadolu inhibovať alebo indukovať enzýmy cytochrómu P450. Klinicky relevantné interakcie sprostredkované systémom cytochrómu P450 sú preto nepravdepodobné.

Väzba tapentadolu na plazmatické bielkoviny je nízka (približne 20 %). Preto je pravdepodobnosť výskytu farmakokinetických liekových interakcií v dôsledku substitúcie na väzbových miestach proteínov nízka.

Pediatrická populácia

Absorpcia

Pri použití dávkovania upraveného podľa telesnej hmotnosti boli priemerné sérové koncentrácie tapentadolu pozorované u pediatrickej populácie v rozsahu koncentrácií pozorovaných u dospelých osôb.

Vplyv jedla

S deťmi a dospelými sa nevykonalo špecializované skúšanie účinku jedla. V skúšaní fázy II/III vykonanom u detí a dospelých sa tapentadol podával bez ohľadu na príjem potravy. Na základe údajov o účinnosti získaných počas skúšania u detí a dospelých sa účinok jedla nepreukázal ako klinicky významný. Tapentadol sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol priemerný ($\pm$ SD) zdánlivý distribučný objem (V/F) tapentadolu po perorálnom podaní tabliet tapentadolu PR u pediatrických pacientov 528 l ($\pm$ 227 l) u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov a 795 l ($\pm$ 220 l) u detí vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov.

Biotransformácia

U ľudí vo veku 5 mesiacov alebo starších je metabolizmus tapentadolu rozsiahly.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol priemerný ($\pm$ SD) zdanlivý perorálny klírens (CL/F) tapentadolu po perorálnom podaní tabliet tapentadolu s predĺženým uvoľňovaním u pediatrických pacientov 135 l/h ($\pm$ 51 l/h) u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov a 180 l/h ($\pm$ 45 l/h) u detí vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

Tapentadol sa neštudoval u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek a pečene.

Farmakokinetické interakcie

U detí a dospievajúcich sa nevykonali špecializované štúdie liekových interakcií.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amesov test nepreukázal genotoxicitu tapentadolu u baktérií. Pri vyšetrení chromozomálneho poškodenia *in vitro* sa pozorovali nejednoznačné výsledky, avšak pri opakovanom teste boli výsledky jednoznačne negatívne. Pri testovaní tapentadolu až do maximálne tolerovanej dávky a pri použití dvoch výstupov, chromozómového poškodenia a neplánovanej syntézy DNA, nebol tapentadol genotoxický *in vivo*. Dlhodobé štúdie na zvieratách nepreukázali možné kancerogénne riziko relevantné pre ľudí.

Tapentadol nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ale pri vysokých dávkach bola znížená miera prežitia *in utero*. Nie je známe, či k tomu došlo prostredníctvom samca alebo samice. Tapentadol nepreukázal žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov po intravenózne alebo subkutánnej expozícii. Po podaní dávok vedúcich k nadmernej farmakologickej aktivite (účinky na centrálny nervový systém sprostredkované μ -opioidnými receptormi pri dávkach presahujúcich terapeutické rozmedzie) sa však pozoroval oneskorený vývoj a embryotoxicita. Po intravenózne dávke sa u potkanov pozorovalo zníženie miery prežitia *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšenie mortality mláďat F₁ u potkanov po priamej expozícii prostredníctvom mlieka medzi 1. až 4. dňom po pôrode už v dávkach, ktoré nevyvolali toxicitu u matky. Nepozorovali sa žiadne účinky na neurologicko-behaviorálne parametre.

Vylučovanie do materského mlieka sa sledovalo u mláďat potkanov kŕmených samicami užívajúcimi tapentadol. Mláďatá boli vystavené expozícii tapentadolu a tapentadol-O-glukuronidu v závislosti od dávky. Z toho vyplýva, že sa tapentadol do mlieka vylučuje.

Juvenilné potkany sa liečili od 6. dňa po pôrode do 90. dňa, čo pokrýva obdobie vývoja zodpovedajúce dojčenskému veku, detstvu a dospievaniu u ľudí. Počas prvých 3 dní liečby sa pozoroval číselne vyšší výskyt mortality pri dávkach ≥ 25 mg/kg/deň s plazmatickou expozíciou tapentadolu na najnižšej hladine s pozorovateľnými nežiaducimi účinkami (*lowest observed adverse effect level*, LOAEL) porovnateľnej s predpokladanou klinickou plazmatickou expozíciou u detí. Tapentadol bol dobre tolerovaný u mláďat starších ako 10 dní. Nezistili sa žiadne klinické prejavy súvisiace s liečbou, účinky na telesnú hmotnosť, konzumáciu potravy, vývoj pred odstavením alebo reprodukčný vývoj, rast dlhých kostí, motorickú aktivitu, správanie alebo učenie a pamäť. Hmotnosti orgánov a makroskopické alebo mikroskopické hodnotenie neukázali žiadne zmeny súvisiace s liečbou. U liečených zvierat tapentadol neovplyvnil pohlavný vývoj, párenie ani parametre gravidity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

koloidný bezvodý oxid kremičitý

stearát horečnatý

hypromelóza

Obal tablety:

čiasťočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

oxid titaničitý (E171)

makrogol (E1521)

mastenec (E553b)

červený oxid železitý (E172) [len pre 25 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Odtrhávateľné detské bezpečnostné blistre z PVC/PVDC-Al/PET/papiera s obsahom 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90 alebo 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním alebo odtrhávateľné detské bezpečnostné perforované blistre s jednotlivými dávkami z PVC/PVDC-Al/PET/papiera s obsahom 10×1, 14×1, 20×1, 28×1, 30×1, 40×1, 50×1, 56×1, 60×1, 90×1, 100×1 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola, PLA 3000
Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Wyvady 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0248/26-S
Wyvady 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0249/26-S
Wyvady 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0250/26-S
Wyvady 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0251/26-S
Wyvady 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0252/26-S
Wyvady 250 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 65/0253/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026