Sp. zn. sukls159952/2022, sukls159953/2022, sukls159954/2022, sukls159955/2022, sukls159958/2022, sukls159960/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Wyvady 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Wyvady 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Wyvady 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Wyvady 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Wyvady 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Wyvady 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 25 mg tapentadolu (ve formě tartarátu).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 50 mg tapentadolu (ve formě tartarátu).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 100 mg tapentadolu (ve formě tartarátu).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 150 mg tapentadolu (ve formě tartarátu).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 200 mg tapentadolu (ve formě tartarátu).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 250 mg tapentadolu (ve formě tartarátu).

Pomocná látka se známým účinkem:
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

25 mg: Světle růžové, potahované, podlouhlé bikonvexní (přibližně 15 mm x 7 mm) tablety s prodlouženým uvolňováním, s vyraženým „T17“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

50 mg: Bílé, potahované, podlouhlé bikonvexní (přibližně 12 mm x 5 mm) tablety s prodlouženým uvolňováním, s vyraženým „T9“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

100 mg: Bílé, potahované, podlouhlé bikonvexní (přibližně 15 mm x 7 mm) tablety s prodlouženým uvolňováním, s vyraženým „T10“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

150 mg: Světle růžové, potahované, podlouhlé bikonvexní (přibližně 15 mm x 7 mm) tablety s prodlouženým uvolňováním, s vyraženým „T11“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

200 mg: Světle růžové, potahované, podlouhlé bikonvexní (přibližně 16 mm x 8 mm) tablety s prodlouženým uvolňováním, s vyraženým „T12“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

250 mg: Světle růžové, potahované, podlouhlé bikonvexní (přibližně 17 mm x 8 mm) tablety s prodlouženým uvolňováním, s vyraženým „T13“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Wyvady je určen k léčbě:
- silné chronické bolesti u dospělých, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika.
- silné chronické bolesti u dětí od 6 let a dospívajících, kterou adekvátně tlumí pouze opioidní analgetika.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Dávkovací režim má být stanoven individuálně podle intenzity bolesti, předchozí zkušenosti s podobnými léky a možností sledovat pacienta.
Přípravek Wyvady se užívá dvakrát denně přibližně po 12 hodinách.

Dospělí
Zahájení léčby
Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti neužívají opioidní analgetika
Doporučená zahajovací dávka je 50 mg tapentadolu podaného dvakrát denně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním.

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika
Při volbě zahajovací dávky u pacientů přecházejících na přípravek Wyvady po předchozí léčbě opioidy se přihlíží k povaze předchozího léčivého přípravku a průměrné denní dávce. U pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika, mohou být zapotřebí vyšší zahajovací dávky přípravku Wyvady než u pacientů, kteří opioidy neužívali.

Titrace a udržovací léčba
Po zahájení léčby se dávka pod pečlivým dohledem ošetřujícího lékaře individuálně upravuje na úroveň, která zajišťuje adekvátní analgesii při minimálních nežádoucích účincích. Podle zkušeností z klinických studií je k dosažení adekvátního útlumu bolesti u většiny pacientů vhodný titrační režim, při kterém se zvyšuje dávka tapentadolu každé 3 dny o 50 mg tapentadolu podaného dvakrát denně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním. K individuální úpravě dávky lze použít také 25mg tablety tapentadolu s prodlouženým uvolňováním.

Celkové denní dávky vyšší než 500 mg tapentadolu nebyly dosud studovány, a proto se nedoporučují.

Cíle léčby a ukončení léčby
Před zahájením léčby přípravkem Wyvady má být s pacientem v souladu s pokyny pro léčbu bolesti dohodnuta strategie léčby, včetně délky léčby a cílů léčby a plánu na ukončení léčby. Během léčby má být lékař v častém kontaktu s pacientem, aby mohl vyhodnotit potřebu další léčby, zvážit její ukončení a v případě potřeby upravit dávkování. Pokud pacient již léčbu přípravkem Wyvady nepotřebuje, může být prospěšné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům. Není-li dosaženo dostatečné kontroly bolesti, má se zvážit možnost hyperalgezie, tolerance a progrese základního onemocnění.

Délka léčby
Přípravek Wyvady se nemá užívat déle, než je nutné.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost tapentadolu v kontrolovaných studiích hodnocena, proto se použití u této populace nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Přípravek Wyvady má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností. Léčba těchto pacientů má být zahájena nejnižší dostupnou dávkou, tj. 25mg nebo 50mg tableta tapentadolu s prodlouženým uvolňováním nejvýše jednou za 24 hodin. Na počátku léčby se nedoporučuje denní dávka vyšší než 50 mg tapentadolu s prodlouženým uvolňováním. Při další léčbě se přihlíží k udržení analgetického účinku při přijatelné snášenlivosti (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl tapentadol studován, proto se použití u této populace nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti (osoby nad 65 let)
U starších pacientů není obecně úprava dávek nutná. Doporučuje se však věnovat pozornost volbě dávky (viz body 4.2 a 5.2), protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin a jater.

Pediatrická populace
Doporučená dávka u dětí závisí na věku a tělesné hmotnosti.

Zahájení léčby
Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti neužívají opioidní analgetika
U dětí a dospívajících od 6 let do méně než 18 let je doporučená zahajovací dávka 1,5 mg na kg tělesné hmotnosti podávaná každých 12 hodin. Zahajovací dávka 50 mg nesmí být překročena. Vzhledem k dostupné síle tablet je možné za zahajovací dávku považovat buď 25 mg nebo 50 mg.

Zahájení léčby u pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika
Při přechodu z opioidů na přípravek Wyvady a při volbě zahajovací dávky je třeba vzít v úvahu povahu dříve užívaného léčivého přípravku, způsob podání a průměrnou denní dávku. U pacientů, kteří v současnosti užívají opioidní analgetika, mohou být zapotřebí vyšší úvodní dávky přípravku Wyvady než u pacientů, kteří před zahájením léčby přípravkem Wyvady opioidy neužívali.

Titrace a udržovací léčba
Po zahájení léčby je zapotřebí dávku individuálně titrovat na úroveň, která zajistí adekvátní analgesii při minimálních nežádoucích účincích, a to za pečlivého dohledu předepisujícího lékaře; u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg dávku je třeba postupně zvyšovat po 25 mg, u pacientů s tělesnou hmotností >40 kg s přírůstky po 25 mg nebo 50 mg s minimálním odstupem 2 dnů od posledního zvýšení dávky.
Maximální doporučená dávka je 3,5 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná každých 12 hodin. Pro dosažení optimální dávky v rámci doporučeného rozsahu dávkování (1,5 mg/kg až 3,5 mg/kg) je podle uvážení předepisujícího lékaře zapotřebí vzít v úvahu dostupné síly tablet. Celková dávka 500 mg denně, tj. 250 mg podávaných každých 12 hodin, nesmí být překročena. U jednotlivých pacientů byl prokázán přínos u dávek do 1,0 mg/kg.

Ukončení léčby
Po náhlém ukončení léčby tapentadolem se mohou objevit abstinenční příznaky (viz body 4.4 a 4.8). Pokud pacient již nepotřebuje léčbu tapentadolem, může být vhodné snižovat dávku postupně, aby se předešlo abstinenčním příznakům.

Porucha funkce ledvin
Topentadol nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin, a proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater
Topentadol nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce jater, a proto se u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost přípravku Wyvady u dětí do 6 let věku nebyla dosud potvrzena. Proto se u této skupiny pacientů použití přípravku Wyvady nedoporučuje.

Způsob podání
Přípravek Wyvady se užívá perorálně.
Kvůli zajištění prodlouženého účinku je třeba tablety užívat vcelku, nedělit je, ani nežvýkat, a zapíjet je dostatečným množstvím tekutiny. Přípravek Wyvady lze užívat nezávisle na jídle.
Skořápka (matrice) tablety tapentadolu nemusí být zcela strávena, proto může být spatřena ve stolici pacienta. Toto zjištění však nemá klinický význam, jelikož léčivá látka tablety již byla absorbována.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Wyvady je kontraindikován
- u pacientů s hypersenzitivitou na tapentadol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- v situacích, kdy jsou kontraindikovány látky s agonistickým působením na μ-opioidních receptorech, tj. u pacientů se závažnou respirační depresí (v podmínkách, kdy není možné monitorování pacientů nebo chybí resuscitační vybavení) a u pacientů s akutním nebo těžkým bronchiálním astmatem nebo hyperkapnií
- u kteréhokoli pacienta s manifestním nebo suspektním paralytickým ileem
- u pacientů s akutní intoxikací alkoholem, hypnotiky, centrálně působícími analgetiky nebo psychotropními léčivými látkami (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tolerance a porucha z užívání opioidů (zneužívání a závislost)
Při opakovaném podávání opioidů, jako je přípravek Wyvady, se může vyvinout tolerance, fyzická a psychická závislost a porucha z užívání opioidů (opioid use disorder, OUD). Riziko vzniku OUD může zvýšit vyšší dávka a delší doba léčby opioidy. Zneužívání nebo úmyslné nesprávné používání opioidů může způsobit předávkování a/nebo úmrtí.
U pacientů s osobní či rodinnou anamnézou (rodiče nebo sourozenci) zahrnující poruchy ze zneužívání návykové látky (včetně onemocnění z užívání alkoholu), u současných uživatelů tabáku nebo u pacientů s jinými poruchami duševního zdraví v osobní anamnéze (např. deprese, úzkost a porucha osobnosti) je zvýšené riziko vývoje OUD.

Před zahájením léčby přípravkem Wyvady a během léčby je třeba se s pacientem dohodnout na cílech léčby a plánu ukončení léčby (viz bod 4.2). Před léčbou a v jejím průběhu má být pacient rovněž informován o rizicích a známkách OUD. Pokud se tyto známky objeví, pacienti mají být poučeni, že se musí obrátit na svého lékaře.

U pacientů bude třeba sledovat náznaky chování s cílem získat léčivý přípravek (např. předčasné žádosti o opakované předepsání). To zahrnuje i kontrolu současně užívaných opioidů a psychoaktivních léčiv (jako jsou benzodiazepiny). U pacientů se známkami a příznaky OUD je třeba zvážit konzultaci s odborníkem na závislosti.

Lékaři mají věnovat pozornost příznakům z vysazení po opakovaném podávání tapentadolu a vyvarovat se náhlého ukončení léčby (viz body 4.2 a 4.8).

Riziko plynoucí ze současného užívání se sedativy, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky:
Současné užívání přípravku Wyvady a sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky, může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování těchto sedativ vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V

případě rozhodnutí předepsat přípravek Wyvady současně se sedativy, je třeba zvážit snížení dávky jednoho nebo obou přípravků předepsat je na nejkratší možnou dobu léčby.
Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Respirační útlum
Při vysokých dávkách nebo u pacientů citlivých na agonisty μ-opioidních receptorů může přípravek Wyvady vyvolat respirační útlum závislý na dávce. Z toho důvodu je třeba opatrnosti při podávání přípravku Wyvady pacientům s poruchou respiračních funkcí. Jinou možností je u takových pacientů volba neopioidních analgetik a použití přípravku Wyvady pouze pod pečlivým lékařským dohledem a v co nejnižších účinných dávkách. Jestliže vznikne respirační útlum, musí být léčen stejně jako jakýkoli jiný respirační útlum vyvolaný agonisty μ-opioidních receptorů (viz bod 4.9).

Úrazy hlavy a zvýšený nitrolební tlak
Přípravek Wyvady nemají užívat pacienti s prokázaným zvýšení nitrolebního tlaku, poruchou vědomí nebo kómatem, protože mohou být mimořádně citliví na nitrolební účinky retence oxidu uhličitého. Analgetika působící jako agonisté μ-opioidních receptorů mohou zakrýt klinický průběh úrazu hlavy. Přípravek Wyvady má být používán s opatrností u pacientů s úrazem hlavy a nádory mozku.

Epileptické záchvaty
Tapentadol nebyl systematicky hodnocen u pacientů se záchvatovitými poruchami, protože tito pacienti byli z klinických hodnocení vyloučeni. Přípravek Wyvady, stejně jako ostatní μ-opioidní agonisté, se nedoporučuje podávat pacientům se záchvatovitým onemocněním v anamnéze nebo za jakýchkoli podmínek zvyšujících riziko epileptických záchvatů. Kromě toho může tapentadol zvýšit riziko epileptických záchvatů u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které snižují práh pro vznik záchvatů (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla účinnost tapentadolu v kontrolovaných studiích hodnocena, proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater
Pacienti s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater vykazovali 2krát, resp. 4,5krát vyšší systémovou expozici ve srovnání s pacienty s normální jaterní funkcí. Přípravek Wyvady má být u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater podáván s opatrností (viz body 4.2 a 5.2), a to zejména na začátku léčby.
Tapentadol nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, a proto se použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Použití při onemocnění pankreatu/biliárního traktu
Léčivé látky působící jako agonisté μ-opioidních receptorů mohou vyvolat spazmus Oddiho sfinkteru. U pacientů s onemocněním biliárního traktu včetně akutní pankreatitidy má být přípravek Wyvady podáván s opatrností.

Poruchy dýchání související se spánkem
Opioidy mohou způsobovat poruchy dýchání související se spánkem včetně centrální spánkové apnoe (CSA) a spánkové hypoxemie související se spánkem. Použití opioidů zvyšuje riziko CSA úměrně dávce. U pacientů, u nichž se vyskytne CSA, je třeba zvážit snížení celkové dávky opioidů.

Smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů
Při podávání přípravku Wyvady spolu se smíšenými agonisty/antagonisty μ-opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbufin) nebo parciálními agonisty opioidních μ–receptorů (např. buprenorfin) je třeba postupovat s opatrností. Pacienti, kterým je dlouhodobě podáván buprenorfin k léčbě závislosti

na opioidech, mají být v případě, že je u nich z důvodu léčby akutní bolesti nutné zahájit podávání plných agonistů μ–receptorů (jako je tapentadol), převedeni na alternativní léčbu (s např. dočasným vysazením buprenorfinu). Bylo hlášeno, že při současném podávání s buprenorfinem je třeba podávat vyšší dávky plných agonistů μ –receptorů, a v těchto případech je pak nutné pečlivě sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, např. respiračního útlumu.

Pediatrická populace
Stejná upozornění a opatření jako u dospělých platí při podávání přípravku Wyvady dětem s následujícími dodatky:

Tapentadol nebyl studován u dětí do 6 let (viz body 4.1 a 4.2), proto se jeho použití u této skupiny pacientů nedoporučuje.

Tapentadol nebyl systematicky hodnocen u obézních dětí a dospívajících, a proto je při jeho použití u obézních pediatrických pacientů nutné pečlivé sledování a nesmí být překročena maximální denní dávka.

Tapentadol nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin nebo jater, proto se jeho použití u této skupiny pacientů nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Centrálně působící léčivé přípravky / látky tlumící centrální nervový systém (CNS), včetně alkoholu a narkotik tlumících CNS
Současné užívání přípravku Wyvady se sedativními léčivými přípravky, jako jsou benzodiazepiny, nebo jiná léčiva tlumící dýchání nebo CNS (jiné opioidy, antitusika nebo substituční léčba, barbituráty, antipsychotika, H1-antihistaminika, alkohol) zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí z důvodu aditivního tlumivého účinku na CNS. Proto, pokud se zvažuje kombinovaná léčba přípravkem Wyvady s látkou tlumící dýchání nebo CNS, je třeba zvážit snížení dávky jedné nebo obou látek a omezit dobu souběžného užívání (viz bod 4.4). Současné užívání opioidů a gabapentinoidů (gabapentin a pregabalin) zvyšuje riziko předávkování opioidy, respirační deprese a úmrtí.

Současné užívání přípravku Wyvady spolu s anticholinergiky nebo s přípravky s anticholinergní aktivitou (např.: tricyklická antidepresiva, antihistaminika, antipsychotika, myorelaxancia, antiparkinsonika) může vést ke zvýšení anticholinergních nežádoucích účinků.

Smíšení agonisté/antagonisté opioidních receptorů
Při podávání přípravku Wyvady spolu se smíšenými agonisty/antagonisty μ-opioidních receptorů (např. pentazocin, nalbufin) nebo parciálními agonisty opioidních μ –receptorů (např. buprenorfin) je třeba postupovat s opatrností. (viz také bod 4.4).

Přípravek Wyvady může vyvolat konvulze a zvýšit potenciál selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI), tricyklických antidepresiv, antipsychotik a jiných léčivých přípravků, které snižují práh pro vznik záchvatů.

Při léčbě tapentadolem byl hlášen vznik serotoninového syndromu časově související s užitím v kombinaci se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) a tricyklická antidepresiva.
Serotoninový syndrom je pravděpodobný, jestliže je pozorován jeden z následujících symptomů:

- Spontánní myoklonus
- Indukovaný nebo oční myoklonus s agitovaností nebo pocením

- Tremor a hyperreflexie
- Hypertonie a tělesná teplota > 38 °C a indukovatelný oční myoklonus.

Vysazení serotonergních přípravků obvykle vede k rychlému zlepšení. Léčba závisí na povaze a závažnosti příznaků.

Tapentadol se z organismu vylučuje především konjugací s kyselinou glukuronovou pomocí uridinfosfát glukuronosyltransferázy (UGT), zejména jejích izoforem UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Souběžná léčba silnými inhibitory těchto izoenzymů (např. ketokonazol, flukonazol, kyselina meklofenamová) může proto vést ke zvýšené systémové expozici tapentadolu (viz bod 5.2).

U pacientů užívajících tapentadol je nutná zvýšená opatrnost při zahájení nebo vysazení souběžně podávaných přípravků, které jsou silnými induktory enzymů (např. rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)), protože to může vést ke snížení účinnosti nebo riziku nežádoucích účinků.

Přípravek Wyvady se nemá podávat pacientům, kteří užívají nebo v posledních 14 dnech užívali inhibitory monoaminooxidázy (MAO), a to z důvodu možného aditivního účinku na koncentrace norepinefrinu na synapsích, což může vést k nežádoucím kardiovaskulárním účinkům, např. hypertenzní krizi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
O použití u těhotných žen je k dispozici velmi omezené množství údajů.
Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky. Při dávkách vedoucích k nadměrné farmakologii ale byl zjištěn opožděný vývoj a embryotoxicita (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na opioidní μ–receptory v CNS). Při koncentracích dosud nevyvolávajících nežádoucí účinky u matky byly již zjištěny účinky na postnatální vývoj (viz bod 5.3). Přípravek Wyvady má být v těhotenství užíván pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro plod. Dlouhodobé užívání opioidů matkou během těhotenství vystavuje plod jejich působení. Následkem toho se u novorozence může objevit novorozenecký opioidní abstinenční syndrom. Novorozenecký opioidní abstinenční syndrom může být život ohrožující, není-li rozpoznán léčen. Antidotum pro novorozence má být snadno dostupné.

Porod
Účinek tapentadolu na průběh porodu u člověka není znám. Podávat přípravek Wyvady ženám během porodu a těsně před porodem se nedoporučuje. U novorozenců, jejichž matky užívaly tapentadol, má být sledován případný útlum dýchání způsobený agonistickými účinky tapentadolu na μ-opioidní receptory.

Kojení
O vylučování tapentadolu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici žádné informace. Závěry studie s potkaními mláďaty kojenými samicemi po podání tapentadolu prokázaly vylučování tapentadolu do mléka (viz bod 5.3). Nelze proto vyloučit riziko pro kojence. Přípravek Wyvady nemá být užíván během kojení.

Fertilita
Údaje o vlivu tapentadolu na fertilitu člověka nejsou k dispozici. Studie hodnotící fertilitu a časný embryonální vývoj samců a samic potkanů neodhalily žádný vliv na reprodukční parametry (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Wyvady může nepříznivě ovlivnit funkce centrálního nervového systému (viz bod 4.8), a proto může mít významný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To lze očekávat zvláště na začátku léčby, při jakékoli změně dávkování nebo v kombinaci s alkoholem nebo trankvilizéry (viz bod 4.4). Pacienti musí být upozorněni na to, zda smí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky u pacientů v placebem kontrolovaných studiích s tapentadolem byly převážně lehké až středně těžké. Nejčastější nežádoucí účinky postihovaly gastrointestinální a centrální nervový systém (nauzea, závratě, zácpa, bolest hlavy a somnolence).

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích s tapentadolem a po uvedení přípravku na trh. Jsou uvedeny podle druhu a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány takto: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY					
Třídy orgánových systémů	**Frekvence**				
	velmi časté	**časté**	**méně časté**	**vzácné**	**není známo**
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita na léčivo*		
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu	snížení tělesné hmotnosti		
Psychiatrické poruchy		úzkost, depresivní nálada, poruchy spánku, nervozita, neklid	dezorientace, stavy zmatenosti, agitovanost, poruchy vnímání, abnormální sny, euforická nálada	závislost na léku, abnormální myšlení	delirium**
Poruchy nervového systému	závratě, somnolence, bolest hlavy	porucha pozornosti, třes, mimovolní svalové kontrakce	Snížená úroveň vědomí, poruchay paměti, mentální porucha, synkopa, sedace, porucha rovnováhy, dysartrie, hypestezie, parestezie	konvulze, presynkopa, abnormální koordinace	
Poruchy oka			porucha vidění		
Srdeční poruchy			zvýšení srdeční frekvence, snížení srdeční frekvence, palpitace		
Cévní poruchy		návaly horka	snížení krevního tlaku		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe		respirační útlum	

Gastrointestinální poruchy	nauzea, zácpa	zvracení, průjem, dyspepsie	abdominální diskomfort	porucha vyprazdňování žaludku	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, hyperhidróza, vyrážka	urtikarie		
Poruchy ledvin a močových cest			opožděný začátek močení, polakisurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsou			sexuální dysfunkce		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie, únava, pocity změny tělesné teploty, suché sliznice, edém	abstinenční příznaky, abnormální pocity, podrážděnost	pocity opilosti, pocit relaxace	
Po uvedení přípravku na trh byly vzácně hlášeny případy angioedému, anafylaxe a anafylaktického šoku.* * U pacientů s dalšími rizikovými faktory, jako je onkologické onemocnění a pokročilý věk, byly po uvedení na trh pozorovány případy deliria.*					

Léková závislost

Opakované užívání přípravku Wyvady, a to i v terapeutických dávkách, může vést k lékové závislosti. Riziko vzniku lékové závislosti se může lišit v závislosti na individuálních rizikových faktorech pacienta, dávkování a délce léčby opioidů (viz bod 4.4).

V klinických studiích s tapentadolem s expozicí po dobu až 1 roku byl po náhlém ukončení léčby prokázán malý výskyt abstinenčních příznaků, a pokud se objevily, byly obecně klasifikovány jako lehké. Lékaři nicméně mají být pozorní k projevům abstinenčních příznaků (viz bod 4.2) a při jejich výskytu pacienta adekvátně léčit.

U pacientů trpících chronickou bolestí je zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a sebevražd. Látky s výrazným vlivem na monoaminergní systém navíc souvisí se zvýšeným rizikem sebevražedného myšlení a chování u pacientů trpících depresí, a to zejména na počátku léčby. Údaje z klinických studií a postmarketingových hlášení n neposkytují důkazy o zvýšeném riziku u tapentadolu.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících léčených přípravkem Wyvady budou stejné jako u dospělých léčených přípravkem Wyvady. V dokončené pediatrické studii nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy u žádné ze zkoumaných věkových podskupin. K dispozici jsou omezené údaje z klinických studií o abstinenčních příznacích u dětí užívajících tapentadol v lékové formě s prodlouženým uvolňováním.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy
Zkušenosti s předávkováním tapentadolem u člověka jsou omezené. Z předklinických údajů lze usuzovat, že při intoxikaci tapentadolem lze očekávat stejné příznaky jako u jiných centrálně působících analgetik s působením na μ-opioidní receptory. V zásadě mezi tyto příznaky patří, s odkazem na klinické prostředí, zejména mióza, zvracení, kardiovaskulární kolaps, poruchy vědomí až kóma, epileptické záchvaty a respirační deprese až zástava dýchání, která může být fatální.

Léčba
Léčba předávkování se má zaměřit na léčbu příznaků vyplývajících z μ-opioidního agonismu. Při podezření na předávkování tapentadolem je nutné věnovat zásadní pozornost udržení průchodnosti dýchacích cest a zavedení asistované či kontrolované ventilace.
Specifickým antidotem útlumu dýchání při předávkování opioidy jsou čistí antagonisté opioidních receptorů, např. naloxon. Respirační deprese po předávkování může trvat déle než účinek antagonistů opioidních receptorů. Podání antagonistů opioidních receptorů po předávkování opioidy nenahrazuje souvislé sledování průchodnosti dýchacích cest, dýchání a oběhu. Není-li odpověď na antagonisty opioidních receptorů dostatečná nebo je pouze krátká, má být podle doporučení výrobce přípravku podána další dávka antagonisty (např. naloxon).
K odstranění nevstřebané léčivé látky lze zvážit dekontaminaci gastrointestinálního traktu. O eliminaci neabsorbovaného přípravku z gastrointestinálního traktu dekontaminací aktivním uhlím nebo výplachem žaludku lze uvažovat do 2 hodin po požití. Před pokusem o gastrointestinální dekontaminaci je třeba věnovat pozornost zajištění průchodnosti dýchacích cest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika; opioidní analgetika; jiná opioidní analgetika. ATC kód: N02AX06.

Tapentadol je silné analgetikum s agonistickým působením na μ-opioidní receptory a s inhibičními účinky na zpětné vychytávání norepinefrinu. Tapentadol působí analgeticky přímo bez farmakologicky aktivního metabolitu.

Účinnost tapentadolu byla prokázána v předklinických modelech nociceptivní, neuropatické, viscerální a zánětlivé bolesti. Účinnost byla ověřena v klinických studiích s tabletami tapentadolu s prodlouženým uvolňováním u pacientů s nemaligní nociceptivní a neuropatickou chronickou bolestí i bolestí spojenou s tumorem. Údaje získané ze studií bolesti způsobené osteoartrózou a chronickou bolestí v dolní části zad prokázaly obdobnou analgetickou účinnost tapentadolu jako srovnávacího silného opioidu. Ve studii s pacienty s diabetickou periferní neuropatickou bolestí se tapentadol odlišoval od placeba použitého pro srovnání.

Účinek na kardiovaskulární systém: Během podrobného studia intervalu QT u člověka nebyl prokázán účinek opakovaných terapeutických a supraterapeutických dávek tapentadolu na interval QT. Podobně neměl tapentadol relevantní účinek na ostatní parametry EKG (srdeční frekvence, PR interval, trvání QRS a tvar T nebo U vlny).

Pediatrická populace
Rozšíření indikace na děti > 6 let je založeno na extrapolačním přístupu odpovídajícím expozici, který je podporován simulacemi modelu popPK. Při doporučených dávkách u dětí je dosaženo obdobné expozice tapentadolu jako u dospělých.

Byla provedena jedna randomizovaná, aktivně kontrolovaná, otevřená studie noninferiority (KF5503/66) u 69 dětí ve věku od 6 let do méně než 18 let trpících silnou bolestí, kde se očekávalo, že léčba opioidy bude vyžadována minimálně po dobu 14 dnů. Celkem 45 z těchto dětí bylo randomizováno do skupiny léčené tapentadolem s prodlouženým uvolňováním. Děti byly léčeny dávkami upravenými podle tělesné hmotnosti v rozmezí 25 mg až 250 mg tapentadolu s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně nebo ekvivalentními dávkami komparátoru během 14denního léčebného období. Bezpečnostní profil tapentadolu s prodlouženým uvolňováním u těchto dětí byl srovnatelný s komparátorem a podobný bezpečnostnímu profilu u dospělých léčených tapentadolem s prodlouženým uvolňováním. Bezpečnostní profil tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byl zachován u 9 dětí během otevřené fáze prodloužené studie až jeden rok.

Postmarketingové údaje
Byly provedeny dvě poregistrační studie na adresu praktického využití tapentadolu. Účinnost tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byla ověřena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené paralelní studii s pacienty, kteří trpí bolestí dolní části zad s neuropatickou složkou (KF5503/58). Snížení průměrné intenzity bolesti byly podobné ve skupině léčené tapentadolem a v srovnávací léčené skupině, tj. užívající kombinaci tablet tapentadolu s prodlouženým uvolňováním a tablet pregabalinu s okamžitým uvolňováním.

V otevřené multicentrické, randomizované studii s pacienty s těžkou chronickou bolestí zad s neuropatickou složkou (KF5503/60) tablety tapentadolu s prodlouženým uvolňováním byly spojeny s významným snížením průměrné intenzity bolesti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Průměrná absolutní biologická dostupnost po jednotlivé dávce tapentadolu (nalačno) je v důsledku rozsáhlého first-pass efektu přibližně 32 %. Maximální sérové koncentrace tapentadolu jsou pozorovány 3 až 6 hodin po podání tablet s prodlouženým uvolňováním.

Po podání tablet s prodlouženým uvolňováním v dávce přesahující terapeutické rozmezí bylo pozorováno zvýšení AUC úměrné dávce.

Studie opakovaných dávek s dávkováním dvakrát denně za použití 86 mg a 172 mg tapentadolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním prokázaly míru akumulace přibližně 1,5 u původní léčivé látky, která je dána především dávkovacím intervalem a zdánlivým poločasem tapentadolu. Koncentrace tapentadolu v séru dosáhne rovnovážného stavu druhý den léčby.

Vliv stravy
Po podání tablet s prodlouženým uvolňováním po vysoce kalorické snídani s velkým obsahem tuků se AUC a C_{max} zvýšily o 8 %, resp. 18 %. Toto zvýšení spadá do normální interindividuální variability farmakokinetických parametrů tapentadolu, a proto není považováno za klinicky relevantní. Přípravek Wyvady lze užívat nezávisle na jídle.

Distribuce
Tapentadol je v těle rozsáhle distribuován. Distribuční objem tapentadolu po intravenózním podání je 540±98 l. Vazba na sérové proteiny je nízká a činí asi 20 %.

Biotransformace
Tapentadol je u člověka rozsáhle metabolizován. Je metabolizováno asi 97 % původní látky. Hlavní cestou metabolismu tapentadolu je konjugace s kyselinou glukuronovou s tvorbou glukuronidů. Po perorálním podání je přibližně 70 % dávky vyloučeno močí v konjugované formě (55 % glukuronidů a 15 % sulfátu tapentadolu). Nejdůležitější enzym účastnící se glukuronidace je uridindifosfát glukuronosyltransferáza (UGT), zejména její izoformy UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7. Celkem 3 % léčivé látky jsou vyloučena močí v nezměněné podobě. Tapentadol je navíc metabolizován pomocí

CYP2C9 a CYP2C19 na N-desmethyltapentadol (13 %) a pomocí CYP2D6 na hydroxytapentadol (2 %), které jsou dále metabolizovány konjugací. Metabolismus léčivé látky prostřednictvím cytochromu P450 má proto menší význam než glukuronidace. Žádný z metabolitů nemá analgetický účinek.

Eliminace
Tapentadol a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně ledvinami (99 %). Celková clearance po intravenózním podání je 1530±177 ml/min. Terminální poločas po perorálním podání je průměrně 5-6 hodin.

Zvláštní skupiny pacientů
Starší pacienti
Průměrná expozice (AUC) tapentadolu je u starších pacientů (65 až 78 let) ve srovnání s mladými dospělými pacienty (19 až 43 let) podobná, C_{max} byla u skupiny starších pacientů oproti mladým dospělým pacientům snížena o 16 %.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin (od normální funkce po těžkou poruchu funkce) byly AUC a C_{max} tapentadolu srovnatelné. Naproti tomu při zvyšujícím se stupni poruchy funkce ledvin byla pozorována narůstající expozice (AUC) tapentadol-O-glukuronidu. U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin je AUC tapentadol-O-glukuronidu 1,5násobně, resp. 2,5 a 5,5násobně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater vedlo podání tapentadolu k vyšším expozicím a sérovým hladinám tapentadolu oproti pacientům s normální funkcí jater. Poměry farmakokinetických parametrů u skupin s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater v porovnání se skupinou s normální funkcí jater byly AUC 1,7 a 4,2; C_{max} 1,4 a 2,5; $t_{1/2}$ 1,2 a 1,4. Stupeň tvorby tapentadol-O-glukuronidu byl nižší u pacientů s vyšším stupněm poruchy funkce jater.

Farmakokinetické interakce
Tapentadol je metabolizován hlavně glukuronidací a pouze malé množství je metabolizováno oxidací. Glukuronidace je proces s vysokou kapacitou / nízkou afinitou, které není dosaženo ani při nemoci, a terapeutické koncentrace léčivých látek jsou navíc obecně mnohem nižší než koncentrace potenciálně nutné pro inhibici glukuronidace, takže klinicky relevantní interakce vyvolané glukuronidací nejsou pravděpodobné. V klinických farmakokinetických studiích interakcí léčiv byl hodnocen případný vliv paracetamolu, naproxenu, kyseliny acetylsalicylové a probenecidu na glukuronidaci tapentadolu. V klinických studiích s naproxenem (500 mg dvakrát denně 2 dny) a probenecidem (500 mg dvakrát denně 2 dny) se prokázalo zvýšení AUC tapentadolu o 17 %, resp. 57 %. Při těchto klinických studiích nebyly celkově zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu.
Studie interakcí tapentadolu s metoklopramidem a omeprazolem dále hodnotily případný vliv těchto léčivých látek na absorpci tapentadolu. Ani při těchto klinických studiích nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní účinky na sérové koncentrace tapentadolu.
Studie *in vitro* neodhalily žádný potenciál tapentadolu inhibovat nebo indukovat enzymy cytochromu P450. Klinicky relevantní interakce zprostředkované systémem cytochromu P450 jsou proto nepravděpodobné.
Vazba tapentadolu na plazmatické bílkoviny je nízká (asi 20 %). Proto je pravděpodobnost farmakokinetických lékových interakcí v důsledku substituce na vazebných místech proteinů nízká.

Pediatrická populace
Absorpce
Při podávání dávek upravených podle tělesné hmotnosti byly průměrné sérové koncentrace tapentadolu zjištěné u pediatrické populace v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých subjektů.

Vliv stravy
U dětí a dospívajících nebyly provedeny zvláštní studie vlivu stravy. V klinických studiích fáze II/III u dětí a dospívajících byl tapentadol podáván nezávisle na jídle. Na základě údajů o účinnosti získaných během studie u dětí a dospívajících se nezdá, že by byl vliv jídla klinicky významný. Přípravek Wyvady může být podáván s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce
Na základě populační farmakokinetické analýzy byl průměrný (± SD) zdánlivý distribuční objem (V/F) tapentadolu po perorálním podání tapentadolu s prodlouženým uvolňováním pediatrickým pacientům 528 l (± 227 l) u dětí ve věku 6 let až méně než 12 let a 795 l (± 220 l) u dětí ve věku 12 let až méně než 18 let.

Biotransformace
U dětí ve věku od 5 měsíců je tapentadol extenzivně metabolizován.

Eliminace
Na základě populační farmakokinetické analýzy byla průměrná (± SD) zdánlivá perorální clearance (Cl/F) tapentadolu po perorálním podání tapentadolu s prodlouženým uvolňováním pediatrickým pacientům 135 l/h (± 51 l/h) u dětí ve věku 6 let až méně než 12 let a 180 l/h (± 45 l/h) u dětí ve věku 12 let až méně než 18 let.

Zvláštní populace
Porucha funkce ledvin a jater
Tento přípravek nebyl studován u dětí a dospívajících s poruchou funkce ledvin a jater.

Farmakokinetické interakce
U dětí a dospívajících nebyly provedeny zvláštní studie lékových interakcí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amesův test neprokázal genotoxicitu tapentadolu pro bakterie. V testech chromozomální aberace *in vitro* byly zjištěny nejednoznačné výsledky, ale při opakovaném vyšetření byly výsledky jednoznačně negativní. Podle dvou cílových parametrů, kterými byly chromozomální aberace a neplánovaná syntéza DNA testovaných do maximální tolerované dávky, nebyl tapentadol *in vivo* genotoxický. Dlouhodobé studie na zvířatech neprokázaly možné kancerogenní riziko relevantní pro člověka. Tapentadol neměl žádný vliv na fertilitu samců nebo samic potkanů. U vysoké dávky byla však snížena míra přežití *in utero*. Není známo, zda k tomu došlo prostřednictvím samce, nebo samice. Po intravenózní a subkutánní expozici tapentadolu nebyly u potkanů a králíků pozorovány žádné teratogenní účinky. Byl však pozorován opožděný vývoj a embryotoxicita po podání dávek vedoucích k nadměrné farmakologii (nežádoucí účinky na CNS v důsledku podání vyšších než terapeutických dávek a jejich účinků na opioidní μ –receptory v CNS). U potkanů po intravenózní dávce bylo pozorováno snížení míry přežití *in utero*. Tapentadol vyvolal zvýšení mortality mláďat F_1 u potkanů po přímé expozici prostřednictvím mléka mezi 1. a 4. dnem po porodu již v případě dávek, které nevyvolaly toxicitu u matky. Nebyly pozorovány žádné účinky na neurologicko-behaviorální parametry.
Vylučování do mateřského mléka bylo sledováno u potkaních mláďat kojených samicemi užívajícími tapentadol. Tapentadol a tapentadol-O-glukuronid působil na mláďata v závislosti na dávce. Byl učiněn závěr, že se tapentadol do mléka vylučuje.
Juvenilní potkani byli léčeni od 6. do 90. postnatálního dne, což odpovídá období vývoje kojence, dětství a dospívání u člověka. Během prvních 3 dnů léčby byla pozorována vyšší incidence úmrtí při dávkách ≥ 25 mg/kg/den s plazmatickou expozicí tapentadolu na nejnižší úrovni pozorovaných nežádoucích účinků (LOAEL), která byla srovnatelná s předpokládanou klinickou plazmatickou expozicí u dětí. Tapentadol byl dobře tolerován u mláďat starších 10 dnů. Nebyly pozorovány žádné

klinické známky související s léčbou, účinky na tělesnou hmotnost, přijímání potravy, vývoj před odstavením nebo reprodukční vývoj, růst dlouhých kostí, motorickou aktivitu, chování nebo učení a paměť. Hmotnost orgánů a makroskopické nebo mikroskopické hodnocení neprokázaly žádné změny související s léčbou. Tapentadol neovlivnil pohlavní vývoj, páření ani parametry březosti u léčených zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
hypromelóza
mikrokrystalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:
částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (E 1521)
mastek (E 551b)
červený oxid železitý (E 172) [pro 25 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg]

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al/PET/papír odlupovací dětské bezpečnostní blistry obsahující 7, 10, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 50, 54, 56, 60, 90, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním
PVC/PVDC-Al/ PET/papír perforované jednodávkové dětské bezpečnostní blistry obsahující 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 100x1 tabletu s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Wyvady 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/291/22-C
Wyvady 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/292/22-C
Wyvady 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/293/22-C
Wyvady 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/294/22-C
Wyvady 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/295/22-C
Wyvady 250 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 65/296/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 3. 2026