

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exbol, 37,5 mg + 325 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 37,5 mg tramadolu chlorowodorku i 325 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Opis produktu: tabletki barwy prawie białej, z linią podziału, o średnicy 12 mm.

Linia podziału na tabletkce ułatwia jej rozkruszenie tylko w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Exbol tabletki wskazany jest w objawowym leczeniu bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu.

Exbol powinien być podawany wyłącznie pacjentom, u których leczenie bólu o umiarkowanym i dużym nasileniu wymaga zastosowania skojarzenia tramadolu i paracetamolu (patrz także punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież (powyżej 12 roku życia)

Exbol powinien być podawany wyłącznie pacjentom, u których leczenie umiarkowanego lub silnego bólu wymaga zastosowania skojarzenia tramadolu i paracetamolu.

Zalecana dawka początkowa to dwie tabletki produktu Exbol. W razie potrzeby można podać dawki dodatkowe, ale nie więcej niż 8 tabletek, (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu) na dobę.

Dawkę należy dostosować do nasilenia bólu i wrażliwości pacjenta. Należy podawać najmniejszą dawkę skutecznie uśmierzającą ból.

Odstęp między kolejnymi dawkami nie powinien być krótszy niż sześć godzin.

W żadnym wypadku nie należy stosować produktu Exbol dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz także punkt 4.4). Jeśli z powodu charakteru i nasilenia dolegliwości wymagane jest dłuższe leczenie lub

wielokrotne zastosowanie produktu Exbol, należy regularnie kontrolować stan pacjenta (z uwzględnieniem przerw w leczeniu, kiedy to możliwe) oceniając, czy dalsza terapia jest konieczna.

Dzieci

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa produktu Exbol u dzieci poniżej 12 roku życia. Dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest zwykle konieczne u pacjentów w wieku do 75 lat bez klinicznych oznak niewydolności nerek lub wątroby. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat faza eliminacji może być wydłużona. Dlatego, jeśli to konieczne, należy zwiększyć odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od potrzeb pacjenta.

Niewydolność nerek/ dializa i niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) niewydolnością wątroby eliminacja tramadolu jest opóźniona. U tych pacjentów należy wnikliwie rozważyć zwiększenie odstępów czasowych pomiędzy kolejnymi dawkami, w zależności od potrzeb pacjenta.

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Nie wolno ich przełamywać ani żuć.

Cele leczenia i zakończenie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Exbol należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz i pacjent powinni pozostawać w częstym kontakcie w celu oceny zasadności kontynuowania leczenia, rozważenia jego przerwania i dostosowania dawek w razie konieczności. Gdy leczenie pacjenta tramadolem nie jest już konieczne, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli brak odpowiedniej kontroli bólu, należy rozważyć możliwość występowania u pacjenta hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ostre zatrucie alkoholem, lekami nasennymi, lekami przeciwbólowymi działającymi ośrodkowo, opioidami lub lekami psychotropowymi
- Exbol nie powinien być podawany pacjentom przyjmującym inhibitory monoaminooksydazy oraz w ciągu dwóch tygodni od przerwania ich stosowania (patrz punkt 4.5.)
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- padaczka niekontrolowana farmakologicznie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia:

- Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki produktu Exbol wynoszącej 8 tabletek na dobę. Aby uniknąć przypadkowego przedawkowania, należy doradzić pacjentom, by nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali innych preparatów paracetamolu (także dostępnych bez recepty) ani produktów zawierających chlorowoderek tramadolu bez zasięgnięcia porady lekarza.
- W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min), produkt Exbol nie jest zalecany.
- U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby produkt Exbol nie powinien być stosowany (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z hepatopatią alkoholową, bez marskości. W przypadku zaburzeń o nasileniu umiarkowanym należy rozważyć wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami.
- W ciężkiej niewydolności oddechowej produkt Exbol nie jest zalecany.
- Tramadol nie może być stosowany w zastępstwie opiatów u pacjentów uzależnionych. Chociaż jest agonistą receptorów opioidowych, tramadol nie zapobiega objawom odstawienia morfiny.
- Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych tramadolem, podatnych na wystąpienie drgawek lub przyjmujących inne leki obniżające próg drgawkowy, a zwłaszcza selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyszotyczne, leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym lub środki do znieczulenia miejscowego. Pacjentom z padaczką kontrolowaną farmakologicznie lub podatnym na występowanie drgawek produkt Exbol powinno się podawać tylko w sytuacji konieczności. Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów przyjmujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może być większe, gdy dawki tramadolu przekraczają najwyższą zalecaną dawkę.

Zaburzenia oddychania w czasie snu

- Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów cierpiących na CBS należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

Niewydolność nadnerczy

- Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować przemijającą niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.
- Jednoczesne stosowanie leków o działaniu agonistyczno- antagonistycznym (nalbufiny, buprenorfiny, pentazocyny) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobnych leków:

Jednoczesne stosowanie produktu Exbol i leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub pokrewne leki, może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Z tego względu jednoczesne przepisywanie tych leków uspokajających powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne opcje leczenia nie są możliwe. Jeśli zostanie podjęta decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Exbol jednocześnie z lekami uspokajającymi, należy zastosować najniższą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy.

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów o tych objawach (patrz punkt 4.5).

Metabolizm z udziałem CYP2D6

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju objawów niepożądanych związanych z toksycznością opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek.

Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć się zgonem. Poniżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:

Populacja	Częstość występowania, %
Afrykańska (etiopska)	29%
Afroamerykańska	3.4% do 6.5%
Azjatycka	1.2% do 2 %
Kaukaska	3.6% do 6.5%
Grecka	6.0%
Węgierska	1.9%
Północnoeuropejska	1% do 2%

Zespół serotoninowy

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego — stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 oraz 4.9).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego, wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzania bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

Dzieci z zaburzeniami oddychania

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotnymi urazami lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Exbol powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów uzależnionych od opiatów oraz u pacjentów po urazie czaszki, ze skłonnością do występowania drgawek, chorób dróg żółciowych, we wstrząsie, z zaburzeniami świadomości o nieznanej etiologii, z zaburzeniami ośrodka oddechowego lub oddychania oraz z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

Paracetamol po przedawkowaniu może być toksyczny dla wątroby u niektórych pacjentów.

Tolerancja i zaburzenia stosowania opioidów (nadużywanie i uzależnienie)

Tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane z używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder) mogą rozwinąć się po wielokrotnym podaniu opioidów, takich jak Exbol. Wielokrotne stosowanie produktu Exbol może prowadzić do wystąpienia OUD. Wyższa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Exbol może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z nadużywaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu), oraz u aktualnych użytkowników tytoniu lub u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym stwierdzono występowanie innych zaburzeń psychicznych (np. ciężka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Exbol należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan odstawienia leku (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy również poinformować pacjenta o ryzyku i objawach OUD. W razie wystąpienia takich objawów należy zalecić pacjentowi skontaktowanie się z lekarzem.

Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie przyjmowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią takie przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

Mogą wystąpić objawy reakcji odstawiennej podobne do obserwowanych po odstawieniu opiatów, nawet w przypadku stosowania dawek terapeutycznych (patrz punkt 4.8).

W jednym badaniu stwierdzono, że podanie tramadolu podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i tlenkiem azotu ułatwia wybudzanie śródoperacyjne. Do czasu uzyskania dodatkowych informacji należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiego znieczulenia.

Produkt Exbol zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie:

- Nieselektywne inhibitory MAO

Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

- Selekttywne inhibitory MAO-A

Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.

Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

- Selektywne inhibitory MAO-B

Objawy pobudzenia centralnego charakterystyczne dla zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.

W przypadku zakończenia leczenia inhibitorami MAO należy zachować odstęp dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia tramadolem.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane:

- Alkohol

Alkohol nasila sedatywne działanie leków przeciwbólowych z grupy opioidów.

Wpływ na koncentrację uwagi może spowodować zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Nie spożywać napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.

- Karbamazepina i inne induktory aktywności enzymów

Ryzyko osłabienia skuteczności i skrócenia czasu działania ze względu na zmniejszenie stężenia tramadolu w osoczu.

- Agonisto-antagoniści receptorów opioidowych (buprenorfina, nalbufoina, pentazocyna)

Oslabienie działania przeciwbólowego w wyniku kompetycyjnego blokowania receptorów z towarzyszącym ryzykiem wystąpienia objawów odstawiennych.

Przy jednoczesnym podaniu zaleca się ostrożność:

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i innych leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRIs), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3.), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mitrazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

- Inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszłowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), benzodiazepiny i barbiturany.

Zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej, która może być śmiertelna w przypadku przedawkowania.

- Inne leki powodujące depresję ośrodkowego układu nerwowego, takie jak inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszłowe i stosowane w leczeniu uzależnienia), barbiturany, benzodiazepiny, inne leki przeciwlękowe, nasenne, leki przeciwdepresyjne o działaniu uspokajającym, leki

przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, neuroleptyki, leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, talidomid i baklofen.

- Jednoczesne stosowanie opioidów z lekami uspokajającymi, takimi jak benzodiazepiny lub pokrewne leki zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci ze względu na dodatkowy efekt depresyjny na OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie produktu Exbol z gabapentynoidami (gabapentyna i pregabalina) może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głębokie uspokojenie, śpiączkę lub zgon.

Wpływ na koncentrację uwagi może zagrażać bezpieczeństwu podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

- Jeśli względy medyczne tego wymagają, należy przeprowadzać okresową ocenę czasu protrombinowego podczas jednoczesnego stosowania produktu Exbol i leków typu warfaryna ponieważ zgłaszano wzrost wartości wskaźnika INR.
- Inne leki hamujące aktywność CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą spowalniać metabolizm tramadolu (N-demetylacja), i prawdopodobnie również metabolizm aktywnego metabolitu (O-demetylacja). Nie zbadano znaczenia klinicznego takich interakcji.
- Tramadol może wywoływać drgawki i zwiększać siłę działania inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRIs), inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych produktów leczniczych obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrocannabinol), co może wywołać drgawki.
- Wchłanianie paracetamolu może być przyspieszone przez metoklopramid i domperidon, a cholestyramina może osłabić wchłanianie leku.
- W ograniczonej liczbie badań podanie przed lub po operacji ondansetronu, antagonisty 5-HT₃ o działaniu przeciwwymiotnym, zwiększało zapotrzebowania na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ponieważ produkt Exbol zawiera stały skład substancji czynnych, w tym tramadol, nie stosować go w czasie ciąży.

- Dane dotyczące paracetamolu:

Badania epidemiologiczne z udziałem kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania paracetamolu stosowanego w zalecanych dawkach.

- Dane dotyczące tramadolu:

Tramadol nie powinien być stosowany w okresie ciąży, ponieważ brak jest wystarczających danych potrzebnych do oceny bezpieczeństwa stosowania tramadolu u kobiet w ciąży. Tramadol podawany przed lub w trakcie porodu nie zaburza kurczliwości macicy. U noworodków lek może spowodować zmiany częstości oddechów, które zazwyczaj nie są znaczące klinicznie. Długotrwałe stosowanie w okresie ciąży może wywołać u noworodka objawy odstawienne, na skutek przyzwyczajenia.

Karmienie piersią:

Ponieważ produkt Exbol zawiera stały skład substancji czynnych, w tym tramadol, nie stosować go w okresie karmienia piersią. Alternatywą jest przerwanie karmienia piersią podczas leczenia tramadolem

- Dane dotyczące paracetamolu:

Paracetamol przenika do pokarmu kobiecego, ale nie w ilościach istotnych klinicznie. Dostępne opublikowane dane nie wskazują na przeciwwskazanie do karmienia piersią u kobiet przyjmujących jednoskładnikowe produkty lecznicze zawierające tylko paracetamol.

- Dane dotyczące tramadolu:

U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tramadol może wywołać senność lub zawroty głowy, które mogą nasilić się po spożyciu alkoholu lub innych substancjach powodujących depresję OUN. W razie wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane według częstości ich występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych podczas badań klinicznych prowadzonych z zastosowaniem skojarzenia paracetamolu i tramadolu należały: nudności, zawroty głowy i senność. Obserwowano je u ponad 10% pacjentów.

Zaburzenia psychiczne:

- Często: splątanie, zmiany nastroju (lęk, nerwowość, euforia), zaburzenia snu.
- Niezbyt często: depresja, omamy, koszmary senne, niepamięć.
- Rzadko: uzależnienie od leku.

Zaburzenia układu nerwowego:

- Bardzo często: zawroty głowy, senność.
- Często: ból głowy, drżenie.
- Niezbyt często: mimowolne skurcze mięśni, parestezje, szumy uszne.
- Rzadko: ataksja, drgawki.
- Częstość nieznana: zespół serotoninowy.

Zaburzenia serca:

- Niezbyt często: nadciśnienie, kołatanie serca, tachykardia, zaburzenia rytmu serca.

Działanie niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- Częstość nieznana: hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne:

- Bardzo rzadko: nadużywanie.

Zaburzenia oka:

- Rzadko: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- Niezbyt często: duszność.
- Częstość nieznana: czkawka.

Zaburzenia żołądka i jelit:

- Bardzo często: nudności.
- Często: wymioty, zaparcie, suchość jamy ustnej, biegunka, bóle brzucha, niestrawność, wzdęcia.
- Niezbyt często: zaburzenia połykania, smoliste stolce.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- Niezbyt często: podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- Często: poty, świąd.
- Niezbyt często: odczyny skórne (np. wysypka, pokrzywka).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- Niezbyt często: albuminuria, zaburzenia oddawania moczu (trudności i ból przy oddawaniu moczu oraz zatrzymanie moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- Niezbyt często: dreszcze, uderzenia gorąca, ból w klatce piersiowej.

Chociaż nie były obserwowane w badaniach klinicznych, występowanie następujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tramadolu lub paracetamolu nie może być wykluczone:

Tramadol

- Niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia, omdlenie (tramadol).
- Po wprowadzeniu tramadolu do obrotu zaobserwowano rzadkie przypadki zaburzenia działania warfaryny, w tym wydłużenie czasu protrombinowego.
- Rzadkie przypadki: reakcje uczuleniowe z objawami ze strony dróg oddechowych (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) i reakcja anafilaktyczna.
- Rzadkie przypadki: zmiana łaknienia, osłabienie ruchowe i depresja oddechowa.
- Zaburzenia psychiczne mogą wystąpić po podaniu tramadolu, które mają osobniczo zmienne nasilenie i charakter (zależy od osobowości i długości leczenia). Mogą to być zmiany nastroju (zazwyczaj euforia, bardzo rzadko dysforia), zmiany aktywności (zwykle osłabienie, sporadycznie zwiększenie) oraz zmiany zdolności poznawczych i czuciowych (np. zaburzenia zachowania, postrzegania i podejmowania decyzji).
- Zgłaszano zaostrzenie astmy, chociaż nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.
- Mogą wystąpić objawy reakcji odstawiennych, podobne do występujących po odstawieniu opiatów, takie jak: pobudzenie, lęk, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenie oraz objawy ze

strony przewodu pokarmowego. Inne objawy, bardzo rzadko obserwowane po nagłym odstawieniu chlorowodoru tramadolu to: napady lęku panicznego, silny niepokój, omamy, parestezje, szumy uszne i nietypowe objawy ze strony OUN.

Paracetamol

- Działania niepożądane po paracetamolu występują rzadko, ale może wystąpić nadwrażliwość, w tym wysypka skórna. Bardzo rzadko donoszono o występowaniu ciężkich reakcji skórnych. Istnieją doniesienia o przypadkach zaburzeń składu krwi, w tym małopłytkowości i agranulocytozy, ale były niekoniecznie związane z przyjmowaniem paracetamolu.
- Odnotowano zgłoszenia wskazujące, że paracetamol może wywoływać hipoprotrombinemię przy podawaniu jednocześnie z lekami typu warfaryna. W innych badaniach czas protrombinowy nie uległ zmianie.

Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu Exbol może prowadzić do rozwoju uzależnienia od leku, nawet stosowanego w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od narkotyków może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Exbol zawiera stały skład substancji czynnych. W przypadku przedawkowania mogą wystąpić objawy zatrucia tramadolem lub paracetamolem lub obydwoma substancjami.

Objawy przedawkowania tramadolu:

Po przedawkowaniu tramadolu można w zasadzie spodziewać się objawów podobnych do wywoływanych przez inne leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym (opioidy). Obejmują one zwłaszcza: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniową, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz depresję oddechową aż do zatrzymania oddechu. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

Objawy przedawkowania paracetamolu:

Przedawkowanie budzi szczególną obawę u małych dzieci. Objawy przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach to: błądź powłok skórnych, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha.

Uszkodzenie wątroby może ujawnić się po 12–48 godzinach od zażycia leku. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W ciężkim zatruciu niewydolność wątroby może przejść w encefalopatię, śpiączkę i zgon. Ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych może rozwinąć się nawet, jeśli nie doszło do ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki.

Uszkodzenie wątroby jest możliwe u dorosłych po przyjęciu 7,5-10 g lub więcej paracetamolu. Uważa się, że nadmiar toksycznych metabolitów (zwykle dostatecznie neutralizowanych przez glutation po przyjęciu paracetamolu w zwykłej dawce) w sposób nieodwracalny wiąże się z tkanką wątrobową.

Postępowanie w nagłych przypadkach:

- niezwłocznie umieścić pacjenta na specjalistycznym oddziale
- podtrzymywać czynności oddechowe i krążenia
- przed rozpoczęciem leczenia, należy pobrać jak najszybciej próbkę krwi do oznaczenia stężenia paracetamolu i tramadolu w osoczu oraz aktywności enzymów wątrobowych
- wykonać próby wątrobowe od razu (po stwierdzeniu przedawkowania) i powtarzać co 24 godziny. Zazwyczaj obserwuje się wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AST, ALT), która normalizuje się po jednym lub dwóch tygodniach
- opróżnić żołądek poprzez wywołanie u pacjenta wymiotów (jeśli pacjent jest przytomny) lub płukanie żołądka
- zastosować leczenie podtrzymujące w celu utrzymania czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego; należy podać nalokson w celu cofnięcia depresji oddechowej; drgawki można zahamować podając diazepam
- tramadol jest w stopniu nieznacznym usuwany z surowicy przez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego leczenie ostrego zatrucia produktem Exbol wyłącznie przy użyciu hemodializy lub hemofiltracji nie spowoduje detoksykacji.

Natychmiastowe postępowanie jest podstawą w leczeniu przedawkowania paracetamolu. Mimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjentów należy pilnie skierować do szpitala i objąć natychmiastową opiekę medyczną i każdy dorosły lub nastolatek, który przyjął około 7,5 g lub więcej paracetamolu w ciągu ostatnich 4 godzin lub dziecko, które przyjęło ≥ 150 mg/kg paracetamolu w ciągu ostatnich 4 godzin powinni mieć wykonane płukanie żołądka. Stężenie paracetamolu we krwi powinno być zmierzone po 4 godzinach od przedawkowania, w celu oceny ryzyka uszkodzenia wątroby (na podstawie nomogramu przedawkowania paracetamolu). Może być wymagane podanie doustne metioniny lub dożylnie N-acetylocysteiny, co może mieć korzystny wpływ w okresie co najmniej 48 godzin po przedawkowaniu.

Podanie dożylnie N-acetylocysteiny jest najkorzystniejsze, kiedy nastąpi w ciągu 8 godzin po przedawkowaniu.

Jednak, N-acetylocysteina powinna być podana nawet, jeśli upłynęło ponad 8 godzin od przedawkowania i należy kontynuować podawanie przez cały czas leczenia. Podawanie N-acetylocysteiny powinno być rozpoczęte natychmiastowo, gdy istnieje podejrzenie znacznego przedawkowania. Muszą być dostępne środki zapewniające ogólne leczenie podtrzymujące.

Niezależnie od zgłoszonej ilości przyjętego paracetamolu, odtrutka paracetamolu, N-acetylocysteina, powinna być podana doustnie lub dożylnie, najszybciej jak to możliwe, jeśli to możliwe w ciągu 8 godzin od przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi
Kod ATC: N02AJ13

LEKI PRZECIWBÓLOWE

Tramadol jest lekiem przeciwbólowym z grupy opioidów, działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Tramadol jest czystym, nieselektywnym agonistą receptorów opioidowych μ , δ i κ , przy czym cechuje się najwyższym powinowactwem do receptorów μ . Inne mechanizmy działania przeciwbólowego tramadolu polegają na zahamowaniu neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny i zwiększeniu uwalniania serotoniny. Tramadol działa także przeciwkaszlowo. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol w szerokim zakresie dawek wywołujących efekt przeciwbólowy nie wpływa depresyjnie na układ oddechowy. Nie zmienia także motoryki przewodu pokarmowego. Wpływ leku na układ sercowo-naczyniowy jest na ogół niewielki. Uważa się, że siła działania tramadolu wynosi od 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest nieznany. Może obejmować działanie ośrodkowe i obwodowe.

Tramadol z paracetamolem znajduje się na II stopniu drabiny analgetycznej wg. WHO, co powinno być uwzględnione przez lekarza podczas ordynowania leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tramadol stosowany jest w postaci racematu, a we krwi wykrywane są enancjomery lewoskrętne [-] i prawoskrętne [+] oraz metabolit M1 tramadolu. Mimo że tramadol jest szybko wchłaniany po podaniu, jego wchłanianie jest wolniejsze (a okres półtrwania dłuższy) niż paracetamolu.

Po jednorazowym podaniu doustnym tabletki zawierającej skojarzenie tramadolu i paracetamolu (37, 5 mg + 325 mg) maksymalne stężenia tramadolu w osoczu [(+)-tramadol/(-)-tramadol] wynoszące 64,3/55,5 ng/ml osiągane są po upływie 1,8 godziny, a paracetamolu wynoszące 4,2 μ g/ml po upływie 0,9 godziny. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 5,1/4,7 godziny [(+)-tramadol/(-)-tramadol] i 2,5 godziny (paracetamol).

W badaniach farmakokinetyki prowadzonych z udziałem zdrowych ochotników po jednorazowym i wielokrotnym podaniu doustnym skojarzenia tramadol/paracetamol w dawce 37, 5 mg + 325 mg nie obserwowano istotnych klinicznie zmian parametrów kinetycznych żadnej z substancji czynnych w porównaniu z parametrami każdej substancji czynnej zastosowanej osobno.

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym tramadol w postaci racematu wchłania się szybko i prawie całkowicie. Średnia bezwzględna dostępność biologiczna po podaniu jednorazowym dawki w wysokości 100 mg wynosi około 75%. Po podaniu wielokrotnym dostępność biologiczna zwiększa się do około 90%.

Po podaniu doustnym skojarzenia tramadolu z paracetamolem (37, 5 mg + 325 mg) paracetamol wchłania się szybko i prawie całkowicie, głównie w jelicie cienkim. Paracetamol osiąga maksymalne stężenie w surowicy w ciągu jednej godziny, nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z tramadolem

Podanie skojarzenia tramadolu z paracetamolem (37, 5 mg + 325 mg) razem z pokarmem nie wpływa istotnie na maksymalne wartości stężenia osocznego czy stopień wchłaniania tramadolu ani paracetamolu, dlatego też produkt Exbol może być przyjmowany podczas posiłków.

Dystrybucja:

Tramadol cechuje się wysokim powinowactwem do tkanek ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Lek wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Wydaje się, że paracetamol podlega rozległej dystrybucji w większości tkanek organizmu z wyjątkiem tkanki tłuszczowej. Jego pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,9 l/kg. Stosunkowo niewielka część (~20%) paracetamolu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm:

Po podaniu doustnym tramadol jest w znacznym stopniu metabolizowany. Około 30% dawki leku wydala się z moczem w postaci niezmienionej, natomiast 60% wydalone jest w postaci metabolitów.

Tramadol metabolizowany jest w procesie O-demetylacji (katalizowanym przez enzym CYP2D6) do metabolitu M1 i w procesie N-demetylacji (katalizowanym przez CYP3A) do metabolitu M2. Na stężenie tramadolu lub jego aktywnego metabolitu w osoczu wpływ może mieć zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 biorących udział w metabolizmie tramadolu. M1 ulega dalszym przemianom metabolicznym w mechanizmie N-demetylacji i sprzęgania z kwasem glukuronowym. Okres połowicznej eliminacji M1 z osocza wynosi 7 godzin. Metabolit M1 ma właściwości przeciwbólowe i działa silniej niż lek macierzysty. Stężenie M1 w osoczu jest kilkakrotnie niższe niż stężenie tramadolu i mało prawdopodobne jest, by po podaniu wielokrotnym zmienił się jego wpływ na efekt kliniczny.

Paracetamol metabolizowany jest głównie w wątrobie w dwóch głównych mechanizmach: sprzęgania z kwasem glukuronowym lub siarkowym. Drugi z wymienionych mechanizmów może ulec szybkiemu wysyceniu po podaniu dawek przekraczających dawki terapeutyczne. Niewielka część (mniej niż 4%) jest metabolizowana przy udziale cytochromu P 450 do postaci aktywnego związku pośredniego (N-acetyl-benzochinonoimina), który w normalnych warunkach jest szybko neutralizowany przez zredukowany glutation i wydalany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkaptomoczwym. Jednak w przypadku znacznego przedawkowania, ilość tego metabolitu wzrasta.

Wydalenie:

Tramadol i jego metabolity są wydane głównie przez nerki. Okres półtrwania paracetamolu u dorosłych wynosi około 2 do 3 godzin. Jest on krótszy u dzieci i nieco dłuższy u noworodków oraz pacjentów z marskością wątroby. Paracetamol wydany jest z organizmu po utworzeniu pochodnych sprzężonych z kwasem glukuronowym i siarkowym w sposób zależny od dawki. Mniej niż 9% paracetamolu wydane jest z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku niewydolności nerek dochodzi do wydłużenia okresu półtrwania obydwu sprzężonych pochodnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych przedklinicznych badań z zastosowaniem ustalonego połączenia substancji czynnych (tramadolu i paracetamolu) w celu oceny jego działania rakotwórczego czy mutagennego lub wpływu na płodność.

U potomstwa szczurów, którym podawano doustnie skojarzenie tramadolu i paracetamolu, nie stwierdzono działań teratogennych, które można by przypisać wpływowi leku.

Dowodzono, że skojarzenie tramadolu i paracetamolu ma embriotoksyczne i fetotoksyczne działanie u ciężarnych samic szczurów, którym podano dawki toksyczne (tramadol/paracetamol w dawce 50/434 mg/kg m.c.), to jest 8,3 krotnie przekraczające maksymalną dawkę terapeutyczną ustaloną dla ludzi. Produkt w tej dawce nie wywoływał żadnych działań teratogennych. Wpływ embrio- i fetotoksyczny polegał na zmniejszeniu masy ciała płodu oraz zwiększeniu liczby dodatkowych żeber. Nie stwierdzono toksycznego wpływu na zarodek i płód, kiedy produkt podawany był w niższych dawkach wywołujących mniej szkodliwe skutki u ciężarnych samic (tramadol/paracetamol w dawce 10/87 i 25/217 mg/kg m.c.).

Wyniki standardowych badań mutagenności nie wykazały potencjalnego ryzyka wystąpienia działań genotoksycznych u ludzi.

Wyniki badań rakotwórczości nie wskazują na istnienie potencjalnego ryzyka u ludzi.

Badania na zwierzętach ujawniły wpływ tramadolu na rozwój narządów, proces kostnienia i śmiertelność wśród noworodków w przypadku podawania leku w bardzo wysokich dawkach wywołujących również szkodliwe działania u ciężarnych samic. Nie obserwowano niekorzystnego wpływu na płodność, zdolności reprodukcyjne i rozwój potomstwa. Tramadol przenika przez łożysko. Nie stwierdzono wpływu na płodność po podaniu tramadolu w dawce wynoszącej 50 mg/kg m.c. u samców i w dawce 75 mg/kg m.c. u samic szczurów.

W szeroko zakrojonych badaniach nie wykazano znaczącego ryzyka genotoksyczności w przypadku podawania paracetamolu w dawkach terapeutycznych (tj. nietoksycznych). Wyniki długotrwałych badań prowadzonych na szczurach i myszach nie wykazały istnienia znaczących działań indukujących rozwój nowotworów, jeśli paracetamol nie był podawany w dawkach hepatotoksycznych.

Na podstawie wyników badań na zwierzętach i zebranych dotychczas rozległych doświadczeń nie stwierdza się żadnych oznak wskazujących na szkodliwy wpływ na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia żelowana kukurydziana
Powidon 25
Kroscarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20089

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

11 maja 2012 r./8 sierpnia 2019 r.

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.08.2024 r.