

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exbol, 75 mg + 650 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 75 mg tramadolu chlorowodorku i 650 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej lub prawie białej, podłużne, dwuwypukłe z linią podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Przybliżone wymiary tabletki: 19 mm x 8,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i powyżej)

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

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka produktu leczniczego Exbol (co odpowiada 75 mg tramadolu i 650 mg paracetamolu). W razie potrzeby można podać dawki dodatkowe, ale nie więcej niż 4 tabletki na dobę (co odpowiada 300 mg tramadolu i 2600 mg paracetamolu).

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 żadnych okolicznościach produktu leczniczego Exbol nie należy stosować dłużej niż jest to bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.4). Jeśli, ze względu na rodzaj i ciężkość schorzenia, niezbędne jest dłuższe leczenie lub wielokrotne zastosowanie produktu leczniczego Exbol, należy uważnie i regularnie kontrolować stan pacjenta (z uwzględnieniem przerw w leczeniu, kiedy to możliwe) oceniając, czy dalsza terapia jest konieczna.

Dzieci

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Exbol u dzieci w wieku poniżej 12 lat. 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 / dializy

U pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja tramadolu jest wydłużona. U tych pacjentów należy dokładnie rozważyć wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami, zgodnie z ich potrzebami. Ze względu na obecność tramadolu nie zaleca się stosowania tabletek Exbol u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min). W przypadku umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) odstęp między dawkami należy zwiększyć do 12 godzin. Ponieważ eliminacja tramadolu przez hemodializę lub hemofiltrację jest bardzo powolna, zwykle nie ma potrzeby podawania dodatkowej dawki po dializie w celu utrzymania działania przeciwbólowego.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby eliminacja tramadolu jest wydłużona. U tych pacjentów należy dokładnie rozważyć wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami, w zależności od ich potrzeb (patrz punkt 4.4). Ze względu na zawartość paracetamolu produktu leczniczego Exbol nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne

Tabletkę można podzielić na równe dawki. Tabletkę należy połknąć popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

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 może być podawany pacjentom przyjmującym inhibitory monoaminoooksydazy oraz w ciągu dwóch tygodni od przerwania ich stosowania (patrz punkt 4.5.)
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- padaczka niekontrolowana farmakologicznie (patrz punkt 4.4)
- ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej- nie należy przekraczać maksymalnej dawki produktu leczniczego Exbol wynoszącej 4 tabletki na dobę. Aby uniknąć przypadkowego przedawkowania, należy doradzić pacjentom, by nie przekraczali zalecanej dawki i nie stosowali innych preparatów zawierających paracetamol (także dostępnych bez recepty) ani produktów zawierających tramadolu chlorowodorek bez zasięgnięcia porady lekarza.
- W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min), produkt leczniczy Exbol nie jest zalecany.
- U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie wolno stosować produktu leczniczego Exbol (patrz punkt 4.3). Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby, bez marskości. W przypadku zaburzeń o nasileniu umiarkowanym należy rozważyć wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami.
- W ciężkiej niewydolności oddechowej produkt leczniczy 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 wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpyschotyczne, leki przeciwbólowe o działaniu ośrodkowym lub środki do znieczulenia miejscowego. Pacjentom z padaczką kontrolowaną farmakologicznie lub podatnym na występowanie drgawek produkt leczniczy Exbol powinno się podawać tylko w sytuacji bezwzględnej konieczności. Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów przyjmujących tramadol w zalecanych dawkach. Ryzyko może być większe, gdy dawki tramadolu przekraczają najwyższą zalecaną dawkę.
- Jednoczesne stosowanie leków opioidowych o działaniu agonistyczno- antagonistycznym (nalbufiny, buprenorfiny, pentazocyny) nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia oddychania w czasie snu

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

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 z innymi lekami 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. Zazwyczaj odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

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%

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 uśmierzenia 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.

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.

Kwasica metaboliczna

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego 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).

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 rozwijać 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.

Objawy odstawienia podobne do tych obserwowanych po odstawieniu opioidów mogą wystąpić nawet w przypadku stosowania dawek terapeutycznych i krótkotrwałego podawania tramadolu (patrz punkt 4.8). Objawom odstawienia można zapobiec poprzez powolne zmniejszanie dawki po odstawieniu produktu, zwłaszcza jeśli był podawany przez długi czas.

Jeśli leczenie tramadolem nie jest już konieczne, dawkę należy stopniowo zmniejszać, aby uniknąć objawów odstawienia.

Rzadko zgłaszano przypadki uzależnienia i nadużywania (patrz punkt 4.8).

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Exbol pacjentom po urazie czaszki, pacjentom ze skłonnością do drgawek, zaburzeń dróg żółciowych, wstrząsu, zaburzeń świadomości o nieznanej przyczynie, obwodowych lub ośrodkowych zaburzeń oddechowych lub podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego.

Przedawkowanie paracetamolu może u niektórych pacjentów prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby.

W jednym badaniu stwierdzono, że podanie tramadolu podczas znieczulenia ogólnego enfluranem i podtlenkiem azotu nasiliło wspomnienia śródoperacyjne. Do czasu uzyskania dodatkowych informacji należy unikać stosowania tramadolu podczas płytkiej narkozy.

Produkt leczniczy 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 z:

- Nieselektywnymi inhibitorami MAO
Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.
- Selektywnymi inhibitorami MAO-A
Ekstrapolacja z nieselektywnych inhibitorów MAO.
Ryzyko zespołu serotoninowego: biegunka, tachykardia, potliwość, drżenie, splątanie, a nawet śpiączka.
- Selektywnymi inhibitorami 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 (patrz punkt 4.3).

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z:

- Alkoholem
Alkohol nasila sedatywne działanie leków przeciwbólowych z grupy opioidów.
Wpływ na koncentrację uwagi może spowodować zagrożenie podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie spożywać napojów alkoholowych i produktów leczniczych zawierających alkohol.
- Karbamazepiną i innymi aktywatorami enzymatycznymi
Ryzyko osłabienia skuteczności i skrócenia czasu działania ze względu na zmniejszenie stężenia tramadolu w osoczu.
- Opioidowymi lekami przeciwbólowymi o działaniu agonistycznym – antagonistycznym (buprenorfina, nalbufina, pentazocyna)
Osłabienie działania przeciwbólowego w wyniku kompetycyjnego blokowania receptorów z towarzyszącym ryzykiem wystąpienia objawów odstawiennych.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:

- Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i innych leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoninu (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoninu i noradrenalinu (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3.), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i mirtazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Inne pochodne opioidów (w tym leki przeciwkaszlowe 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 przeciwkaszlowe 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. Lek te mogą spowodować nadmierne hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego. Wpływ na koncentrację uwagi może zagrażać bezpieczeństwu podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
- 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.

- Jeśli względy medyczne tego wymagają, należy przeprowadzać okresową ocenę czasu protrombinowego podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego 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.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasie piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).
- 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 leczniczy Exbol jest produktem złożonym zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, jego stosowanie w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- Dane dotyczące paracetamolu:

Liczne dane dotyczące kobiet w ciąży nie wykazują wad rozwojowych, ani toksyczności dla płodu i (lub) noworodka. Badania epidemiologiczne dotyczące rozwoju neurologicznego u dzieci narażonych na paracetamol *in utero* nie przynoszą rozstrzygających wyników. Jeśli jest to klinicznie konieczne, paracetamol może być stosowany w czasie ciąży, jednak należy go stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas i możliwie najniższą częstotliwość.

- Dane dotyczące tramadolu:

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tramadolu w okresie ciąży nie powinien on być stosowany u ciężarnych kobiet.

Tramadol stosowany w okresie przed- i okołoporodowym nie zaburza czynności skurczowej macicy. U noworodków może wywoływać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawienego u noworodka.

Karmienie piersią:

Ponieważ produkt leczniczy Exbol jest produktem złożonym zawierającym dwie substancje czynne, w tym tramadol, jego stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- Dane dotyczące paracetamolu:

Paracetamol przenika do mleka kobiecego w ilościach nieistotnych klinicznie.

W dostępnych dotąd publikacjach nie stwierdza się przeciwwskazań do karmienia piersią w czasie stosowania przez kobiety karmiące produktów zawierających wyłącznie paracetamol.

- Dane dotyczące tramadolu:

Okolo 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę jest wydzielane w mleku kobiecym. Oznacza to, że w okresie bezpośrednio po porodzie, po doustnym zażyciu przez matkę dawki do 400 mg w ciągu doby, średnia dawka tramadolu przyjęta przez karmione piersią niemowlęta, wynosi 3% dawki przeliczonej na masę ciała matki. Z tego powodu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Alternatywą jest przerwanie karmienia piersią podczas leczenia tramadolem. Przerwanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne po przyjęciu jednej dawki tramadolu.

Płodność

Wyniki badań prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wskazują na to, by tramadol wywierał wpływ na płodność.

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu tramadolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu połączenia tramadolu i paracetamolu na płodność.

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 metabolizmu i odżywiania:

- *Częstość nieznana*: hipoglikemia, kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

Zaburzenia psychiczne:

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

Zaburzenia układu nerwowego:

- *Bardzo często*: zawroty głowy, senność.
- *Często*: ból głowy, drżenie.
- *Niezbyt często*: mimowolne skurcze mięśni, parestezje, niepamięć.
- *Rzadko*: ataksja, drgawki, omdlenie.
- *Częstość nieznana*: zaburzenia mowy, zespół serotoninowy.

Zaburzenia oka:

- *Rzadko*: niewyraźne widzenie, mioza.
- *Częstość nieznana*: rozszerzenie źrenic.

Zaburzenia ucha i błędnika:

- *Niezbyt często*: szum w uszach.

Zaburzenia serca:

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

Zaburzenia naczyniowe:

- *Niezbyt często:* nadciśnienie, uderzenia gorąca.

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 skóry i tkanki podskórnej:

- *Często:* nadmierne pocenie, 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, ból w klatce piersiowej.

Badania diagnostyczne:

- *Niezbyt często:* podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu

- *Bardzo rzadko:* nadużywanie.

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.
- 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 zwyżka) 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.
- Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, osutka krostkowa).

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów.

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: błądliwość 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 nieznacznie usuwany z surowicy przez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego leczenie ostrego zatrucia produktem leczniczym 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 przyjął ≥ 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, nioselektywnym 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 (75 mg + 650 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 75 mg + 650 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 (75 mg + 650 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 (75 mg + 650 mg) razem z pokarmem nie wpływa istotnie na maksymalne wartości stężenia osoczkowego czy stopień wchłaniania tramadolu ani paracetamolu, dlatego też produkt leczniczy Exbol może być przyjmowany podczas posiłku.

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% wydalane 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-acetylbenzochinonoimina), 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.

Wydalanie:

Tramadol i jego metabolity są wydalone 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 wydalany jest z organizmu po utworzeniu pochodnych sprzężonych z kwasem glukuronowym i siarkowym w sposób zależny od dawki. Mniej niż 9% paracetamolu wydalone 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.

Dowiedziano, 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
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania: 10, 30, 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28345

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2024

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.06.2025 r.