

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju  
Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju

1 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 50 mg tramadolklorida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 0,701 mg natrija.

#### Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju

2 ml otopine za injekciju/infuziju (1 ampula) sadrži 100 mg tramadolklorida.

1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg tramadolklorida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

2 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 1,402 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju

Otopina za injekciju/infuziju je bistra, bezbojna otopina, praktički bez čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje umjerene do jake boli.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Dozu treba individualno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika. Općenito treba odabrati najnižu učinkovitu dozu za analgeziju. Dnevne doze od 400 mg djelatne tvari ne smiju se prekoračiti, osim u posebnim okolnostima (npr. bolovi kod karcinoma i jaki postoperativni bolovi).

Ako nije drugačije propisano, Awardix otopinu za injekciju/infuziju treba primijeniti na sljedeći način:

*Odrasli i djeca starija od 12 godina*

Farmaceutski oblik	Jednokratna doza	Maksimalna dnevna doza
Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju	50 do 100 mg svakih 4 do 6 sati	400 mg

HALMED  
24 - 07 - 2024  
ODOBRENO

	(1 do 2 ampule) (vidjeti dio 5.1)	(do 8 ampula)
Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju	100 mg svakih 4 do 6 sati  (1 ampula) (vidjeti dio 5.1)	400 mg   (do 4 ampule)

Ako bol ne popusti i ne postigne se zadovoljavajući učinak 30-60 minuta nakon jednokratne doze od 50 mg tramadolklorida, može se dati druga jednokratna doza od 50 mg.

Ako u slučaju jake boli postoji vjerojatnost da će biti potrebna veća doza, veća se jednokratna doza Awardix otopine za injekciju/infuziju (100 mg tramadolklorida) može dati kao početna doza.

Ovisno o intenzitetu boli učinak traje između 4 i 6 sati. U liječenju jakih postoperativnih bolova mogu biti potrebne mnogo veće doze za analgeziju u ranom postoperacijskom razdoblju. Zahtjevi tijekom 24 sata obično nisu viši nego kod uobičajene primjene.

#### *Starije osobe*

Uglavnom nije potrebna prilagodba doze tramadola u bolesnika do 75 godina koji nemaju kliničke pokazatelje oštećenja funkcije jetre ili bubrega. U osoba starijih od 75 godina eliminacija tramadola može biti produljena. Stoga se, ako je neophodno, interval doziranja može produljiti ovisno o stanju bolesnika.

#### *Bubrežna insuficijencija/dijaliza i jetrena insuficijencija*

Eliminacija tramadola može biti produljena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre. Ovisno o njihovom stanju, u tih je bolesnika neophodno pozorno razmotriti produljenje vremenskih razmaka između pojedinih doza.

U slučajevima teške insuficijencije bubrega i/ili jetre Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju ili Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju se ne preporučuje.

#### *Pedijatrijska populacija*

Awardix otopina za injekciju/infuziju nije prikladna za primjenu u djece mlađe od godinu dana.

Djeci u dobi od 1 do 11 godina daje se 1 do 2 mg tramadolklorida na kilogram tjelesne mase kao jednokratna doza. Općenito treba odabrati najnižu učinkovitu dozu za analgeziju. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 8 mg po kilogramu tjelesne mase ili 400 mg. Treba se primijeniti niža od dvije doze.

U tu se svrhu Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju ili Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju razrijedi vodom za injekcije. Za informacije o odgovarajućim razrjeđenjima pogledajte dio 6.6.

#### *Napomena*

Preporučeno doziranje predstavlja smjernice. U načelu valja odabrati najnižu dozu koja uklanja bol. U liječenju kronične boli preporučuje se primjena fiksnog plana doziranja.

#### Način primjene

Otopina za injekciju/infuziju mora se davati polagano, tj. 1 ml Awardix otopine za injekciju/infuziju (što odgovara 50 mg tramadolklorida) u minuti ili razrijediti u infuzijskoj otopini i dati infuzijom.

Awardix otopina za injekciju/infuziju može se primijeniti intramuskularnom, intravenskom i subkutanom injekcijom ili intravenskom infuzijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### Trajanje liječenja

Awardix otopina za injekciju/infuziju nikako se ne smije primjenjivati dulje nego što je to apsolutno potrebno za liječenje. Ako je potrebno dugotrajno liječenje boli Awardix otopinom za injekciju/infuziju zbog prirode i težine bolesti, potrebno je pažljivo i redovito nadziranje (po potrebi s prekidima liječenja boli) kako bi se ustanovilo je li i u kojoj mjeri neophodan nastavak liječenja.

#### Ciljevi liječenja i prekid liječenja

Prije početka liječenja lijekom Awardix, potrebno je s bolesnikom dogovoriti strategiju liječenja, uključujući trajanje liječenja i ciljeve liječenja te plan završetka liječenja, u skladu sa smjernicama za liječenje boli. Tijekom liječenja potreban je čest kontakt između liječnika i bolesnika kako bi se procijenila potreba za nastavkom liječenja, razmotrio prekid liječenja i prilagodilo doziranje ako je potrebno. Kada bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, može biti preporučljivo postupno smanjivati dozu kako bi se spriječili simptomi ustezanja. U nedostatku odgovarajuće kontrole boli, potrebno je razmotriti moguću pojavu hiperalgezije, tolerancije i progresije osnovne bolesti (vidjeti dio 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

Awardix otopina za injekciju/infuziju je kontraindicirana:

- Kod preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- U akutnoj intoksikaciji s alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima.
- U bolesnika koji primaju inhibitore monoaminooksidaze (MAO) ili koji su ih dobivali tijekom posljednjih 14 dana prije toga (vidjeti dio 4.5).
- U bolesnika s epilepsijom koja nije kontrolirana odgovarajućom terapijom.
- Kao zamjena kod liječenja sindroma ustezanja.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Awardix otopina za injekciju/infuziju se s posebnim oprezom primjenjuje u bolesnika s opioidnom ovisnošću, bolesnika s ozljedama glave, u stanju šoka, sa smanjenim stanjem svijesti nepoznata uzroka, s poremećajem respiratornog centra ili funkcije te u slučaju povišenog intrakranijalnog tlaka.

Oprez je također potreban kod primjene tramadola u bolesnika koji su osjetljivi na opijate.

Oprez je potreban u liječenju bolesnika s respiratornom depresijom ili ako se istodobno primjenjuju depresori SŽS-a (vidjeti dio 4.5) te ako je značajno prekoračena preporučena doza (vidjeti dio 4.9) jer se u tim situacijama ne može isključiti mogućnost pojave respiratorne depresije.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Povećan rizik može biti povezan s primjenom doza koje prekoračuju preporučenu dnevnu dozu (400 mg). Tramadol može povećati rizik za pojavu konvulzija ako se kombinira s drugim lijekovima koji snižavaju prag za pojavu konvulzija (vidjeti dio 4.5). Bolesnici koji boluju od epilepsije ili oni koji su skloni pojavi konvulzija mogu se liječiti tramadolom samo iznimno kada za to postoje opravdani razlozi.

#### Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, bolest potencijalno opasna po život, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim agensima ili tramadol kao monoterapiju (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 4.9).

Ako je klinički opravdano istodobno liječenje drugim serotonergičkim agensima, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno prilikom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromišićne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Prekid liječenja serotonergičkim lijekovima obično dovodi do brzog poboljšanja

H A L M E D  
24 - 07 - 2024  
O D O B R E N O

stanja.

#### Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. *central sleep apnea*, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioida može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioida.

#### Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje je potrebno praćenje bolesnika i nadomjesna terapija glukokortikoidima. Simptomi akutne ili kronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaku bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni tlak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak težine.

#### Tolerancija i poremećaj uporabe opioida (zlouporaba i ovisnost)

Tolerancija, fizička i psihička ovisnost te poremećaj uporabe opioida (engl. *opioid use disorder*, OUD) mogu se razviti nakon ponavljane primjene opioida kao što je Awardix. Ponavljana primjena lijeka Awardix može dovesti do poremećaja uporabe opioida (OUD). Viša doza i dulje trajanje liječenja opioidom mogu povećati rizik od razvoja OUD-a. Zlouporaba ili namjerna pogrešna primjena lijeka Awardix može dovesti do predoziranja i/ili smrti. Rizik od razvoja OUD-a povećan je u bolesnika s osobnom ili obiteljskom (roditelji ili braća i sestre) anamnezom poremećaja uporabe psihoaktivnih tvari (uključujući poremećaj uzimanja alkohola), u trenutačnih korisnika duhana ili u bolesnika s osobnom anamnezom drugih poremećaja mentalnog zdravlja (npr. velika depresija, anksioznost i poremećaji osobnosti).

Prije početka liječenja lijekom Awardix i tijekom liječenja potrebno je s bolesnikom dogovoriti ciljeve liječenja i plan završetka liječenja (vidjeti dio 4.2). Također, prije i tijekom liječenja bolesnika je potrebno upoznati s rizicima i znakovima OUD-a. Ako se ti znakovi pojave, bolesnike je potrebno savjetovati da se obrate svom liječniku.

Bolesnike je potrebno pratiti radi moguće pojave znakova ponašanja povezanog s traženjem lijeka (npr. preuranjeni zahtjevi za novim izdavanjem lijeka). To uključuje provjeru istodobno uzimanih opioida i psihoaktivnih lijekova (kao što su benzodiazepini). Za bolesnike sa znakovima i simptomima OUD-a potrebno je razmotriti savjetovanje sa specijalistom za ovisnosti.

Tramadol nije prikladna zamjena za liječenje bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može suprimirati simptome uestezanja od morfija.

Istodobna primjena tramadola i sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih se rizika sedativi s opioidima trebaju propisivati samo bolesnicima za koje nema drugih načina liječenja. Ako se donese odluka o propisivanju tramadola istodobno sa sedativima, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu preporučuje obavijestiti bolesnike i njihove skrbnike kako bi bili svjesni tih simptoma (vidjeti dio 4.5).

Ako bolesniku više nije potrebna terapija tramadolom, savjetuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi uestezanja.

#### *Metabolizam putem CYP2D6*

Tramadol se metabolizira putem jetrenog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima manjak ili potpuni nedostatak ovog enzima, možda neće biti moguće postići odgovarajući analgetski učinak. Procjene ukazuju da do 7% bjelačke populacije može imati ovu deficijenciju. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, čak i kod uobičajeno propisanih doza postoji rizik od razvoja nuspojava opioidne toksičnosti.

Opći simptomi opioidne toksičnosti uključuju konfuziju, somnolenciju, plitko disanje, sužene zjenice,

H A L M E D
24 - 07 - 2024
ODOBRENO

mučninu, povraćanje, konstipaciju i gubitak apetita. U teškim slučajevima to može uključivati cirkulatornu i respiratornu depresiju koje mogu ugrožavati život i u vrlo rijetkim slučajevima biti smrtonosne. Procjene prevalencije vrlo brzih metabolizatora u različitim populacijama sažete su u nastavku:

Populacija	Prevalencija %
afrička/etiopska	29%
afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bjelačka	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoeuropska	1% do 2%

#### *Postoperativna primjena u djece*

U objavljenoj literaturi prijavljeni su slučajevi postoperativne primjene tramadola u djece nakon tonzilektomije i/ili adenoidektomije zbog opstruktivne apneje u snu koja je dovela do rijetkih, ali po život opasnih nuspojava. Potreban je izniman oprez pri primjeni tramadola za ublažavanje postoperativne boli u djece, te je potrebno pomno pratiti pojavu simptoma opioidne toksičnosti, uključujući respiratornu depresiju.

#### *Djeca s kompromitiranom respiratornom funkcijom*

Ne preporučuje se primjena tramadola u djece u koje postoji mogućnost kompromitirane respiratorne funkcije, uključujući neuromuskularne poremećaje, teška srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih dišnih putova ili pluća, višestruke traume ili opsežne kirurške zahvate. Ovi čimbenici mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Awardix otopina za injekciju/infuziju se ne smije primjenjivati istodobno s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika prethodno liječenih MAO inhibitorima i to u razdoblju od 14 dana prije primjene opioida petidina, zapaženo je po život opasno djelovanje na središnji živčani sustav te respiratornu i kardiovaskularnu funkciju. Iste se interakcije s MAO inhibitorima ne mogu isključiti tijekom liječenja Awardix otopinom za injekciju/infuziju.

Istodobna primjena Awardix otopine za injekciju/infuziju i drugih lijekova koji djeluju depresorno na središnji živčani sustav (SŽS), uključujući i alkohol, može pojačati depresorne učinke na SŽS (vidjeti dio 4.8).

Rezultati dosad provedenih farmakokinetičkih ispitivanja pokazali su da je mala vjerojatnost za klinički značajne interakcije pri istodobnoj ili prijašnjoj primjeni cimetidina (inhibitor enzima). Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgetički učinak i skratiti trajanje učinka.

Istodobna primjena opioida sa sedativima kao što su benzodiazepini ili srodni lijekovi povećava rizik za pojavu sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog učinka na središnji živčani sustav. Doziranje i trajanje istodobne primjene mora se ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena lijeka Awardix s gabapentinoidima (gabapentin i pregabalin) može dovesti do respiratorne depresije, hipotenzije, duboke sedacije, kome ili smrti.

Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI, eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*), selektivnih inhibitora ponovne

H A L M E D
24 - 07 - 2024
ODOBRENO

pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, engl. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag napadaja (kao što su bupropion, mirtazapin i tetrahidrokanabinol) za izazivanje konvulzija.

Istodobna primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), MAO-inhibitori (vidjeti dio 4.3), triciklički antidepresivi i mirtazapin, može uzrokovati serotoniniski sindrom, stanje potencijalno opasno po život (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene tramadola i kumarinskih antikoagulansa (npr. varfarina) s obzirom na to da su prijavljeni slučajevi povećanog INR (engl. *International Normalised Ratio*) s obilnim krvarenjima i ekhimozom u nekih bolesnika.

Druge djelatne tvari koje inhibiraju enzime CYP3A4, kao što su ketokonazol i eritromicin, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacija), a vjerojatno i metabolizam aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinička važnost te interakcije nije poznata (vidjeti dio 4.8).

U ograničenom je broju ispitivanja u bolesnika s postoperativnom boli bila povećana potreba za tramadolom uslijed pre- ili postoperativne primjene antiemetika ondansetrona, antagonista receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ispitivanja tramadola na životinjama pokazala su da tramadol u vrlo visokim dozama ima učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet. Teratogeni učinci nisu zamijećeni. Tramadol prolazi kroz placentu. Ne postoji dovoljno dokaza o sigurnosti primjene tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati u trudnica.

Tramadol primijenjen prije ili tijekom poroda ne utječe na kontraktilnost uterusa. U novorođenčadi može izazvati promjene u brzini disanja koje obično nisu klinički značajne. Kronična primjena tramadola tijekom trudnoće može dovesti do simptoma ustezanja u novorođenčeta.

##### Dojenje

Otprilike 0,1 % doze tramadola koji uzima majka izlučuje se u majčino mlijeko. U slučaju peroralne primjene dnevne doze do 400 mg u majke tijekom razdoblja neposredno nakon poroda to odgovara srednjoj količini tramadola koju proguta dojenče od 3% doze prilagođene za tjelesnu težinu majke. Zbog toga se tramadol ne smije primjenjivati tijekom dojenja ili je dojenje potrebno prekinuti za vrijeme liječenja tramadolom. Prekid dojenja uglavnom nije potreban ako se primjeni samo jedna doza tramadola.

##### Plodnost

Praćenje nakon stavljanja lijeka u promet ne upućuje na učinak tramadola na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak tramadola na plodnost.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Čak i onda kada se uzima prema uputama, Awardix otopina za injekciju/infuziju može uzrokovati učinke poput somnolencije i omaglice te negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To se naročito odnosi na istodobno uzimanje s alkoholom i drugim psihotropnim supstancijama.

#### **4.8 Nuspojave**

Za procjenu učestalosti nuspojava korištena je sljedeća klasifikacija:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Najčešće prijavljene nuspojave koje su se dogodile za vrijeme liječenja lijekovima Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju ili Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju su mučnina i omaglica, a obje se javljaju u više od 1 na 10 korisnika lijeka.

#### Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje pri disanju, angioneurotski edem) i anafilaksija.

#### Srčani poremećaji

Manje često: Učinci na kardiovaskularnu regulaciju (palpitacije, tahikardija). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

Rijetko: Bradikardija.

#### Pretrage

Rijetko: Povišen krvni tlak.

#### Krvožilni poremećaji

Manje često: Učinci na kardiovaskularnu regulaciju (posturalna hipotenzija ili kardiovaskularni kolaps). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: Omaglica.

Često: Glavobolja, somnolencija.

Rijetko: Parestezija, tremor, nevoljne mišićne kontrakcije, poremećaj koordinacije, sinkopa, poremećaji govora.

Konvulzije su nastupile uglavnom nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istodobnog liječenja s lijekovima koji mogu sniziti prag za napadaje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Nepoznato: Serotoninski sindrom.

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: Promjene apetita.

Nepoznato: Hipoglikemija.

#### Psijijatrijski poremećaji

Rijetko: Halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirij, anksioznost i noćne more.

Psihičke nuspojave, koje mogu nastupiti nakon primjene Awardix otopine za injekciju/infuziju, variraju po intenzitetu i prirodi (ovisno o osobnosti bolesnika i o trajanju liječenja).

One obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično podizanje raspoloženja, povremeno disforiju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost) te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (npr. ponašanje pri donošenju odluka, poremećaji percepcije).

Može nastati i ovisnost.<sup>1</sup>

Simptomi reakcija uzimanja, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kao što slijedi: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkineza, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, koji su zabilježeni u vrlo rijetkim slučajevima prilikom prekida uzimanja tramadola uključuju: napadaje panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus te neuobičajne simptome na SŽS-u (npr. konfuzija, deluzija, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

#### Poremećaji oka

Rijetko: Mioza, zamagljen vid, midrijaza.

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: Respiratorna depresija, dispneja.

Može doći do respiratorne depresije ako se preporučene doze znatno prekorače i ako se druge tvari sa središnjim depresornim učinkom primjenjuju zajedno (vidjeti dio 4.5).

Zabilježeno je pogoršanje astme, iako nije utvrđena uzročna veza.

Nepoznato: Štucavica.

#### Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: Mučnina.

Često: Povraćanje, konstipacija, suha usta.

Manje često: Nagon na povraćanje, gastrointestinalna nelagoda (npr. osjećaj težine u želucu, nadutost), proljev.

#### Poremećaji jetre i žuči

U nekoliko izoliranih slučajeva zabilježen je porast vrijednosti jetrenih enzima, što je vremenski bilo povezano s primjenom terapijskih doza tramadola.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Pretjerano znojenje.

Manje često: Kožne reakcije (npr. svrbež, crvenilo kože, urtikarija).

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Rijetko: Slabost mišića.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: Poremećaji mokrenja (dizurija i retencija urina).

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: Umor.

<sup>1</sup> Ponavljana primjena lijeka Awardix može dovesti do razvoja ovisnosti o lijeku, čak i pri terapijskim dozama. Rizik od ovisnosti o lijeku može varirati ovisno o bolesnikovim individualnim čimbenicima rizika, doziranju i trajanju liječenja opioidom (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Nakon intoksikacije tramadolom u načelu se mogu očekivati simptomi koji nalikuju simptomima drugih analgetika (opioida) s centralnim djelovanjem. Oni obuhvaćaju osobito miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja. Prijavljeni su i slučajevi serotoniniskog sindroma.

### Liječenje

Provode se opće hitne mjere prve pomoći. Potrebno je osigurati prohodnost dišnih puteva (aspiracija), održavati disanje i cirkulaciju ovisno o simptomima. Antidot za depresiju respiracije jest nalokson. U pokusima koji su provedeni na životinjama nalokson nije imao učinka na konvulzije. U takvim se

HALMED  
24 - 07 - 2024  
ODOBRENO



slučajevima mora intravenski dati diazepam.

Tramadol se iz seruma minimalno eliminira hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga provođenje samo hemodijalize ili hemofiltracije nije prikladno za liječenje akutnog trovanja tramadol otopinom za injekciju/infuziju.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali opiodi, ATK oznaka: N02AX02.

#### Mehanizam djelovanja

Tramadol je opiodni analgetik s centralnim djelovanjem. On je neselektivni čisti agonist  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opiodnih receptora s većim afinitetom za  $\mu$  receptor. Drugi mehanizmi koji pridonose njegovom analgetskom učinku jesu inhibicija ponovne pohrane noradrenalina i poticanje oslobađanja serotonina.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Tramadol ima antituzički učinak. U odnosu na morfij, široki raspon analgetskih doza tramadola ne utječe na depresiju disanja. Također, ima manji učinak na motilitet probavnog sustava. Učinci na kardiovaskularni sustav su blagi. Učinak tramadola je između 1/10 (jedne desetine) do 1/6 (jedne šestine) učinka morfija.

#### *Pedijatrijska populacija*

Učinci enteralne i parenteralne primjene tramadola ispitani su u kliničkim ispitivanjima koja uključuju više od 2000 pedijatrijskih bolesnika u dobi od novorođenčeta do 17 godina starosti. Pokazatelji za liječenje boli koji su proučavani u tim ispitivanjima uključuju bol nakon operacije (uglavnom abdominalno), nakon kirurškog zahvata zuba, zbog prijeloma, opekotina i trauma, kao i drugih bolnih stanja koja će vjerojatno zahtijevati analgetsko liječenje tijekom najmanje 7 dana.

U pojedinačnim dozama do 2 mg/kg ili višestrukim dozama do 8 mg/kg dnevno (do maksimalno 400 mg dnevno) utvrđeno je da je učinkovitost tramadola bolja od placeba i superiorna ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su učinkovitost tramadola. Sigurnosni profil tramadola bio je sličan u odraslih i pedijatrijskih bolesnika starijih od 1 godine (vidjeti dio 4.2).

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, više od 90% tramadola se apsorbira iz probavnog trakta. Prosječna apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 70%, neovisno o istodobnom uzimanju hrane. Do razlike između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog malog učinka prvog prolaska. Učinak prvog prolaska nakon oralne primjene iznosi maksimalno 30%.

#### Distribucija

Nakon oralne primjene tramadola od 100 mg u tekućem obliku, vršna koncentracija u plazmi  $C_{max}$  od  $309 \pm 90$  ng/ml postiže se poslije 1,2 sata. Nakon iste oralne doze u čvrstom obliku,  $C_{max}$  je  $280 \pm 49$  ng/ml poslije 2 sata.

Tramadol ima veliki afinitet za tkiva ( $Vd, \beta = 203 \pm 40$  l). Oko 20% veže se za proteine plazme.

Tramadol prolazi krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Djelatna tvar i njezin O-dezmetil derivat mogu se u vrlo malim količinama naći u majčinu mlijeku (0,1%, odnosno 0,02% primijenjene doze).

#### Biotransformacija

U ljudi se tramadol metabolizira uglavnom N- i O-demetilacijom i konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Farmakološki je aktivan samo O-dezmetiltramadol. Između

H A L M E D
24 - 07 - 2024
ODOBRENO

drugih metabolita postoje značajne interindividualne kvantitativne razlike. Do sada je u urinu detektirano jedanaest metabolita. Pokusi na životinjama su pokazali da je O-dezmetiltramadol za faktor 2–4 jači od matične tvari. Njegovo poluvrijeme eliminacije,  $t_{1/2\beta}$ , (6 zdravih dobrovoljaca) iznosi 7,9 sati (u rasponu od 5,4–9,6 sati) i približno je jednako onome tramadola.

Inhibicija jednoga ili obiju vrsta izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na plazmatske koncentracije tramadola ili njegova aktivnog metabolita.

### Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se potpuno izlučuju preko bubrega. Kumulativno izlučivanje u urinu iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. Poluvrijeme eliminacije  $t_{1/2,8}$  je oko 6 h, bez obzira na način primjene. U bolesnika starijih od 75 godina može se produljiti za faktor od približno 1,4. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvrijeme se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre, utvrđena su poluvremena eliminacije od  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) i  $18,5 \pm 9,4$  h (O-dezmetiltramadol), a u ekstremnom slučaju 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $< 5$  ml/min), vrijednosti su iznosile  $11 \pm 3,2$  h i  $16,9 \pm 3$  h, a u ekstremnom slučaju 19,5 h odnosno 43,2 h.

### Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Odnos između koncentracija u serumu i analgetskog učinka ovisi o dozi, ali znatno varira u pojedinim slučajevima. Koncentracija 100–300 ng/ml u serumu obično je učinkovita.

### *Pedijatrijska populacija*

Opaženo je da su farmakokinetika tramadola i O-dezmetiltramadola nakon oralne primjene pojedinačne i višekratne doze u ispitanika u dobi od 1 do 16 godina starosti općenito slične kao u odraslih kad se doza prilagodi po tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću u djece dobi od 8 godina i manje.

Farmakokinetika tramadola i O-dezmetiltramadola je ispitivana u djece mlađe od 1 godine, ali nije u potpunosti karakterizirana. Izvješća iz ispitivanja koja uključuju ovu dobnu skupinu navode da se stopa formiranja O-dezmetiltramadola putem CYP2D6 kontinuirano povećava u novorođenčadi i pretpostavlja se da se razina aktivnosti CYP2D6 zabilježena u odraslih, u djece dostiže oko 1 godine starosti. Dodatno, nezreli sustavi glukuronidacije i renalne funkcije mogu rezultirati sporom eliminacijom i akumulacijom O-dezmetiltramadola u djece mlađe od 1 godine.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nakon ponovljene oralne i parenteralne primjene tramadola u štakora i pasa tijekom 6–26 tjedana, te oralne primjene u pasa u trajanju od 12 mjeseci, provedena su hematološka, kliničko-kemijska i histološka ispitivanja koja su pokazala da nema dokaza za promjene koje se mogu dovesti u vezu sa djelatnom tvari. Manifestacije na središnjem živčanom sustavu nastupile su samo nakon velikih doza koje su bile znatno veće od terapijskog raspona: nemir, salivacija, konvulzije te smanjeno dobivanje na težini. Štakori i psi podnosili su bez ikakvih reakcija oralne doze od 20 mg/kg odnosno 10 mg/kg tjelesne težine, a psi rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine.

U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan navise imale toksičan učinak na ženke i povećale neonatalni mortalitet. Retardacija na potomstvu nastupila je u obliku poremećaja osifikacije i kasnijeg otvaranja vagine i očiju. Djelatna tvar nije negativno utjecala na plodnost mužjaka. U kunića je toksičan učinak utvrđen na ženkama počevši od 125 mg/kg pa navise, te anomalije na kosturu u mladunaca.

U nekim je *in vitro* testovima dokazan mutageni učinak. U ispitivanjima *in vivo* nije bilo takvih učinaka. Tramadol se, prema dosadašnjim saznanjima, može klasificirati kao nemutageni supstancija.

Provedena su ispitivanja tumorigenog potencijala tramadolklorida u štakora i miševa. Ispitivanje na štakorima nije pružilo dokaze o povećanju učestalosti tumora povezano s tramadolom. U ispitivanju na miševima zabilježen je porast učestalosti adenoma jetrenih stanica u mužjaka (o dozi ovisno, neznajno povećanje od 15 mg/kg naviše) i povećanje plućnih tumora u ženki u svim dozirnim skupinama (značajno, ali neovisno o dozi).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev acetat, bezvodni  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi do 25°C sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 4,2%-tni natrijev bikarbonat
- Ringerova otopina

Kemijska i fizička stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 5 dana na temperaturi do 25°C sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 0,9%-tni natrijev klorid
- 0,18%-tni natrijev klorid i 4%-tna glukoza (dekstroza)
- spojevi natrijeva laktata
- 5%-tna glukoza (dekstroza)

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja u uporabi i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju

Ampule označene crvenom točkom i plavim prstenom (Ph. Eur. staklo vrste I, prozirno staklo): 1, 5, 10, 20, 25 i 100 ampula s 1 ml otopine za injekciju/infuziju, pakirane u PVC - aluminij blister, u kutiji.

#### Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju

Ampule označene crvenom točkom i zelenim prstenom (Ph. Eur. staklo vrste I, prozirno staklo): 1, 5, 10, 20, 25 i 100 ampula s 2 ml otopine za injekciju/infuziju, pakirane u PVC - aluminij blister, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

<b>H A L M E D</b>
24 - 07 - 2024
<b>ODOBRENO</b>

Awardix otopina za injekciju/infuziju može se miješati u rasponu koncentracija od 0,2 mg/ml do 5,0 mg/ml do 24 sata s 4,2%-tnim natrijevim bikarbonatom i Ringerovom otopinom i do 5 dana sa sljedećim infuzijskim otopinama:

- 0,9%-tni natrijev klorid
- 0,18%-tni natrijev klorid i 4%-tna glukoza
- spojevi natrijeva laktata
- 5%-tna glukoza

Sljedeći pregled pokazuje koncentracije koje se postižu nakon razrjeđivanja s vodom za injekcije.

Razrjeđenje Awardix 50 mg otopine za injekciju/infuziju i Awardix 100 mg otopine za injekciju/infuziju:

s vodom za injekcije		dobiju se sljedeće koncentracije:
Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju	Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju	
1 ml + 1 ml	2 ml + 2 ml	25,0 mg/ml
1 ml + 2 ml	2 ml + 4 ml	16,7 mg/ml
1 ml + 3 ml	2 ml + 6 ml	12,5 mg/ml
1 ml + 4 ml	2 ml + 8 ml	10,0 mg/ml
1 ml + 5 ml	2 ml + 10 ml	8,3 mg/ml
1 ml + 6 ml	2 ml + 12 ml	7,1 mg/ml
1 ml + 7 ml	2 ml + 14 ml	6,3 mg/ml
1 ml + 8 ml	2 ml + 16 ml	5,6 mg/ml
1 ml + 9 ml	2 ml + 18 ml	5,0 mg/ml

Primjer: Djetetu čija tjelesna masa iznosi 45 kg želi se dati 1,5 mg tramadolklorida na kg tjelesne mase. Potrebna je doza od 67,5 mg tramadolklorida. U tu se svrhu 2 ml Awardix 50 mg otopine za injekciju/infuziju (što odgovara dvjema 1 ml ampulama) ili 2 ml Awardix 100 mg otopine za injekciju/infuziju (što odgovara jednoj 2 ml ampuli) razrijedi s 4 ml vode za injekcije. Tako se dobije koncentracija od 16,7 mg tramadolklorida na 1 ml. Nakon toga daje se 4 ml (oko 67 mg tramadolklorida) razrijeđene otopine.

Neiskorišten sadržaj otvorenih ampula Awardix otopine za injekciju/infuziju mora se baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Awardix 50 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-944643023

Awardix 100 mg otopina za injekciju/infuziju: HR-H-840360429

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. siječnja 2018.

Datum obnove odobrenja: 26. srpnja 2022.

HALMED
24 - 07 - 2024
ODOBRENO

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. srpnja 2024.

**H A L M E D**  
**24 - 07 - 2024**  
**ODOBRENO**