

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Awardix 100 mg/ml oralne kapi, otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Awardix 100 mg/ml oralne kapi, otopina (za bočicu sa zatvaračem s kapaljkom)*

1 ml (40 kapi) oralnih kapi, otopine sadrži 100 mg tramadolklorida.

0,5 ml (20 kapi) oralnih kapi, otopine sadrži 50 mg tramadolklorida.

*Awardix 100 mg/ml oralne kapi, otopina (za bočicu s odmjernom pumpicom)*

1 ml (8 pritisaka) oralnih kapi, otopine sadrži 100 mg tramadolklorida.

0,5 ml (4 pritiska) oralnih kapi, otopine sadrži 50 mg tramadolklorida.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml oralnih kapi, otopine sadrži 200 mg saharoze.

1 ml oralnih kapi, otopine sadrži 1 mg makrogolglicerolhidroksistearata.

1 ml oralnih kapi, otopine sadrži 150 mg propilenglikola.

1 ml oralnih kapi, otopine sadrži 0,09 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralne kapi, otopina (oralne kapi).

Awardix 100 mg/ml oralne kapi, otopina je bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje srednje jake do jake boli.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

**Imajte na umu da su bočice lijeka Awardix oralne kapi, otopine opremljene ili sa zatvaračem s kapaljkom ili s odmjernom pumpicom. Jedan pritisak odmjerne pumpice odgovara 5 kapi iz zatvarača s kapaljkom.** Za više detalja pogledajte tablicu ispod.

Pritisak odmjerne pumpice	Sadržaj tramadolklorida	Odgovarajući broj kapi
1x	12,5 mg	5 kapi
2x	25 mg	10 kapi
3x	37,5 mg	15 kapi
4x	50 mg	20 kapi
5x	62,5 mg	25 kapi
6x	75 mg	30 kapi
7x	87,5 mg	35 kapi

8x	100 mg	40 kapi
----	--------	---------

### Awardix sa zatvaračem s kapaljkom:

Dozu treba individualno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika.

Općenito, potrebno je odabrati najnižu učinkovitu djelotvornu dozu. Dnevna doza djelatne tvari od 400 mg ne smije se prekoračiti, osim ako ne postoje posebne medicinske okolnosti (npr. boli kod karcinoma i jake postoperativne boli).

Ako nije drugačije propisano, Awardix treba davati kako slijedi:

*Odrasli i djeca starija od 12 godina*

Farmaceutski oblik	Jednokratna doza	Maksimalna dnevna doza
Awardix 100 mg/ml oralne kapi, otopina	50 do 100 mg svakih 4 do 6 sati  (20 do 40 kapi) (vidjeti dio 5.1)	400 mg  (do 160 kapi)

Ako 30-60 minuta nakon primjene jednokratne doze od 50 mg tramadolklorida bol ne popusti i ne postigne se zadovoljavajući analgetski učinak, može se dati druga jednokratna doza od 50 mg. Ako u slučaju jake boli postoji vjerojatnost da će biti potrebna veća doza, kao početna doza može se primijeniti veća jednokratna doza lijeka Awardix (100 mg tramadolklorida).

Ovisno o intenzitetu boli učinak traje 4 do 6 sati. U liječenju jakih postoperativnih bolova, kada bol treba odmah ukloniti, čak i više doze se mogu pokazati potrebnim u ranom postoperativnom razdoblju. Doze koje se primjenjuju tijekom 24 sata obično nisu više od doza koje se primjenjuju tijekom konvencionalnog liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Awardix nije prikladan za primjenu u djece mlađe od godinu dana.

Preporučuje se da djeca u dobi od 1 do 11 godina uzimaju Awardix sa zatvaračem s kapaljkom, a ne s odmjernom pumpicom, jer se tako može dobiti točnija doza temeljena na tjelesnoj težini.

Djeci u dobi od 1 do 11 godina daje se 1 do 2 mg tramadolklorida na kg tjelesne težine kao jednokratna doza. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 8 mg po kg tjelesne težine ili 400 mg. Treba dati nižu od dvije doze.

Doziranje na temelju tjelesne težine djece starije od 1 godine (za bočicu sa zatvaračem s kapaljkom):

Dobna skupina	Tjelesna težina	Broj kapi za pojedinačnu dozu (1 do 2 mg/kg)
1 godina	10 kg	4 do 8
3 godine	15 kg	6 do 12
6 godina	20 kg	8 do 16
9 godina	30 kg	12 do 24
11 godina	45 kg	18 do 36

#### *Starije osobe*

Obično nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi do 75 godina u kojih se klinički ne manifestira insuficijencija jetre ili bubrega. U bolesnika starijih od 75 godina eliminacija se može produžiti. Zbog toga se, ako je potrebno, trebaju povećati intervali između doza sukladno potrebama bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

U bolesnika s insuficijencijom jetre i/ili bubrega usporena je eliminacija tramadola. U tih bolesnika treba razmotriti povećanje intervala između doza sukladno potrebama bolesnika.

### ***Napomena***

Preporučeno doziranje predstavlja samo smjernice. Za liječenje kronične boli, Awardix 100 mg/ml oralne kapi treba primijeniti u skladu s fiksnim planom doziranja.

### Način primjene

Oralne kapi treba uzeti s tekućinom ili na šećeru, neovisno o hrani.

*Sadržaj tramadolklorida u određenom broju kapi:*

Broj kapi	Sadržaj tramadolklorida
1 kap	2,5 mg
5 kapi	12,5 mg
10 kapi	25 mg
15 kapi	37,5 mg
20 kapi	50 mg
25 kapi	62,5 mg
30 kapi	75 mg
35 kapi	87,5 mg
40 kapi	100 mg

### Trajanje liječenja

Awardix se ne smije ni u kojem slučaju davati dulje nego što je to apsolutno potrebno za liječenje. Ako je potrebno liječenje kroz dulje vrijeme s lijekom Awardix zbog prirode i ozbiljnosti bolesti, treba pažljivo i redovito provjeravati (ako je potrebno i s prekidima u liječenju) je li liječenje još uvijek potrebno i u kojoj mjeri.

### **Awardix s odmjernom pumpicom:**

Prije prvog korištenja odmjerne pumpice treba pritisnuti 7 puta kako bi se napunio mehanizam pumpice.

Dozu treba individualno prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti bolesnika. Općenito, potrebno je odabrati najnižu učinkovitu djelotvornu dozu. Dnevna doza djelatne tvari od 400 mg ne smije se prekoračiti, osim ako ne postoje posebne medicinske okolnosti (npr. boli kod karcinoma i jake postoperativne boli).

Ako nije drugačije propisano, Awardix treba davati kako slijedi:

*Odrasli i djeca starija od 12 godina*

Farmaceutski oblik	Jednokratna doza	Maksimalna dnevna doza
Awardix 100 mg/ml oralne kapi, otopina	50 do 100 mg svakih 4 do 6 sati  (pritiskom na pumpicu 4 do 8 puta) (vidjeti dio 5.1)	400 mg  (pritiskom na pumpicu do 32 puta)

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

Ako u slučaju jake boli postoji vjerojatnost da će biti potrebna veća doza, kao početna doza može se primijeniti veća jednokratna doza lijeka Awardix (100 mg tramadolklorida).

Ovisno o intenzitetu boli učinak traje 4 do 6 sati. U liječenju jakih postoperativnih bolova, kada bol treba odmah ukloniti, čak i više doze se mogu pokazati potrebnim u ranom postoperativnom razdoblju. Doze koje se primjenjuju tijekom 24 sata obično nisu više od doza koje se primjenjuju tijekom konvencionalnog liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Awardix nije prikladan za primjenu u djece mlađe od godinu dana.

Preporučuje se da djeca u dobi od 1 do 11 godina uzimaju Awardix sa zatvaračem s kapaljkom, a ne s odmjernom pumpicom, jer se tako može dobiti točnija doza temeljena na tjelesnoj težini.

Djeci u dobi od 1 do 11 godina daje se 1 do 2 mg tramadolklorida na kg tjelesne težine kao jednokratna doza. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 8 mg po kg tjelesne težine ili 400 mg. Treba dati nižu od dvije doze.

#### *Starije osobe*

Obično nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi do 75 godina u kojih se klinički ne manifestira insuficijencija jetre ili bubrega. U bolesnika starijih od 75 godina eliminacija se može produžiti. Zbog toga se, ako je potrebno, trebaju povećati intervali između doza sukladno potrebama bolesnika.

#### *Oštećenje funkcije bubrega/dijaliza i oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s insuficijencijom jetre i/ili bubrega usporena je eliminacija tramadola. U tih bolesnika treba razmotriti povećanje intervala između doza sukladno potrebama bolesnika.

#### **Napomena**

Preporučeno doziranje predstavlja samo smjernice. Za liječenje kronične boli, Awardix 100 mg/ml oralne kapi treba primijeniti u skladu s fiksnim planom doziranja.

#### Način primjene

Oralne kapi treba uzeti s tekućinom ili na šećeru, neovisno o hrani.

#### Trajanje liječenja

Awardix se ne smije ni u kojem slučaju davati dulje nego što je to apsolutno potrebno za liječenje. Ako je potrebno liječenje kroz dulje vrijeme s lijekom Awardix zbog prirode i ozbiljnosti bolesti, treba pažljivo i redovito provjeravati (ako je potrebno i s prekidima u liječenju) je li liječenje još uvijek potrebno i u kojoj mjeri.

### **4.3 Kontraindikacije**

Awardix je kontraindiciran:

- u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u akutnoj intoksikaciji alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili drugim psihotropnim lijekovima.
- u bolesnika koji se liječe MAO-inhibitorima ili koji su ih uzimali u posljednjih 14 dana (vidjeti dio 4.5.).
- u bolesnika u kojih epilepsija nije adekvatno kontrolirana lijekovima.
- u liječenju sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

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

Awardix se smije upotrebljavati samo uz poseban oprez u bolesnika koji su ovisni o opioidima, u

bolesnika s povredom glave, u šoku, s promijenjenim stanjem svijesti nepoznata uzroka, poremećajima koji zahvaćaju dišni centar ili dišnu funkciju ili u slučaju povećanog intrakranijalnog tlaka.

U bolesnika koji su osjetljivi na opijate, lijek se može upotrebljavati samo uz oprez.

U bolesnika s respiratornom depresijom ili onih koji istodobno uzimaju lijekove koji uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.5) ili ako je preporučena dnevna doza značajno prekoračena (vidjeti dio 4.9), liječenje treba provoditi uz oprez jer se u tim uvjetima ne može isključiti respiratorna depresija.

Zabilježeni su slučajevi konvulzija u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati ako se prekorači preporučena dnevna doza (400 mg). Također, tramadol može povećati rizik od konvulzija ako se kombinira s drugim lijekovima koji snižavaju prag izazivanja konvulzija (vidjeti dio 4.5). Osobe koje boluju od epilepsije ili osobe sklone konvulzijama smiju biti liječeni tramadolom samo ako je to prijeko potrebno.

Mogu se razviti tolerancija i/ili psihička ovisnost čak i u terapijskim dozama, osobito nakon dugotrajne primjene. U bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili ovisnosti, liječenje tramadolom smije se provoditi samo u kratkim vremenskim intervalima i to pod strogim nadzorom liječnika.

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

Tramadol nije prikladan kao zamjena u liječenju bolesnika koji su ovisni o opioidima, Iako je opioidni agonist, tramadol ne može potisnuti simptome ustezanja morfinske ovisnosti.

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).

#### *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, 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.

Awardix sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Kada je Awardix namijenjen za dugotrajnu primjenu (npr. tijekom dva tjedna ili dulje) može štetiti zubima.

Ovaj lijek sadrži 3,8 mg propilenglikola u jednoj kapi, odnosno 18,8 mg propilenglikola u svakom potisku odmjerne pumpice, što odgovara 150 mg propilenglikola po ml oralnih kapi, otopine.

Awardix sadrži makrogol glicerolhidroksistearat, što može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

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

Ovaj lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po ml oralnih kapi, otopine.

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

Awardix se ne smije koristiti zajedno s MAO inhibitorima (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika liječenih MAO inhibitorima i to u razdoblju od 14 dana prije uporabe opioida petidina, zabilježene su po život opasne interakcije s učinkom na središnji živčani sustav te respiratornu i kardiovaskularnu funkciju. Iste se interakcije s MAO inhibitorima ne mogu isključiti tijekom liječenja lijekom Awardix.

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 drugim lijekovima koji imaju centralno depresivno djelovanje, uključujući alkohol, može potencirati depresivne učinke na središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.8).

Rezultati do sada provedenih farmakokinetičkih ispitivanja pokazali su da je mala vjerojatnost klinički značajnih interakcija pri istodobnoj ili prijašnjoj primjeni cimetidina (inhibitor enzima). Istodobna ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgetski učinak i smanjiti trajanje djelovanja tramadola.

Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag napadaja (kao što su bupropion, mirtazapin i tetrahidrokanabinol) za izazivanje konvulzija.

Istodobna terapijska 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.), tricikličkih antidepresiva i mirtazapina može uzrokovati serotoniniski sindrom. Serotoniniski sindrom je vjerojatan kada se javi jedan od sljedećih simptoma ili skupine simptoma:

- spontani klonus
- inducibilni ili okularni klonus s agitacijom ili dijaforezom
- tremor i hiperrefleksija
- hipertenzija i tjelesna temperatura viša od 38°C te inducibilni ili okularni tonus.

Prestanak uzimanja serotoninergičkih lijekova obično brzo donosi poboljšanje. Liječenje ovisi o prirodi i težini simptoma.

Potreban je oprez tijekom istodobnog liječenja tramadolom i kumarinskim derivatima (npr. varfarin) jer je u nekih bolesnika zabilježen povećan INR praćen opsežnim krvarenjem i ekhimozama.

Drugi lijekovi koji inhibiraju 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 ispitana (vidjeti dio 4.8).

U ograničenom broju ispitivanja, predoperativna i postoperativna primjena antiemetika ondanzetrona, antagonista receptora 5-HT<sub>3</sub>, povećala je potrebu za tramadolom u bolesnika s postoperativnom boli.

#### 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 učinak nije zapažen. Tramadol prolazi kroz placentu. Ne postoji dovoljno dokaza o sigurnosti primjene tramadola tijekom trudnoće u ljudi. Zbog toga se Awardix ne smije primjenjivati u trudnica.

Tramadol ne utječe na kontraktilnost maternice kada se daje prije ili tijekom porođaja. U novorođenčadi može izazvati promjene u frekvenciji disanja koje obično nisu klinički značajne. Dugotrajna primjena tramadola u trudnoći može uzrokovati nastanak simptoma ustezanja u novorođenčadi.

##### 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 pravilno uzima uz pridržavanje uputa, Awardix može uzrokovati pospanost i omaglicu te negativno utjecati na reakcije vozača i osoba koje upravljaju strojevima. To se naročito odnosi na istodobno uzimanje alkohola i drugih psihotropnih tvari.

#### 4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava definira se prema kategorijama učestalosti:

- 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)

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog				alergijske reakcije (npr. dispneja, bronhospazam,	



	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
sustava				piskanje, angioneurotski edem) i anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane				promjene apetita	hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji				<p>halucinacije, konfuzija, poremećaji spavanja, delirij, anksioznost i noćne more</p> <p>Psihičke nuspojave, koje mogu nastupiti nakon primjene lijeka Awardix, variraju po intenzitetu i prirodi od bolesnika do bolesnika (ovisno o osobnosti bolesnika i trajanju liječenja)</p> <p>One obuhvaćaju promjene raspoloženja (obično veselo raspoloženje, povremeno disforiju), promjene aktivnosti (obično smanjenu, povremeno povećanu aktivnost), te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja (npr. promjene u shvaćanju i prepoznavanju što može dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja).</p> <p>Može nastati ovisnost.</p> <p>Simptomi apstinencijskih reakcija, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opiata, 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, šum u uhu te neuobičajne simptome na SŽS-u (npr. konfuzija, deluzije, depersonalizacija,</p>	



	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
				derealizacija, paranoja).	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	glavobolja, somnolencija		parestezija, tremor, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna kordinacija, sinkopa, poremećaj 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).	
Poremećaji oka				mioza, zamagljen vid, midrijaza	
Srčani poremećaji			učinci na kardiovaskularnu regulaciju (palpitacije, tahikardija) Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene te u bolesnika koji su pod fizičkim stresom.	bradikardija	
Krvožilni poremećaji			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 dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				respiratorna depresija, dispneja  Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istodobno se primjenjuju lijekovi sa središnjim	

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
				depresivnim učinkom (vidjeti dio 4.5), može doći do depresije disanja. Zabilježeno je pogoršanje astme, iako nije utvrđeno da je uzrokovano tramadolom.	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, konstipacija, suha usta	nagon na povraćanje, želučani problemi (npr. osjećaj težine u želucu, nadutost), proljev		
Poremećaji jetre i žuči					U nekoliko izoliranih slučajeva zabilježen je porast vrijednosti jetrenih enzima koji je bio vremenski povezan s primjenom terapijskih doza tramadola.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pretjerano znojenje (hiperhidroza)	kožne reakcije (npr. svrbež, crvenilo kože, urtikarija)		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				slabost mišića	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				poremećaji mokrenja (dizurija i retencija urina)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor			
Pretrage				Povišen krvni tlak	

#### 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

Prilikom intoksikacije tramadolom u načelu se mogu očekivati simptomi slični onima koji nastaju pri predoziranju ostalim analgeticima s centralnim djelovanjem (opioidima). Oni uključuju osobito miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja.

### Liječenje

Provede se opće mjere prve pomoći. Potrebno je osigurati prohodnost dišnih putova (aspiracija!), održati disanje i cirkulaciju ovisno o simptomima. Antidot za depresiju respiracije je nalokson. U pokusima koji su provedeni na životinjama nalokson nije imao učinka na konvulzije. U takvim se slučajevima mora intravenski dati diazepam.

U slučaju peroralne intoksikacije, gastrointestinalna dekontaminacija s aktivnim ugljenom ili ispiranjem želuca preporučuje se samo unutar 2 sata od unosa tramadola. Gastrointestinalna dekontaminacija u kasnijem trenutku može biti korisna u slučaju intoksikacije s izuzetno velikim količinama.

Tramadol se vrlo malo eliminira iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga provođenje samo hemodijalize ili hemofiltracije nije prikladno za liječenje akutnog trovanja lijekom Awardix.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analgetici, ostali opioidi; ATK oznaka: N02AX02

### Mehanizam djelovanja

Tramadol je opioidni analgetik s centralnim djelovanjem. To je neselektivni čisti agonist opioidnih receptora  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  s većim afinitetom za  $\mu$ -receptor. Drugi mehanizmi koji pridonose njegovu analgetskom učinku jesu inhibicija neuronalne ponovne pohrane noradrenalina te povećanje oslobađanja serotonina.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Tramadol ima antitusivni učinak. Za razliku od morfina, kada se tramadol daje u analgetskim dozama u širokom rasponu, ne izaziva respiratornu depresiju. Isto tako manje utječe na gastrointestinalni motilitet. Učinak na kardiovaskularni sustav obično je slab. Zabilježeno je da jačina tramadola iznosi 1/10 (jednu desetinu) do 1/6 (jednu šestinu) jačine morfina.

### Pedijatrijska populacija

U kliničkim studijama je ispitivan učinak enteralne i parenteralne primjene tramadola na više od 2000 pedijatrijskih bolesnika dobne starosti od novorođenih do 17 godina. Indikacije za liječenje boli, koje su ispitivane u ovim studijama, uključivale su bol nakon operacije (uglavnom abdominalnu), nakon kirurškog odstranjenja zuba, zbog fraktura, opekline i trauma, kao i ostalih bolnih stanja koja vjerojatno zahtijevaju liječenje analgeticima u trajanju od barem 7 dana.

Utvrđeno je da je djelotvornost tramadola veća od placeba kod pojedinačnih doza do 2 mg/kg ili višekratnih doza do 8 mg/kg dnevno (do maksimalne doze od 400 mg dnevno) te veća ili jednaka paracetamolu, nalbufinu, petidinu ili niskoj dozi morfina. Provedena ispitivanja potvrdila su djelotvornost 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

Više od 90% tramadola se apsorbira nakon peroralne primjene. Srednja apsolutna bioraspodjelivost

iznosi približno 70%, bez obzira na istodobno uzimanje hrane. Do razlike između apsorbiranog i nemetaboliziranog raspoloživog tramadola vjerojatno dolazi zbog niskoga učinka prvog prolaza. Učinak prvoga prolaza nakon oralne primjene jest najviše 30%.

#### Distribucija

Nakon oralne primjene (100 mg tramadola) u tekućem obliku, vršne koncentracije u plazmi nakon 1,2 sata iznosile su  $C_{\max} = 309 \pm 90$  ng/ml. Nakon primjene iste doze u krutom obliku za oralnu primjenu vršne koncentracije u plazmi nakon 2 sata iznosile su  $C_{\max} = 280 \pm 49$  ng/ml.

Tramadol ima visok afinitet za tkiva ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Vežanje za proteine plazme je oko 20%.

Tramadol prolazi krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Vrlo male količine tramadola i njegovog O-dezmetil metabolita mogu se naći u majčinom mlijeku (0,1% odnosno 0,02% od primijenjene doze).

#### Biotransformacija

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira N- i O- demetilacijom te konjugacijom produkata O-demetilacije glukuronskom kiselinom. Samo je O-dezmetiltramadol farmakološki aktivan. Postoje značajne interindividualne razlike u broju ostalih metabolita. Do sada je u urinu pronađeno 11 metabolita. Pokusi na životinjama su pokazali da je O-dezmetiltramadol 2-4 puta potentniji od tramadola. Njegov je poluvijek  $t_{1/2\beta}$  (6 zdravih dobrovoljaca) 7,9 h (u rasponu 5,4-9,6 sati) i približno je jednak onome tramadola.

Inhibicija jednog ili oba tipa izoenzima CYP3A4 i CYP2D6 uključenih u biotransformaciju tramadola može utjecati na koncentraciju tramadola ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi

#### Eliminacija

Tramadol i njegovi metaboliti izlučuju se gotovo potpuno bubrezima. Kumulativno izlučivanje putem urina iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. Poluvrijeme eliminacije  $t_{1/2\beta}$  iznosi prosječno 6 sati, neovisno o načinu primjene lijeka. U bolesnika starijih od 75 godina može biti produljeno za faktor 1,4. U slučajevima oštećene funkcije jetre i bubrega, poluvijek se može malo produljiti. U bolesnika s cirozom jetre određen je poluvijek 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 sa renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina  $< 5$  ml/min) vrijednosti su iznosile  $11 \pm 3,2$  h i  $16,9 \pm 3$  h, a u jednom ekstremnom slučaju 19,5 h odnosno 43,2 h.

#### Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil unutar terapijskog raspona doziranja.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Odnos između serumske koncentracije i analgetskog učinka ovisi o dozi, ali u izoliranim slučajevima znatno varira. Obično je djelotvorna serumska koncentracija 100-300 ng/ml.

#### Pedijatrijska populacija

Opazeno je da su farmakokinetika tramadola i O-dezmetiltramadola nakon peroralne primjene pojedinačne i višekratne doze u ispitanika od 1 do 16 godine starosti općenito slične kao u odraslih kad se doza prilagodi po tjelesnoj težini, ali s većom interindividualnom varijabilnošću u djece 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 peroralne i parenteralne primjene tramadola tijekom 6-26 tjedana u štakora i pasa te peroralne primjene u pasa u trajanju od 12 mjeseci, provedena su hematološka, kliničko-kemijska i histološka ispitivanja koja su pokazala da nema dokaza za promjene povezane s tramadolom. Manifestacije na središnjem živčanom sustavu pojavile su se tek nakon visokih doza koje su bile znatno iznad terapijskog raspona: nemir, salivacija, konvulzije te smanjeno dobivanje na težini. Štakori i psi su bez ikakvih reakcija podnosili peroralne doze od 20 mg/kg i 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 naviše uzrokovale toksične učinke u ženki i povećale neonatalni mortalitet. U potomaka je retardacija nastupila u obliku poremećaja okoštavanja i odgođenog otvaranja vagine i očiju. Nije bilo utjecaja na mušku i žensku plodnost. U zečeva je došlo do toksičnih učinaka u ženki pri dozama od 125 mg/kg naviše, a u potomaka do anomalija kostura.

U nekim *in vitro* testovima dokazani su mutageni učinci. U *in vivo* studijama nije bilo takvih učinaka. Prema dosadašnjim saznanjima, tramadol se može klasificirati kao nemutagen.

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 stanica jetre u mužjaka (o dozi ovisno, neznajno povećanje od 15 mg/kg naviše) i povećanje plućnih tumora u ženki u svim dozirnima skupinama (značajno, ali neovisno o dozi).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza  
glicerol (E422)  
propilenglikol (E1520)  
makroglicerolhidroksistearat  
kalijev sorbat (E202)  
saharinnatrij (E954)  
natrijev ciklamat (E952)  
eterično ulje paprene metvice, djelomično dementolizirano  
aroma aniša (etanol, gliceriltriacetat, eterično ulje aniša, trans-anetol)  
voda, pročišćena

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon prvog otvaranja spremnika lijek se mora upotrijebiti unutar 3 mjeseca kada se čuva na temperaturi ispod 25 °C.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

*Awardix 100 mg/ml oralne kapi, otopina (bočica sa zatvaračem s kapaljkom):*

Bočica (jantarno staklo, Ph. Eur. vrste III) opremljena s aplikatorom s plastičnom kapaljkom sa zatvaračem sigurnim za djecu:

- 1, 3 ili 5 bočica s 10 ml oralnih kapi, otopine, u kutiji.
- 1 bočica s 30 ml oralnih kapi, otopine, u kutiji.

*Awardix 100 mg/ml oralne kapi, otopina (bočica s odmjernom pumpicom):*

Bočica (jantarno staklo, Ph. Eur. vrste III) s pumpicom i raspršivačem (PP):

- 1 bočica s 96 ml oralnih kapi, otopine, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

### **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**

HR-H-910956418

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 22. listopada 2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Lipanj, 2019.