SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CONTRAMAL 50 mg capsules, hard
CONTRAMAL 100 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing
CONTRAMAL 100 mg/ml drank
CONTRAMAL 100 mg/2 ml oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

CONTRAMAL 50 mg capsules, hard
1 capsule Contramal bevat 50 mg tramadolhydrochloride.

CONTRAMAL 100 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing (10ml)
20 druppels (equivalent aan 0,5ml) druppels voor oraal gebruik, oplossing, bevatten 50 mg tramadolhydrochloride
Hulpstoffen met bekend effect: 0,5 ml oplossing bevat 100 mg sucrose en 0,5 mg macrogolglycerol hydroxystearaat (zie rubriek 4.4).
Dit medicijn geneesmiddel bevat 150mg propyleenglycol per ml.

CONTRAMAL 100 mg/ml drank (50ml met doseerpomp)
4 drukken van de doseerpomp (equivalent aan 0,5ml) drank bevatten 50 mg tramadolhydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: 0,5 ml oplossing bevat 100 mg sucrose en 0,5 mg macrogolglycerol hydroxystearaat (zie rubriek 4.4).
Dit medicijn geneesmiddel bevat 150mg propyleenglycol per ml.

CONTRAMAL 100 mg/ 2 ml oplossing voor injectie of infusie
1 ampul van 2 ml Contramal, oplossing voor injectie of infusie bevat 100 mg tramadolhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

CONTRAMAL 50 mg: capsule, hard
- gele, glanzende, langwerpige harde capsules

CONTRAMAL 100 mg/ml: druppels voor oraal gebruik, oplossing
- heldere, matig viskeuze, kleurloze tot lichtgele oplossing.

CONTRAMAL 100 mg/ml: drank
- heldere, matig viskeuze, kleurloze tot lichtgele oplossing.

CONTRAMAL 100 mg/2 ml: oplossing voor injectie (intramusculair, intraveneus en subcutaan) of infusie
- heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn die het gebruik van een analgeticum met centrale werking rechtvaardigt.

Voor 50 mg capsules, hard:
Geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 12 jaar.

Voor 100mg/2ml oplossing voor injectie of infusie, 100mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing en 100 mg/ml drank:
Geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 12 jaar en pediatrische populatie ouder dan 1 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie
De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe moet altijd de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen.
De totale dagdosis van 400 mg tramadolhydrochloride mag niet worden overschreden, tenzij in uitzonderlijke klinische omstandigheden.
Tenzij anders voorgeschreven, moet Contramal als volgt worden toegediend:

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar:
50-100 mg tramadolhydrochloride om de 4 – 6 uur (zie rubriek 5.1).

VORMEN	HOEVEELHEID TRAMADOL/EENHEID	DOSIS PER INNAME
Capsules, hard Druppels voor oraal gebruik, oplossing (10 ml) Drank (50 ml, met doseerpomp) Oplossing voor injectie of infusie **GEMIDDELDE DAGELIJKSE DOSIS**	50 mg/capsule 100 mg/ml = 40 druppels 100 mg/ml = 8 keer drukken (1 druk = 5 druppels) 100 mg/2ml	1 tot 2 capsules 20 tot 40 druppels 4 tot 8 drukken (= 20 à 40 druppels) 1 tot 2ml i.v., i.m.,s.c. **3 tot 4 innamen per dag**

Pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar
3 tot 4 innames per dag:
Enkelvoudige dosis: 1-2 mg/ kg lichaamsgewicht.
De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan 8 mg tramadolhydrochloride per kg lichaamsgewicht en mag bovendien het totaal van 400 mg tramadolhydrochloride niet overschrijden (zie rubriek 5.1).

Contramal, capsules:
Omwille van hun hoge dosissterkte, worden de capsules niet geschikt bevonden voor kinderen jonger dan 12 jaar.

Contramal druppels voor oraal gebruik, oplossing:
Richtlijnen voor lichaamsgewicht-gerelateerde dosering in kinderen vanaf 1 jaar oud:

Leeftijd bij benadering	Lichaams-gewicht	Aantal druppels voor enkelvoudige dosis (1-2 mg/kg)
1 jaar	10 kg	4 - 8
3 jaar	15 kg	6 - 12
6 jaar	20 kg	8 - 16
9 jaar	30 kg	12 - 24
11 jaar	45 kg	18 - 36

Gehalte aan tramadolhydrochloride in functie van het aantal druppels:

Aantal druppels	Tramadolhydrochloride
1 druppel	2.5 mg
5 druppels	12.5 mg
10 druppels	25 mg
15 druppels	37.5 mg
20 druppels	50 mg
25 druppels	62.5 mg
30 druppels	75 mg
35 druppels	87.5 mg
40 druppels	100 mg

Contramal drank is verkrijgbaar in een fles met een doseerpomp. Er is ook nog een andere verpakkingsvorm op de markt, in een fles met druppelaar, namelijk Contramal druppels voor oraal gebruik. Hou er rekening mee dat 1 druk op de doseerpomp niet overeen komt met 1 druppel uit de druppelaar. Zie onderstaande tabel voor verdere details:

Volledige druk op de doseer-pomp	Tramadolhydrochloride	Equivalent aantal druppels
1 druk	12.5 mg	5 druppel
2 drukken	25 mg	10 druppels
3 drukken	37.5 mg	15 druppels
4 drukken	50 mg	20 druppels
5 drukken	62.5 mg	25 druppels
6 drukken	75 mg	30 druppels
7 drukken	87.5 mg	35 druppels
8 drukken	100 mg	40 druppels

Voor het gebruik bij kinderen, worden de Contramal druppels voor oraal gebruik, oplossing in een fles met druppelaar aangeraden, eerder dan de Contramal drank in een fles met een doseerpomp. Dit om een exacte dosering te kunnen toedienen die aangepast is aan het lichaamsgewicht.

Oudere patiënten
Gewoonlijk is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten tot 75 jaar zonder klinisch manifeste lever-of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij patiënten ouder dan 75 jaar kan de eliminatie verlengd zijn. Daarom dient het doseringsinterval, indien nodig, in functie van de behoeften van de patiënt te worden verlengd.

Patiënten met nierinsufficiëntie/dialyse en leverfunctiestoornis
De eliminatie van tramadol is vertraagd bij patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, in functie van de behoeften van de patiënt.

Wijze van toediening:

- Capsules: De capsules zijn verpakt in een kindveilige blisterverpakking. Gelieve de folie te perforeren met uw vingernagel vooraleer de capsule eruit te nemen. Oraal gebruik. Dient in zijn geheel, niet gedeeld en niet gekauwd, ingenomen te worden met voldoende water. Inname mag gelijktijdig met of zonder voeding.
- Oplossing voor injectie: Intraveneus, intramusculair of subcutaan (injectie) of intraveneuze infusie. Moet langzaam geïnjecteerd worden of verdund worden in de infusie oplossing waarna door infusie toedienen. Voor instructies over de verdunning van het product, zie rubriek 6.6.
- Druppels voor oraal gebruik en Drank: Oraal gebruik, in te nemen met een beetje vocht of op een klontje suiker samen met of zonder voeding.

Behandeldoelen en stopzetting
Voordat de behandeling met Contramal wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met daarin opgenomen de duur van de behandeling en de behandeldoelen en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnbestrijding. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om te beoordelen of de behandeling moet worden voortgezet, of stopzetting moet worden overwogen en, indien nodig, of de dosering moet worden aangepast. Wanneer een patiënt geen behandeling met tramadol meer nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontwenningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbestrijding dient de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Duur van behandeling:
Contramal mag in geen geval langer toegediend worden dan absoluut noodzakelijk is. Als een langdurige behandeling van de pijn met Contramal noodzakelijk is gezien de aard en de ernst van de ziekte, is een zorgvuldig en regelmatig toezicht vereist (indien nodig met therapeutische pauzen) om te controleren of, en in welke mate, de voortzetting van de behandeling nodig is.

4.3 Contra-indicaties

Contramal is tegenaangewezen:

- Bij een overgevoeligheid voor tramadol of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij acute intoxicaties door alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of andere psychotrope medicijnengeneesmiddelen.
- Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden of tijdens de voorbije 14 dagen behandeld werden met MAO-remmers (zie rubriek 4.5).
- Bij patiënten die lijden aan epilepsie die niet voldoende onder controle is met medicatie.
- Voor gebruik als behandeling bij ontwenning van narcotica.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Contramal mag uitsluitend met bijzondere voorzorg gebruikt worden bij patiënten die afhankelijk zijn van opioïden en bij patiënten die het slachtoffer zijn van een craniaal trauma, een shock, een bewustzijnsvermindering zonder duidelijke oorzaak, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie of een verhoogde intracraniële druk.

Het product mag uitsluitend met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden.

Gelijktijdig gebruik van Contramal en sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze sedativa worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om Contramal gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, dan moet de laagste effectieve dosis van Contramal gebruikt worden, en moet de duur van de gelijktijdige behandeling zo kort mogelijk zijn.
De patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het wordt dan ook sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ademhalingsdepressie, of als gelijktijdig medicijnen geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken worden toegediend (zie rubriek 4.5), of als de aanbevolen dosis significant wordt overschreden (zie rubriek 4.9) aangezien in deze situaties de mogelijkheid van de ademhalingsdepressie niet kan worden uitgesloten.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen
Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

Er werden convulsies gerapporteerd bij patiënten die tramadol kregen in de aanbevolen dosissen. Het risico op convulsies kan verhoogd zijn als de dosissen tramadolhydrochloride de bovengrens van de aanbevolen dagelijkse dosis (400 mg) overschrijden. Tramadol kan daarenboven het risico op convulsies verhogen bij patiënten die andere medicijnen geneesmiddelen innemen die de convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5).
Epileptische patiënten of patiënten die convulsies kunnen vertonen, mogen uitsluitend in dringende omstandigheden behandeld worden met tramadol.

Serotoninesyndroom
Serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, werd gemeld bij patiënten die tramadol alleen of in combinatie met andere serotonerge middelen toegediend kregen (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).
Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisescalaties.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge medicijnen geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)
Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Contramal, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioid use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Contramal kan leiden tot een OUD. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontwikkelen van OUD verhogen. Misbruik of opzettelijk verkeerd gebruik van Contramal kan leiden tot overdosering en/of de dood. Het risico om OUD te ontwikkelen is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of een familiale voorgeschiedenis (ouders of broers of zussen) van stoornissen in het gebruik van middelen (waaronder stoornissen in het gebruik van alcohol), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bv. depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).
Voor de start van de behandeling met Contramal en tijdens de behandeling dienen de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt te worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Voor en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van OUD. Als deze symptomen optreden, moeten patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts.
Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bv. te vroeg aanvragen van een herhaalrecept). Dit omvat een beoordeling van gelijktijdige opioïden en psychoactieve middelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van OUD moet overleg met een verslavingsarts worden overwogen.

Wanneer een patiënt niet meer met tramadol hoeft te worden behandeld, is het raadzaam de dosis geleidelijk af te bouwen om onthoudingsverschijnselen te voorkomen.

Tramadol is niet geschikt als substitutiebehandeling bij opioïd-afhankelijke patiënten. Hoewel het een opioïd-agonist is, kan tramadol de ontwenningssymptomen van morfine niet onderdrukken.

CYP2D6-metabolisme
Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van <bijwerkingen> van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.
Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

Populatie	Prevalentiepercentage
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afrikaans-Amerikaans	3,4% tot 6,5%
Aziatisch	1,2% tot 2%
Kaukasisch	3,6% tot 6,5%
Grieks	6,0%

Hongaars	1,9%
Noord-Europees	1% tot 2%

Postoperatief gebruik bij kinderen
Er wordt in de gepubliceerde literatuur gemeld dat tramadol, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen leidde. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol aan kinderen wordt toegediend voor postoperatieve pijnbestrijding en er dient nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie
Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, waaronder kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren.

Bijnierinsufficiëntie
Opioïde analgetica kunnen soms omkeerbare bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïdvervangingstherapie vereisen. Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn: ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

Contramal, druppels voor oraal gebruik, oplossing en Contramal, drank
Contramal bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit medicijn geneesmiddel niet te gebruiken.
Contramal bevat macrogolglycerolhydroxystearaat, wat maagklachten en diarree kan veroorzaken.
Dit medicijn geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Contramal, oplossing voor injectie of infusie
Contramal, oplossing voor injectie of infusie bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

Contramal, capsules
Dit medicijn geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contramal mag niet gecombineerd worden met MAO-remmers (zie rubriek 4.3).
Bij patiënten behandeld met MAO-remmers tijdens de laatste 14 dagen voor het gebruik van het opioïde pethidine, werden levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en de cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-remmers tijdens de behandeling met Contramal kunnen niet uitgesloten worden.

De gelijktijdige toediening van Contramal met andere medicijnen geneesmiddelen die een centraal deprimerende werking hebben, inclusief alcohol, kan de effecten van tramadol op het CZS potentialiseren (zie rubriek 4.8).

Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen of gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma of overlijden door het bijkomend onderdrukkend effect op het CZS. De dosis van Contramal en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

De resultaten van farmacokinetische studies hebben tot nu toe aangetoond dat het weinig waarschijnlijk is dat bij gelijktijdige of vroegere toediening van cimetidine (enzyminhibitor) klinisch belangrijke interacties zullen optreden. De gelijktijdige of vroegere toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan de analgetische effecten verminderen en de werkingsduur verkorten.

Tramadol kan convulsies induceren en kan de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonine-heropname remmers (SSRI’s), serotonone-norepinefrine-heropname remmers (SNRI’s), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en andere medicijnen geneesmiddelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge medicijnengeneesmiddelen, zoals selectieve serotonine heropname remmers (SSRI’s), serotonine-norepinefrine heropname remmers (SNRI’s), MAO-remmers (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
Ten gevolge van rapporten van toegenomen INR met serieuze bloedingen en ecchymosen bij sommige patiënten is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van tramadol met coumarinederivaten (bijv. warfarine).

Andere actieve bestanddelen, die erom bekend staan CYP3A4 te inhiberen zoals ketoconazol en erythromycine, zouden het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-gedemethyleerde metaboliet kunnen inhiberen. Het klinisch belang van een dergelijke interactie werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.8).

In een beperkt aantal studies verhoogde het pre- of postoperatieve gebruik van de anti-emetische 5-HT3 antagonist ondansetron, de nood aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Studies in dieren toonden reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3) voor wat betreft vertraagde foetale ontwikkeling en foetale toxiciteit. Er werden geen teratogene effecten waargenomen. Tramadol gaat door de placentabarrière. Men beschikt over onvoldoende bewijzen in verband met de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Daarom mag Contramal niet gebruikt worden door zwangere vrouwen.
Als tramadol wordt toegediend voor of tijdens de bevalling, heeft het geen invloed op de uteruscontractiliteit. De toediening van tramadol kan bij pasgeborenen aanleiding geven tot wijzigingen van de respiratoire frequentie, wat over het algemeen klinisch niet relevant is. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot ontwenningssymptomen bij de pasgeborene.

Borstvoeding
Ongeveer 0,1% van de maternale dosis tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. In de onmiddellijke post-partumperiode komt de gemiddelde hoeveelheid tramadol die borstgevoede zuigelingen binnenkrijgen, bij een maternale orale dagelijks dosering tot 400 mg, overeen met 3% van de maternale dosis op basis van lichaamsgewicht. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is meestal niet nodig na een enkelvoudige dosis tramadol.

Vruchtbaarheid
Post-marketing bewakingsgegevens suggereren geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid. Dierstudies hebben geen effect van tramadol op de vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Zelfs indien het wordt ingenomen volgens de richtlijnen, kan Contramal bijwerkingen zoals slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en bijgevolg de reacties verstoren van personen die voertuigen besturen of machines bedienen. Dit geldt in het bijzonder in geval van associatie met alcohol en andere psychotrope stoffen.
Contramal kan een aanzienlijke invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, omdat het de functies van het centraal zenuwstelsel nadelig kan beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Dit kan vooral verwacht worden bij het begin van de behandeling, wanneer er wijzigingen gebeuren aan de dosering alsook in verband met het gebruik van alcohol of andere centraal werkende medicijnen geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten gewaarschuwd worden of al dan niet rijden of het gebruik van machines geoorloofd is.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn nausea en duizeligheid, die beiden optreden bij meer dan 10% van de patiënten.

De frequenties worden gedefinieerd als volgt:
Zeer vaak: ≥1/10
Vaak: ≥ 1/100, < 1/10
Soms: ≥ 1/1000, < 1/100
Zelden: ≥ 1/10 000, < 1/1000
Zeer zelden: < 1/10 000
Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

<u>Hartaandoeningen</u>
• soms: cardiovasculaire regulatie (palpitaties, tachycardie).
Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden na een intraveneuze toediening en bij patiënten die onderhevig zijn aan fysieke stress.
• zelden: bradycardie.

<u>Onderzoeken</u>
• Zelden: bloeddrukstijging

<u>Bloedvataandoeningen</u>
• soms: cardiovasculaire regulatie (posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps).
Deze bijwerkingen kunnen vooral optreden na een intraveneuze toediening en bij patiënten die onderhevig zijn aan fysieke stress.

<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>
• zelden: wijzigingen in de eetlust
• niet gekend: hypoglycemie

<u>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</u>
• zelden: respiratoire depressie, dyspnoe
Er kan een respiratoire depressie optreden, als de aanbevolen dosissen aanzienlijk overtroffen worden en als er gelijktijdig andere medicijnen geneesmiddelen met een centraal deprimerende werking toegediend worden (zie rubriek 4.5).
Een verergering van astma werd gerapporteerd.

• Niet bekend: Hik

Zenuwstelselaandoeningen
• zeer vaak: duizeligheid.
• vaak: hoofdpijn, slaperigheid.
• zelden: spraakstoornissen*, paresthesieën, bevingen, epileptiforme convulsies, onvrijwillige spiercontracties, abnormale coördinatie, syncope.
• niet bekend: serotoninesyndroom
Convulsies traden vooral op na de toediening van hoge dosissen tramadol of na een gelijktijdige behandeling met medicijnen geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Psychische stoornissen
• zelden: hallucinaties, verwarde toestand, slaapstoornissen, delirium*, angst en nachtmerries.
Men kan na de toediening van Contramal ook psychische bijwerkingen waarnemen die per individu verschillen in intensiteit en aard (afhankelijk van persoonlijkheid en duur van de behandeling). Deze bijwerkingen omvatten stemmingsstoornissen (gewoonlijk euforische stemming, occasioneel dysforie), wijzigingen in de activiteit (gewoonlijk een afname van de activiteit, occasioneel een toename) en wijzigingen in de cognitieve en sensoriële capaciteiten (bijvoorbeeld, in verband met het beslissingsgedrag, perceptiestoornissen). Er kan een medicijnenafhankelijkheid geneesmiddelenafhankelijkheid optreden.
Ontwenningssymptomen, analoog aan deze die optreden tijdens een opiaatontwenning, kunnen optreden als volgt: agitatie, angst, zenuwachtigheid, insomnie, hyperkinesie, bevingen en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zeer zelden werden gezien bij het stoppen van tramadol zijn: paniekaanvallen, ernstige angstaanvallen, hallucinaties, paresthesiën, oorsuizingen en ongewone CZS symptomen (vbn: verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

Oogaandoeningen
• zelden: miosis*, mydriasis*, wazig zicht.

Maagdarmstelselaandoeningen
• zeer vaak: nausea.
• vaak: constipatie, droge mond, braken.
• soms: kokhalzen, gastro-intestinaal ongemak (zware maag, opgezwollen gevoel), diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen
• vaak: hyperhidrose
• soms: huidreacties (bijv. pruritus, uitslag, urticaria).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
• zelden: motorische zwakte.

Lever- en galaandoeningen
In enkele geïsoleerde gevallen, werd er een stijging van de leverenzymen gerapporteerd tijdens het therapeutisch gebruik van tramadol.

Nier- en urinewegaandoeningen
• zelden : mictiestoornissen (dysurie en urineretentie).

Immuunsysteemaandoeningen
• zelden: allergische reacties (bijvoorbeeld dyspnoe, bronchospasmen, piepende ademhaling, angioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
• vaak: moeheid

Drugsverslaving
Herhaald gebruik van Contramal kan leiden tot drugsverslaving, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op drugsverslaving kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren van een patiënt, de dosering en de duur van de behandeling met opioïden (zie rubriek 4.4).

* Deze bijwerkingen werden spontaan gerapporteerd tijdens post-marketing surveillance en werden niet waargenomen in klinische studies. De frequentie werd berekend door de volgende regel te volgen: de bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de frequentie is kleiner of gelijk aan 3/X, waarbij X gelijk is aan 19395, het aantal patiënten blootgesteld tijdens klinische en epidemiologische studies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het medicijn geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het medicijn geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Voor België: het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten,
www.fagg.be; Afdeling Vigilantie,
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Voor Luxemburg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Symptomen
Bij een intoxicatie met tramadol, kan men zich in principe verwachten aan analoge symptomen als die veroorzaakt door andere centraal werkende analgetica (opioïden). Het gaat in het bijzonder om miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en een respiratoire depressie die kan evolueren tot ademhalingsstilstand.
Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling
De algemene urgentiemaatregelen zijn van toepassing. De luchtwegen openhouden (inhalatie!), de ademhaling en de circulatie onderhouden in functie van de symptomen. Het antidotum in geval van respiratoire depressie is naloxone. In dierexperimenten had naloxone geen effect op de convulsies. In dergelijke gevallen, moet diazepam via intraveneuze weg toegediend worden.

In geval van intoxicatie met orale formulaties, is gastrointestinale decontaminatie met actieve kool of door maagspoeling enkel aanbevolen binnen de 2 uur na de inname van tramadol. Gastrointestinale decontaminatie op een later tijdstip kan nuttig zijn in geval van intoxicatie met uitzonderlijk grote hoeveelheden of bij formulaties met verlengde afgifte.

Tramadol wordt in zeer beperkte mate gezuiverd uit het serum door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is een behandeling van een acute intoxicatie door Contramal met behulp van hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt met het oog op een detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: andere opioïden; ATC-code: N02 AX02

Tramadol is een opioïd analgeticum met centrale werking. Het is een niet selectieve zuivere agonist van de μ, δ en κ opioïdreceptoren, met een hogere affiniteit voor de μ receptoren. Andere mechanismen die bijdragen tot de analgetische effecten zijn de inhibitie van de neuronale reuptake van noradrenaline en de verhoogde vrijstelling van serotonine.

Tramadol heeft een hoeststillend effect. In tegenstelling tot morfine, hebben analgetische dosissen van tramadol over een wijd doseringsinterval, geen respiratoire depressieve effecten. De gastro-intestinale motiliteit is eveneens minder beïnvloed. De effecten op het cardiovasculair systeem hebben de neiging weinig uitgesproken te zijn. De sterkte van tramadol zou 1/10 (één tiende) tot 1/6 (één zesde) zijn van deze van morfine.

Pediatrische populatie

Effecten van enterale en parenterale toediening van tramadol zijn onderzocht in klinische studies met meer dan 2000 pediatrische patiënten met een leeftijd gaande van pasgeboren tot en met 17 jaar oud. De indicaties voor pijnbehandeling onderzocht in deze studies zijn onder andere pijn na operatie (vooral abdominaal), na chirurgische tandextracties, na botbreuken, brandwonden en traumas evenals andere pijnlijke aandoeningen die waarschijnlijk analgetische behandeling vereisen gedurende minstens 7 dagen.

Voor enkelvoudige doses tot 2 mg/kg of meervoudige doses tot 8 mg/kg per dag (tot een maximum van 400mg per dag) werd de werkzaamheid van tramadol beter bevonden dan placebo, en beter of gelijk aan paracetamol, nalbufine, pethidine of laag gedoseerde morfine. De uitgevoerde studies bevestigden de werkzaamheid van tramadol. Het veiligheidsprofiel van tramadol was vergelijkbaar in volwassen en pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire toediening bij mensen wordt tramadol snel en volledig geabsorbeerd: de gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) wordt na 45 min. bereikt en de biologische beschikbaarheid bedraagt bijna 100%. Na orale toediening bij mensen (Contramal capsules) wordt ongeveer 90% tramadol geabsorbeerd. Het absorptiehalfleven bedraagt 0,38 ± 0,18 u.

Een vergelijking van de AUC na orale en i.v. toediening toont een biologische beschikbaarheid van 68 ± 13% voor Contramal capsules. In vergelijking met andere opioïde analgetica is de absolute biologische beschikbaarheid van Contramal capsules extreem hoog.

De maximale serumconcentraties worden ongeveer 2 u na toediening van Contramal capsules bereikt.

De farmacokinetiek van Contramal druppels voor oraal gebruik en drank is niet significant verschillend van deze van Contramal capsules wat betreft de grootte van de biologische beschikbaarheid zoals gemeten door de AUC. De tijd om C_{max} te bereiken was voor Contramal druppels voor oraal gebruik en drank 1 uur en voor Contramal capsules 2,2 uur, wat de snelle absorptie van de orale vloeibare vormen weergeeft.

Tramadol vertoont een hoge weefselaffiniteit ($V_{d,\beta}$ = 203 ± 40 l). De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 20%.

Tramadol gaat door de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière. Zeer geringe hoeveelheden van het actief bestanddeel en zijn O-gedemethyleerd derivaat worden teruggevonden in de moedermelk (respectievelijk 0,1 % en 0,02 % van de toegediende dosis).

Het eliminatiehalfleven $t_{1/2,\beta}$ bedraagt ongeveer 6 uur, onafhankelijk van de toedieningsmodaliteiten. Het kan verlengd zijn met een factor van bijna 1,4 bij bejaarden boven de 75 jaar.

Bij de mens, wordt tramadol vooral gemetaboliseerd door N- en O-demethylering en conjugatie van de producten van de O-demethylering met glucuronzuur. Enkel O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er bestaan aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de andere metabolieten. Er werden tot nu toe elf metabolieten teruggevonden in de urine. Dierexperimenten toonden aan dat O-desmethyltramadol 2 tot 4 maal krachtiger is dan de moedermolecule. Zijn halfleven $t_{1/2,\beta}$ (6 gezonde vrijwilligers) bedraagt 7,9 uur (uitersten van 5,4 tot 9,6 uur) en is ongeveer gelijk aan dit van tramadol.

De inhibitie van één of beide isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij de biotransformatie van tramadol, kan een effect hebben op de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet.

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig uitgescheiden via de nieren. De gecumuleerde urinaire excretie bedraagt 90% van de totale radio-activiteit van de toegediende dosis. In geval van nier- of leverinsufficiëntie, kan het halfleven licht verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose werd een eliminatiehalfleven van 13,3 ± 4,9 uur (tramadol) en van 18,5 ± 9,4 uur (O-desmethyltramadol) waargenomen, met in een extreem geval een eliminatiehalfleven van respectievelijk 22,3 uur en van 36 uur. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min), bedroeg het eliminatiehalfleven 11 ± 3,2 uur en 16,9 ± 3 uur en respectievelijk 19,5 uur en van 43,2 uur in een extreem geval.

Tramadol vertoont een lineair farmacokinetisch profiel binnen het therapeutisch doseringsinterval.

Het verband tussen de serumconcentraties en de analgetische effecten is dosisafhankelijk, maar varieert aanzienlijk in geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml is gewoonlijk efficiënt.

Pediatrische populatie
De farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol na enkelvoudige dosis en meervoudige doses orale toediening aan patiënten van 1 tot en met 16 jaar waren vergelijkbaar met deze in volwassenen, wanneer een aangepaste dosis werd gegeven per lichaamsgewicht, maar met een hogere tussen-proefpersoon variabiliteit in kinderen van 8 jaar en jonger.

In kinderen jonger dan 1 jaar, werd de farmacokinetiek van tramadol en O-desmethyltramadol onderzocht, maar werd niet volledig gekarakteriseerd. Informatie afkomstig uit studies in deze leeftijdsgroep geeft aan dat de vormingssnelheid van O-desmethyltramadol via CYP2D6 continu toeneemt bij pasgeborenen, en niveaus van CYP2D6 activiteit zoals bij volwassen worden verondersteld te worden bereikt rond de leeftijd van 1 jaar. Daarenboven kunnen immature glucuronidatiesystemen en een immature nierfunctie resulteren in trage eliminatie en accumulatie van O-desmethyltramadol in kinderen tot 1 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 à 26 weken bij ratten en bij honden en na orale toediening gedurende 12 maanden bij honden, toonden de hematologische, biochemische en histologische studies geen enkel bewijs van wijzigingen te wijten aan het actief bestanddeel aan. Centrale nerveuze manifestaties traden enkel op na hoge dosissen, die aanzienlijk hoger lagen dan de therapeutische dosis: rusteloosheid, salivatie, convulsies en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale dosissen van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht en bij honden werden rectale dosissen van 20 mg/kg lichaamsgewicht getolereerd, zonder dat ze abnormale reacties vertoonden.

Bij ratten gaven dosissen tramadol vanaf 50 mg/kg/dag aanleiding tot toxische effecten bij de moederdieren en een toename van de mortaliteit bij de pasgeboren ratten. Bij de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op onder de vorm van ossificatie-stoornissen en verlating van de opening van de vagina en de ogen. Mannelijke en vrouwelijke fertiliteit was niet verstoord. Bij het konijn, toonde men vanaf dosissen van 125 mg/kg toxische effecten aan bij de moeders en skeletafwijkingen bij de nakomelingen.

Men vond in sommige in vitro testen bewijzen voor een mutageen effect. Bij in vivo studies werden deze effecten niet aangetoond. Volgens de ervaring die tot nu toe bekomen werd, kan tramadol als niet mutageen beschouwd worden.

Er werden studies uitgevoerd bij ratten en muizen naar het carcinogeen vermogen van tramadolhydrochloride. De studie bij ratten gaf geen aanwijzingen van een verhoogde tumorincidentie, te wijten aan het actief bestanddeel. In de studie bij muizen, noteerde men een verhoogde frequentie van levercel-adenomen bij de mannelijke dieren (dosisafhankelijke niet-significante toename vanaf 15 mg/kg) en een toegenomen aantal longtumoren bij de vrouwtjes voor alle dosisgroepen (significante toename, maar niet dosisafhankelijk).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CONTRAMAL, 100mg/2ml, oplossing voor injectie
Natriumacetaat /Water voor injectie.

CONTRAMAL 50 mg capsules, hard
Inhoud van capsule:

- Microkristallijne cellulose
- Natriumzetmeelglycolaat
- watervrij colloïdaal silicium
- Magnesiumstearaat

Capsule, hard:

- Geel ijzeroxide (E 172)
- Titaniumdioxide (E 171)
- Gelatine (bevat 14,5% water)
- Natriumlaurylsulfaat

CONTRAMAL, 100mg/ml, druppels voor oraal gebruik, oplossing en CONTRAMAL 100 mg/ml, drank

- Kalium sorbaat
- Glycerol 85%
- Propyleenglycol
- Sucrose
- Natriumcyclamaat
- Natriumsaccharine
- Macrogolglycerol hydroxystearaat
- Akkermuntolie
- Synthetisch aroma van anijsolie
- Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Contramal 100mg/2ml, oplossing voor injectie of infusie
Contramal 100 mg/2 ml oplossing voor injectie bleek onverenigbaar (onmengbaar) te zijn met oplossingen voor injectie met diclofenac, indometacine, fenylbutazone, diazepam, flunitrazepam, midazolam, glyceryltrinitraat.

Contramal 50 mg capsules
Contramal 100mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing
Contramal 100mg/ml drank
Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Contramal 100 mg/2 ml, oplossing voor injectie: 5 jaar
Contramal 50 mg capsules: 5 jaar
Contramal 100 mg/ml druppels voor oraal gebruik: 4 jaar
Contramal 100 mg/ml drank: 4 jaar
Na eerste opening: 12 maanden. Houd het flesje met druppelaar goed gesloten.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Contramal 100 mg/ml druppels voor oraal gebruik en CONTRAMAL 100mg/ml drank:
Voor de bewaarcondities na eerste opening van het product, zie rubriek 6.3. Voor de ongeopende fles zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Capsules, hard: Doos met 20, 30, 60 en 60x1 capsules blisterverpakking.
- Druppels voor oraal gebruik, oplossing: Doos met 1 en 3 glazen flesjes van elk 10 ml met schroefdop en druppelaar
- Drank: Doosje met 1 glazen fles van 50 ml met doseerpomp
- Oplossing voor injectie: Doos met 5 en 10 glazen ampullen van 2 ml oplossing

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen
Geen bijzondere vereisten voor verwijdering
Al het ongebruikte medicijn geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik:
Contramal 100 mg/ 2 ml oplossing voor injectie

Berekening van het injectievolume:
1) Bereken de totale dosis van tramadolhydrochloride (mg) die vereist is: lichaamsgewicht (kg) x dosering (mg/kg)
2) Bereken het te injecteren volume (ml) van de verdunde oplossing: deel de totale dosis (mg) door een geschikte concentratie aan verdunde oplossing (mg/ml; zie onderstaande tabel).

Tabel: Verdunning van Contramal oplossing voor injectie

Contramal 100 mg oplossing voor injectie + oplosmiddel toegevoegd	Concentratie aan verdunde oplossing voor injectie (mg tramadolhydrochloride/ml)
2 ml + 2 ml	25.0 mg/ml
2 ml + 4 ml	16.7 mg/ml
2 ml + 6 ml	12.5 mg/ml
2 ml + 8 ml	10.0 mg/ml
2 ml + 10 ml	8.3 mg/ml
2 ml + 12 ml	7.1 mg/ml
2 ml + 14 ml	6.3 mg/ml
2 ml + 16 ml	5.6 mg/ml
2 ml + 18 ml	5.0 mg/ml

Afhankelijk van uw berekening, verdun de inhoud van de Contramal ampul door toevoeging van een geschikt oplosmiddel, meng en dien het berekende volume van verdunde oplossing toe. Verwijder het overschot aan oplossing voor injectie.

Contramal 100 mg/ ml druppels voor oraal gebruik, oplossing (10ml)
De fles van Contramal, druppels voor oraal gebruik, is voorzien van een veiligheidssluiting voor kinderen. Om te openen, de dop stevig naar beneden drukken en vervolgens naar links opendraaien. Na gebruik, de schroefdop goed dichtdraaien. Om te druppelen, keert men het flesje om met de druppelteller naar beneden en tikt men lichtjes op de onderkant van het flesje totdat het begint te druppelen.

Contramal 100 mg/ ml drank (50ml met doseerpomp)
Bij het eerste gebruik van Contramal drank in een fles met een doseerpomp, dient u meerdere malen op de drukknop te drukken om het pompje te activeren tot de oplossing zichtbaar wordt. Houd een container (lepel, beker, etc.) onder de opening van de pomp en druk de pomp in naargelang de doseringsinstructies. (1 druk van de pomp = 0,125 ml = 12,5 mg tramadolhydrochloride).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
B-1932 Sint-Stevens-Woluwe

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE163046	Contramal 100 mg/ml drank (50 ml, met doseerpomp)
BE190836	Contramal 100 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing (10 ml)
BE163055	Contramal 50 mg capsules, hard
BE163037	Contramal 100 mg/2ml oplossing voor injectie of infusie

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
BE163046: 28/07/1993
BE190836: 02/03/1998
BE163055: 28/07/1993
BE163037: 28/07/1993
Datum van laatste verlenging: 16/09/2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024
Goedkeuringsdatum: 07/2024