SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Contramal Retard 50 mg tabletten met verlengde afgifte
Contramal Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte
Contramal Retard 150 mg tabletten met verlengde afgifte
Contramal Retard 200 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel: tramadol hydrochloride

Contramal Retard 50 mg tabletten met verlengde afgifte
1 tablet met verlengde afgifte bevat 50 mg tramadol hydrochloride

Contramal Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte
1 tablet met verlengde afgifte bevat 100 mg tramadol hydrochloride.

Contramal Retard 150 mg tabletten met verlengde afgifte
1 tablet met verlengde afgifte bevat 150 mg tramadol hydrochloride.

Contramal Retard 200 mg tabletten met verlengde afgifte
1 tablet met verlengde afgifte bevat 200 mg tramadol hydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2,5 mg lactose monohydraat (zie rubriek 4.4).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met op de ene zijde het logo van de fabrikant

- 50 mg tablet: licht geel gekleurd, met T0 op de andere zijde
- 100 mg tablet: wit gekleurd, met T1 op de andere zijde
- 150 mg tablet: licht oranje gekleurd, met T2 op de andere zijde
-200 mg tablet: licht bruin-oranje gekleurd, met T3 op de andere zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosering dient te worden aangepast aan de ernst van de pijn en de individuele gevoeligheid van de patiënt. In principe moet de laagste analgetisch werkzame dosis worden gekozen.. Dagelijkse doses van 400 mg tramadol hydrochloride mogen niet overschreden worden, tenzij in uitzonderlijke klinische omstandigheden.

Tenzij anders voorgeschreven, moet Contramal Retard als volgt toegediend worden:

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar
De gebruikelijke startdosis is 100 mg tramadol hydrochloride tweemaal daags, 's morgens en 's avonds. Als de pijnverlichting onvoldoende is, mag de dosis verhoogd worden tot 150 mg of 200 mg tramadol hydrochloride tweemaal daags (zie rubriek 5.1).

Contramal Retard mag in geen geval langer toegediend worden dan absoluut noodzakelijk is. Als een langdurige behandeling van de pijn met Contramal Retard 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.

Pediatrische patiënten
Contramal Retard is niet aangewezen bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Oudere patiënten
In de regel is een aanpassing van de dosering bij oudere patiënten (tot 75 jaar) zonder klinisch manifeste lever- of nierinsufficiëntie niet noodzakelijk. Bij oudere patiënten (ouder dan 75 jaar) kan de uitscheiding zijn verlengd. In dat geval dient het doseringsinterval aan de hand van de behoefte van de patiënt te worden verlengd.
Patiënten met nierinsufficiëntie/dialyse en leverinsufficiëntie
De uitscheiding van tramadol is vertraagd bij patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient verlenging van het doseringsinterval zorgvuldig te worden overwogen, aan de hand van de behoefte van de patiënt.Bij ernstige nier- en/of leverinsufficiëntie is Contramal Retard niet aanbevolen.

Wijze van toediening
De tabletten mogen niet gedeeld of gekauwd worden en moeten in hun geheel ingenomen worden met een voldoende hoeveelheid drank, onafhankelijk van de maaltijden.

Behandeldoelen en stopzetting
Voordat de behandeling met Contramal Retard 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).

4.3 Contra-indicaties

Contramal Retard is tegenaangewezen:

- Bij een overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor de in 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij acute intoxicaties door alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of andere psychotrope geneesmiddelen.
- 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 Retard 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 Retard en kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van deze kalmerende geneesmiddelen worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Indien besloten wordt om Contramal Retard gelijktijdig met kalmerende geneesmiddelen voor te schrijven, dan moet de laagste effectieve dosis van Contramal Retard 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 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.

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 geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

Er werden convulsies gerapporteerd bij patiënten die tramadol kregen in de aanbevolen dosissen. Het risico op convulsies kan verhoogd zijn als de dosissen tramadol hydrochloride de bovengrens van de aanbevolen dagelijkse dosis (400 mg) overschrijden. Tramadol kan daarenboven het risico op convulsies verhogen bij patiënten die andere 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.

Tolerantie en stoornis in het gebruik van opioïden (misbruik en afhankelijkheid)
Bij herhaalde toediening van opioïden, zoals Contramal Retard, kunnen zich tolerantie, lichamelijke en psychische afhankelijkheid en een stoornis in het gebruik van opioïden (opioid use disorder - OUD) ontwikkelen. Herhaald gebruik van Contramal Retard 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 Retard 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 Retard 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.

Contramal Retard tabletten met verlengde afgifte bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contramal Retard 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 Retard kunnen niet uitgesloten worden.

De gelijktijdige toediening van Contramal Retard met andere 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 kalmerende geneesmiddelen zoals benzodiazepines of aanverwante stoffen verhogen het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden door het bijkomende dempende effect op het CZS. De dosis van Contramal Retard en de duur van het gelijktijdige gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Het gelijktijdig gebruik van Contramal Retard met gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline) kan leiden tot onderdrukte ademhaling, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden.
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 veroorzaken en de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine- noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, anti-psychotica en middelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).
Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge middelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (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
Bij studies in dieren waar tramadol gebruikt werd, werden bij zeer hoge dosissen effecten op de ontwikkeling van de organen, de beenvorming en de mortaliteit van pasgeborenen aangetoond. 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 Retard niet gebruikt worden door zwangere vrouwen.

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 Retard 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.

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 tot <1/10
Soms: ≥ 1/1000 tot < 1/100
Zelden: ≥ 1/10 000 tot < 1/1000
Zeer zelden: <1/10 000
Niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Immuunsysteemaandoeningen
•Zelden: allergische reacties (vb. dyspneu, bronchospasmus, piepende adem, anioneurotisch oedeem) en anafylaxie.

Hartaandoeningen
• 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

Onderzoeken
•Zelden: bloeddrukstijging

Bloedvataandoeningen
•Soms: cardiovasculaire regulatie (posturale hypotensie of cardiovasculaire collaps). Deze bijwerkingen kunnen vooral voorkomen bij intraveneuze toediening en bij patiënten die onder fysieke stress staan.

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
•Zelden: wijzigingen in de eetlust
•Niet gekend: hypoglycemie

Psychische stoornissen
• zelden: hallucinatie, toestand van verwarring, slaapstoornissen, delirium, angst en nachtmerries.
Men kan na de toediening van Contramal Retard 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 geneesmiddelenafhankelijkheid optreden. Symptomen zoals geneesmiddel ontwenningsverschijnselen, gelijkaardig aan deze die voorkomen bij opiaat ontwenning, kunnen voorkomen zoals: agitatie, angst, nerveusheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen. Andere symptomen die zelden gerapporteerd werden bij stopzetting van tramadol zijn: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinatie, paresthesie, tinnitus en ongewone CZS symptomen (zoals verwarde toestand, delusie, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

Oogaandoeningen
• zelden: miose, zicht wazig, mydriasis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
• zelden: ademhalingsdepressie, dyspnoe
Als de aanbevolen doses aanzienlijk overschreden zijn en andere centraal depressieve stoffen gelijktijdig toegediend zijn (zie rubriek 4.5) kan ademhalingsdepressie voorkomen.
Een verergering van astma werd gerapporteerd, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond.
• Niet bekend: Hik
Maagdarmstelselaandoeningen
• zeer vaak: nausea.
• vaak: constipatie, droge mond, braken.
• soms: kokhalzen, gastro-intestinaal ongemak (zware maag, opgezwollen gevoel), diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen
• vaak: hyperhydrose
• 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).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
• vaak: moeheid

Drugsverslaving
Herhaald gebruik van Contramal Retard 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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het 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 Retard 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

Meer dan 90% van Contramal Retard wordt geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde absolute biodisponibiliteit bedraagt ongeveer 70%, onafhankelijk van de gelijktijdige inname van voedsel. Het verschil tussen geabsorbeerd tramadol en niet gemetaboliseerd beschikbaar tramadol is waarschijnlijk te wijten aan het gering first pass effect. Na orale toediening bedraagt het first pass effect maximaal 30%.

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

Na toediening van Contramal Retard 100 mg, worden de maximale plasmaspiegels C_{max} van 141 ± 40 ng/ml bekomen na 4,9 uur. Een C_{max} van 260 ± 62 ng/ml wordt bekomen 4,8 uur na de toediening van Contramal Retard 200 mg.

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. De fertiliteit van de mannelijke en vrouwelijke dieren 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 tramadol hydrochloride. 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 Retard 50 mg tabletten met verlengde afgifte:
Tabletkern:
microkristallijne cellulose
hypromellose 100 000 mPa s
magnesium stearaat
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Filmomhulling:
hypromellose 6 mPa s
lactose monohydraat
macrogol 6000
propyleen glycol
talk
titaan dioxide (E 171)
geel ijzer oxide (E 172)

Contramal Retard 100 mg tabletten met verlengde afgifte:
Tabletkern:
microkristallijne cellulose
hypromellose 100 000 mPa s
magnesium stearaat
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Filmomhulling:
hypromellose 6 mPa s
lactose monohydraat
macrogol 6000
propyleen glycol
talk
titaan dioxide (E 171)

Contramal Retard 150 mg tabletten met verlengde afgifte:
Tabletkern:
microkristallijne cellulose
hypromellose 100 000 mPa s
magnesium stearaat
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Filmomhulling:
hypromellose 6 mPa s
lactose monohydraat
macrogol 6000
propyleen glycol
talk
titaan dioxide (E 171)
lak van chinolinegeel (E 104)
rood ijzer oxide (E 172)

Contramal Retard 200 mg tabletten met verlengde afgifte:
Tabletkern:
microkristallijne cellulose
hypromellose 100 000 mPa s
magnesium stearaat
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Filmomhulling:
hypromellose 6 mPa s
lactose monohydraat
macrogol 6000
propyleen glycol
talk
titaan dioxide (E 171)
lak van chinolinegeel (E 104)
rood ijzer oxide (E 172)
bruin ijzer oxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Contramal Retard 50 mg, tabletten met verlengde afgifte 3 jaar

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Polypropyleen of Aluminium/PVC/PVDC blisterverpakkingen.
Verpakkingen met 10, 20, 30, 50, 60, 100, 150 (10x15) tabletten met verlengde afgifte.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Verpakkingsgrootten van 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1, 150x1 ((10x1)x15) tabletten met verlengde afgifte in Aluminium/Polypropyleen of Aluminium/PVC/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Contramal Retard 50 mg, Al/PP blisterverpakking: BE290376
Contramal Retard 50 mg, Al/PVC/PVDC blisterverpakking:BE290385
Contramal Retard 100 mg, Al/PP blisterverpakking: BE188483
Contramal Retard 100 mg, Al/PVC/PVDC blisterverpakking: BE364743
Contramal Retard 150 mg, Al/PP blisterverpakking: BE188474
Contramal Retard 150 mg, Al/PVC/PVDC blisterverpakking: BE364752
Contramal Retard 200 mg, Al/PP blisterverpakking: BE188465
Contramal Retard 200 mg, Al/PVC/PVDC blisterverpakking: BE364761

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Contramal Retard 100mg, 150mg en 200mg: 16/09/1997
Contramal Retard 50mg: 11/12/2006
Datum van laatste hernieuwing:
Contramal Retard 100mg, 150mg en 200mg: 02/05/2006
Contramal Retard 50mg: 21/04/2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2024