

1. LEGEMIDLETS NAVN

OMNIPAQUE 140 mg I/ml injeksjonsvæske, oppløsning
OMNIPAQUE 180 mg I/ml injeksjonsvæske, oppløsning
OMNIPAQUE 240 mg I/ml injeksjonsvæske, oppløsning
OMNIPAQUE 300 mg I/ml injeksjonsvæske, oppløsning
OMNIPAQUE 350 mg I/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff	Styrkeangivelse	Innhold pr. ml
Joheksol (INN)	140 mg I/ml	302 mg ekv. 140 mg I
Joheksol (INN)	180 mg I/ml	388 mg ekv. 180 mg I
Joheksol (INN)	240 mg I/ml	518 mg ekv. 240 mg I
Joheksol (INN)	300 mg I/ml	647 mg ekv. 300 mg I
Joheksol (INN)	350 mg I/ml	755 mg ekv. 350 mg I

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemiddel er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Angiografi og urografi. Computertomografi (CT). Myelografi i lumbal-, torakal- og cervikalområdet. CT-cisternografi. Artrografi. Endoskopisk retrograd (cholangio) pancreatografi (ER(C)P). Herniografi. Hysterosalpingografi (HSG). Sialografi. Peroralt til undersøkelse av gastrointestinaltraktus.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kontrastmengde avhenger av undersøkelsens art, pasientens alder og almentilstand, samt anvendt teknikk.

Det bør sørges for at pasienten får tilstrekkelig væsketilførsel før og etter doseringen. Nedenforstående doseringsforslag er kun å betrakte som veiledende:

DOSEVEILEDNING

Intravenøs bruk

Indikasjoner	Konsentrasjon	Volum	Kommentarer
Urografi <u>voksne:</u> <u>barn < 7 kg</u> <u>barn > 7 kg</u>	300 mg I/ml eller 350 mg I/ml 240 mg I/ml eller 300 mg I/ml 240 mg I/ml eller 300 mg I/ml	40 - 80 ml 40 - 80 ml 4 ml/kg 3 ml/kg 3 ml/kg 2 ml/kg (maks. 40 ml)	80 ml kan overskrides i enkelte tilfeller
Flebografi (under- ekstremitet)	240 mg I/ml eller 300 mg I/ml	20 - 100 ml/under- ekstremitet	
Digital subtraksjons- angiografi (DSA)	300 mg I/ml eller 350 mg I/ml	20 - 60 ml/inj. 20 - 60 ml/inj.	
Computertomografi (CT) <u>voksne:</u> <u>barn:</u>	140 mg I/ml eller 240 mg I/ml eller 300 mg I/ml eller 350 mg I/ml 240 mg I/ml eller 300 mg I/ml	100 - 400 ml 100 - 250 ml 100 - 200 ml 100 - 150 ml 1-3 ml/kg inntil 40 ml 1-3 ml/kg inntil 40 ml	Total jodmengde vanligvis 30 - 60 g I enkelttilfeller kan det gis inntil 100 ml

DOSEVEILEDNING
Intraarteriell bruk

Indikasjon	Konsentrasjon	Volum	Kommentarer
Arteriografier arkografi selektiv cerebral aortografi perifere (under- ekstremitet) diverse	300 mg I/ml 300 mg I/ml 350 mg I/ml 300 mg I/ml eller 350 mg I/ml 300 mg I/ml	30 - 40 ml/inj. 5 - 10 ml/inj. 40 - 60 ml/inj. 30 - 50 ml/inj. avhengig av type undersøkelse	Volum pr. injeksjon avhenger av injeksjonssted
Kardioangiografi <u>voksne:</u> Injeksjon i venstre ventrikkle og aortarot selektiv koronar arteriografi <u>barn:</u>	350 mg I/ml 350 mg I/ml 300 mg I/ml eller 350 mg I/ml	30 - 60 ml/inj. 4 - 8 ml/inj. avhengig av alder, vekt og patologi (maks. 8 ml/kg)	
Digital subtraksjons- angiografi (DSA)	140 mg I/ml eller 240 mg I/ml eller 300 mg I/ml	1 - 35 ml/inj. 1 - 20 ml/inj. 1 - 15 ml/inj.	Avhengig av injeksjonsstedet. Ibland kan det være behov for større volum - inntil 50 ml.

DOSEVEILEDNING
Intratekal bruk*

Indikasjon	Konsentrasjon	Volum	Kommentarer
Lumbal- og torakal myelografi (lumbal inj.)	180 mg I/ml eller 240 mg I/ml	10 - 15 ml 8 - 12 ml	
Cervikal myelografi (lumbal inj.)	240 mg I/ml eller 300 mg I/ml	10 - 12 ml 7 - 10 ml	
Cervikal myelografi (lateral cervikal inj.)	240 mg I/ml eller 300 mg I/ml	6 - 10 ml 6 - 8 ml	
CT cisternografi (lumbal inj.)	180 mg I/ml eller 240 mg I/ml	5 - 15 ml 4 - 12 ml	

Indikasjon	Konsentrasjon	Volum	Kommentarer
Barn			
<2 år	180 mg I/ml	2 - 6 ml	
2-6 år	180 mg I/ml	4 - 8 ml	
>6 år	180 mg I/ml	6 - 12 ml	

*Høyere doser enn 3 g I bør ikke gis intratekalt.

DOSEVEILEDNING

Hulromsundersøkelser

Indikasjon	Konsentrasjon	Volum	Kommentarer
Artrografi	240 mg I/ml eller 300 mg I/ml eller 350 mg I/ml	5 - 20 ml 5 - 15 ml 5 - 10 ml	
ERCP	240 mg I/ml	20 - 50 ml	
Herniografi	240 mg I/ml	50 ml	Dosen varierer med størrelsen på herniet
Hysterosalpingografi (HSG)	240 mg I/ml eller 300 mg I/ml	15 - 50 ml 15 - 25 ml	
Sialografi	240 mg I/ml eller 300 mg I/ml	0,5 - 2 ml 0,5 - 2 ml	
<u>Gastrointestinaltraktus</u> Oralt <i>Voksne:</i> <i>Barn:</i> - øsofagus - ventrikkel/tarmserie <i>Premature:</i> Rektalt - <i>barn</i>	180 mg I/ml eller 350 mg I/ml 300 mg I/ml eller 350 mg I/ml 140 mg I/ml 350 mg I/ml 140 mg I/ml eller fortynnet med vann til 100-150 mg I/ml	individuelt individuelt 2-4 ml/kg 2-4 ml/kg 4-5 ml/kg 2-4 ml/kg 5-10 ml/kg 5-10 ml/kg	Maks. dose 50 ml Maks. dose 50 ml Maks. dose 150 ml Maks. dose 10 ml <u>Eksempel:</u> Fortynn Omnipaque 240, 300 eller 350 med vann 1:1 eller 1:2 Maks. dose 15 ml/kg
<u>CT</u> Oralt - <i>voksne:</i> - <i>barn:</i> Rektalt - <i>barn:</i>	Fortynn med vann til ≈ 6 mg I/ml Fortynn med vann til ≈ 6 mg I/ml Fortynn med vann til ≈ 6 mg I/ml	800-2000 ml av fortynnet løsning over tid 15-20 ml/kg av fortynnet løsning individuelt	<u>Eksempel:</u> Fortynn Omnipaque 300 eller 350 med vann 1:50.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene. Manifest tyreotoksikose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighetsregler ved bruk av ikke-ioniske kontrastmidler generelt:

Overfølsomhet

Spesiell forsiktighet må utøves hos pasienter med allergi, astma eller som tidligere har reagert på joderte kontrastmidler. Før enhver bruk av kontrastmidler må det gjøres en detaljert gjennomgang av anamnesen hos pasienter med tendenser til allergier, og i pasienter med kjente overfølsomhetsreaksjoner er det nødvendig med en streng indikasjon. Premedikasjon i form av kortikosteroider og/eller histamin H₁- og H₂-antagonister bør overveies hos pasienter med risiko for intoleranse da dette ikke nødvendigvis forebygger anafylaktisk sjokk, men maskerer initielle symptomer. Pasienter med bronkial astma har en spesielt økt risiko for bronkialspasmer.

Risikoen for alvorlige reaksjoner i forbindelse med bruk av Omnipaque er ansett å være liten. Joderte kontrastmidler kan imidlertid gi alvorlige, livstruende eller fatale anafylaktiske eller anafylaktoide reaksjoner eller andre manifestasjoner av overfølsomhet. Uavhengig av dose og administrasjonsvei kan symptomer som angioødem, konjunktivitt, hoste, kløe, rinitt, nysing og utslett være indikasjoner på en alvorlig anafylaktoid reaksjon som krever behandling. Medikamenter og utstyr til behandling av kontrastmiddelreaksjoner skal alltid holdes i beredskap, og medisinsk personell med erfaring og ekspertise bør være tilgjengelig for umiddelbar behandling dersom en alvorlig reaksjon inntreffer. Ved mistanke om truende sjokk skal administrasjon av kontrastmiddel seponeres umiddelbart og spesifikk intravenøs behandling igangsettes hvis nødvendig. Intravenøs venflon for rask intravenøs tilgang under hele undersøkelsen anbefales.

Pasienter som bruker betablokkere, spesielt pasienter med astma, kan ha en lavere terskel for bronkospasmer og være mindre mottakelige for behandling med beta-agonister og adrenalin, noe som kan medføre behov for høyere dosering. Disse pasientene kan også få atypiske symptomer på hypersensitivitet som kan mistolkes som en vagal reaksjon.

Vanligvis vil overfølsomhetsreaksjonene gi mindre respiratoriske- eller hudsymptomer, slik som milde pusteproblemer, rødme i huden (erytem), urtikaria, kløe eller ansiktsødemer. Alvorlig reaksjoner som angioødem, subglottis-ødem, bronkialspasme og sjokk er sjeldne. Disse reaksjonene inntreffer oftest i løpet av den første timen etter administrasjon av kontrastmiddelet. Forsinkede reaksjoner (etter timer eller dager) kan forekomme i sjeldne tilfeller, men disse er sjelden livstruende og er som oftest hudreaksjoner.

Observasjonstid

Pasienten bør ikke forlate røntgenavdelingen før minst 30 minutter etter kontrastmiddeladministrasjonen siden de fleste alvorlige bivirkninger kommer innenfor denne tiden.

Koagulasjonsforstyrrelser

Tilfeller av alvorlige, men sjeldent dødelige tromboembolier som fører til hjerteinfarkt og slag er rapportert i forbindelse med angiokardiografiske undersøkelser både med ioniske og ikke-ioniske kontrastmidler. Det er viktig at standard angiografisk fremgangsmåte følges. Kateteret må skylles ofte (f.eks. med heparinisert fysiologisk saltvann) for å minske risikoen for prosedyrerelaterte tromber/embolier.

Under kateteriseringen må det tas hensyn til at andre faktorer i tillegg til kontrastmiddelet også kan påvirke utviklingen av tromboemboliske hendelser. Varigheten av undersøkelsen, antall injeksjoner, kateter-type og sprøytemateriale, eksisterende underliggende sykdom og annen samtidig medikasjon er faktorer som kan påvirke dette.

Varigheten av undersøkelsen skal være så kort som mulig.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med homocysteinemi pga risiko for tromboemboli.

Ikke-ioniske kontrastmidler har en svakere hemmende effekt på koagulasjonssystemet enn ioniske kontrastmidler in vitro.

Hydrering

Pasientene skal være godt hydrert før og etter kontrastmiddeladministrasjon. Hvis nødvendig bør pasientene tilføres væske intravenøst inntil utskillelsen av kontrastmiddel er fullstendig. Dette er spesielt viktig for pasienter med myelomatose, diabetes mellitus, nedsatt nyrefunksjon, hyperurikemi, samt for små barn og eldre og pasienter med nedsatt almenntilstand. Små barn (< 1 år) og spesielt nyfødte er følsomme for elektrolyttforstyrrelser og hemodynamiske forandringer. Hos risikopasienter må vann- og elektrolyttmetabolismen kontrolleres og symptomer på nedsatt kalsiumnivåer i serum må håndteres. På grunn av risikoen for dehydrering som følge av diuretika, vil det være nødvendig med en initiell rehydrering med vann og elektrolytter for å begrense risikoen for akutt nyresvikt.

Kardio-sirkulatoriske reaksjoner

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig hjertesykdom/hjerte-karsykdom og pulmonal hypertensjon siden det hos disse kan fremkalles hemodynamiske forandringer eller arytmier. Dette er spesielt aktuelt etter intrakoronar, venstre- og høyre ventrikulær administrasjon av kontrastmiddel (se også pkt. 4.8).

Pasienter med hjertesvikt, alvorlig koronar hjertesykdom, ustabil angina pectoris, klaffesykdommer, tidligere hjerteinfarkt, koronar bypass og pulmonal hypertensjon er spesielt disponerte for hjertepåvirkning.

Hos eldre pasienter og pasienter med eksisterende hjertesykdom kan reaksjoner med iskemiske endringer i EKG og arytmier forekomme hyppigere.

Hos pasienter med hjertesvikt kan intravasal injeksjon av kontrastmiddel indusere pulmonært ødem.

Sykdommer i sentralnervesystemet

Pasienter med akutt cerebral patologi, tumorer eller epilepsi er predisponert for kramper og bør overvåkes nøye. Alkoholikere og stoffmisbrukere har økt risiko for kramper og andre neurologiske reaksjoner.

Encefalopati er rapportert ved bruk av kontrastmidler, slik som joheksol. Kontrastencefalopati kan gi symptomer og tegn til neurologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Symptomene inntreffer som oftest i løpet av minutter til timer etter administrasjon av joheksol, og går som oftest over i løpet av noen dager. Faktorer som øker permeabiliteten til blod-hjernebarrieren vil kunne gjøre det enklere for opptak av kontrastmiddel i hjernevevet og kan føre til mulige reaksjoner i sentralnervesystemet slik som encefalopati. Forsiktighet anbefales ved intravaskulær administrasjon til pasienter med akutt hjerneinfarkt eller akutt intrakraniell blødning i tillegg til hos pasienter med forstyrrelser i blod-hjernebarrieren, samt hos pasienter med hjerneødem, akutt demyelinisering eller avansert cerebral aterosklerose.

Dersom kontrastencefalopati mistenkes, bør administrering av joheksol avsluttes og adekvat medisinsk behandling igangsettes.

Neurologiske symptomer forårsaket av metastaser, degenerative- eller inflammatoriske prosesser kan forverres etter administrasjon av kontrastmiddel. Pasienter med symptomatisk cerebrovaskulær sykdom, tidligere slag eller hyppige forbigående iskemiske anfall har økt risiko for kontrastmiddelutløste neurologiske komplikasjoner etter intraarteriell injeksjon. Intraarteriell injeksjon av kontrastmiddel kan indusere vasospasmer med påfølgende tilfeller av cerebral ischemi.

Noen få pasienter har opplevet forbigående tap av hørsel eller dövhet etter myelografi, noe som trolig kommer av redusert trykk i spinalvæsken etter selve lumbalpunksjonen.

Renale reaksjoner

Bruk av joderte kontrastmidler kan forårsake økning i serum-kreatinin og akutt nyresvikt. For å forhindre disse tilstandene etter administrering av kontrastmiddel må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med eksisterende nyresvikt og diabetes mellitus. Andre predisponerende faktorer er tidligere nyresvikt etter administrasjon av kontrastmidler, nyresykdom i anamnesen, alder over 60 år, dehydrering, avansert arteriosklerose, dekompenisert hjertesvikt, høye doser av kontrastmiddel og gjentatte injeksjoner, direkte injeksjon av kontrastmiddel i den renale arterien, eksponering for andre nyretoksiske substanser, alvorlig og kronisk hypertensjon, hyperurikemi, paraproteinemi (myelomatose og Waldenströms makroglobulinemi, plasmacytom) eller dysproteinemi.

Forebyggende tiltak:

- Identifiser høyrisikopasienter
- Sikre god hydrering. Hvis nødvendig kan i.v.-infusjon opprettholdes fra før prosedyren inntil kontrastmidlet er utskilt via nyrene.
- Unngå tilleggsbelastning på nyrene i form av nefrotoksiske medikamenter, orale kolecystografimidler, arteriell avklemming, renal angioplastikk eller større kirurgiske inngrep inntil kontrastmidlet er utskilt.
- Benytte lavest mulige dose
- Utsett neste kontrastmiddelundersøkelse til nyrefunksjonen har nådd nivået fra før undersøkelsen.

Pasienter som behandles med hemodialyse kan gis kontrastmidler ved radiologisk undersøkelse. Korrelasjon mellom tid for kontrastundersøkelsen og hemodialysebehandlingen er ikke nødvendig.

Diabetespasienter som behandles med metformin

Det er risiko for utvikling av laktacidose når joderte kontrastmidler gis til diabetespasienter som behandles med metformin. Dette gjelder spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. For å hindre laktacidose bør serum kreatininnivået måles hos diabetespasienter som behandles med metformin før intravaskulær administrasjon av joderte kontrastmidler. Følgende forsiktighetsregler bør ivaretas:

1. Pasienter med eGFR lik eller høyere enn 60 ml/min/1.73m² (CKD 1 og 2) kan fortsette med metformin som normalt.
2. Pasienter med eGFR 30-59 ml/min/1.73m² (CKD 3)
 - Pasienter som får intravenøs administrasjon av kontrastmidler, med eGFR lik eller høyere enn 45 ml/min /1.73m²), kan fortsette med metformin som normalt.
 - Hos pasienter som får intraarteriell administrasjon av kontrastmidler, eller intravenøs administrasjon med eGFR mellom 30 - 44 ml/min/1.73m², seponeres metformin 48 timer før kontrastmiddelet administreres. Metforminbehandling bør bare gjenopptas 48 timer etter kontrastmiddelundersøkelsen hvis nyrefunksjonen ikke er forverret.
3. Hos pasienter med eGFR lavere enn 30 ml/min/1.73m² (CKD 4 and 5) eller med en annen sykdom som fører til nedsatt leverfunksjon eller hypoksi, er metformin kontraindisert og joderte kontrastmidler bør unngås.
4. I krisesituasjoner hvor nyrefunksjonen er nedsatt eller ukjent bør legen vurdere nytte/risiko av kontrastmiddelundersøkelsen. Metformin bør stoppes før administrasjon av kontrastmiddel. Etter undersøkelsen bør pasienten overvåkes for tegn på laktacidose. Metformin bør gjenopptas etter 48 timer hvis serum kreatinin/eGFR er uendret fra nivået før undersøkelsen.

Pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjonen.

Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter med både betydelig nedsatt lever- og nyrefunksjon, da deres kontrastmiddel-clearance kan være sterkt redusert.

Myasteni

Joderte kontrastmidler kan forsterke symptomene ved myasthenia gravis.

Feokromocytom

Pasienter med feokromocytom som gjennomgår intervensjonsprosedyrer, bør gis alfablokker som profylakse for å unngå hypertensiv krise.

Forstyrrelser i skjoldbruskkjertelfunksjonen

Fritt jod i løsningen i tillegg til jodid som frigis ved dejodinerings, medfører at joderte kontrastmidler påvirker skjoldbruskkjertelfunksjonen. Dette kan indusere hypertyreoidisme eller til og med tyreotoksisk krise hos predisponerte pasienter. Pasienter med manifest, men ennå ikke diagnostisert, hypertyreoidisme er i risikogruppen, pasienter med latent hypertyreoidisme (f.eks. multinodulært struma) og pasienter med funksjonell autonomi (ofte f.eks. eldre pasienter, spesielt i områder med jodmangel) bør derfor få vurdert sin skjoldbruskkjertelfunksjon før kontrastmiddelundersøkelsen hvis det er mistanke om slike tilstander.

Før administrasjon av joderte kontrastmidler må man forsikre seg om at pasienten ikke skal gjennomgå undersøkelser av skjoldbruskkjertelen eller bli behandlet med radioaktivt jod. Uavhengig av administrasjonsmåte påvirker joderte kontrastmidler hormonundersøkelser og jodopptak i både skjoldbruskkjertelen og metastaser fra skjoldbruskkjertelkreft inntil utskillelsen av jod i urinen er tilbake på normalt nivå. Se også pkt. 4.5.

Tester av skjoldbruskkjertelfunksjonen som indikerer hypotyreodisme eller forbigående tyreoidasuppresjon er rapportert etter administrasjon av joderte kontrastmidler til voksne og barn, inkludert spedbarn. Noen pasienter ble behandlet for hypotyreodisme. Se også avsnittet Pediatrisk populasjon.

Angst tilfeller

Beroligende middel kan gis ved tilfeller av betydelig angst.

Sigdcelleanemi

Intravenøs – og intra-arteriell injeksjon av kontrastmidler kan fremme sigdcelledannelse hos pasienter som er homozygote for sigdcelleanemi.

Andre risikofaktorer

Tilfeller av alvorlig vaskulitt eller Stevens-Johnson liknende syndromer er observert blant pasienter med autoimmune sykdommer. Alvorlige vaskulære og nevrologiske sykdommer, spesielt hos eldre pasienter, er risikofaktorer for kontrastmiddelreaksjoner.

Ekstravasasjon

Ekstravasasjon av kontrastmiddel kan i sjeldne tilfeller gi lokal smerte; ødem og erytem som vanligvis går tilbake uten sekvele. Inflammasjon og også vevsnekrose er imidlertid sett. Dette behandles rutinemessig med heving og nedkjøling av det angrepne området. Ved kompartmentsyndrom kan det bli nødvendig med kirurgisk behandling.

Pediatrisk populasjon

Man bør være spesielt oppmerksom hos barn under 3 år. Tilfeller av underaktiv skjoldbruskkjertel tidlig i livet kan være skadelig for motorisk og kognitiv utvikling samt hørsel, og kan medføre behov for midlertidig T₄-substitusjonsbehandling. Forekomsten av hypotyreodisme hos pasienter under 3 år som eksponeres for joderte kontrastmidler er rapportert å være mellom 1,3 % og 15 % avhengig av barnas alder og dosen kontrastmiddel, og observeres hyppigere hos nyfødte og premature. Nyfødte kan også ha blitt eksponert gjennom mor under svangerskapet. Skjoldbruskkjertelfunksjonen bør sjekkes hos alle barn under 3 år etter eksponering for joderte kontrastmidler. Dersom hypotyreodisme påvises, bør behov for behandling vurderes og skjoldbruskkjertelfunksjonen bør overvåkes frem til normalisering.

Hos spedbarn og små barn er det spesielt viktig med adekvat hydrering før og etter kontrastmiddelundersøkelsen. Medikamenter som påvirker nyrefunksjonen bør stoppes. Aldersavhengig redusert glomerulær filtrasjonsrate hos barn kan også resultere i forsinket utskillelse av kontrastmiddel.

Spedbarn (under 1 år) og spesielt nyfødte er utsatte for elektrolyttforstyrrelser og hemodynamiske forandringer.

Intratekal bruk

Etter myelografi skal pasienten hvile med hodet og thorax hevet 20 grader i én time. Deretter kan han/hun stå forsiktig opp, men unngå å bøye seg ned. Dersom pasienten blir i sengen skal hodet og thorax holdes hevet de første 6 timene. Pasienter med mistanke om lav krampeterskel bør observeres i denne perioden. Polikliniske pasienter bør ikke være alene de første 24 timene etter undersøkelsen.

Cerebral arteriografi

Hos pasienter med avansert arteriosklerose, alvorlig hypertensjon, hjertedekompensasjon, høy alder, tidligere cerebrale tromboser eller embolier og migrene, kan kardiovaskulære reaksjoner slik som bradykardi og økt eller redusert blodtrykk inntreffe oftere.

Arteriografi

Følgende skader relatert til prosedyren kan forekomme i arterier, vener, aorta og nærliggende organer: pleurocentesis, retroperitoneal blødning, ryggmargsskade og symptomer på paraplegi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metformin

Bruk av joderte kontrastmidler kan resultere i kortvarig nedsatt nyrefunksjon, og utløse laktacidose hos diabetespasienter som bruker metformin (se pkt. 4.4).

Interleukin-2

Pasienter behandlet med interleukin-2 og interferon mindre enn to uker før undersøkelsen har økt risiko for senreaksjoner i form av erytem, influensalignende symptomer eller hudreaksjoner.

Samtidig bruk av visse nevroleptika eller trisykliske antidepressiva kan redusere krampeterskelen og dermed øke risikoen for kontrastmiddelinduserte anfall.

Behandling med betablokkere kan senke terskelen for overfølsomhetsreaksjoner og også medføre behov for høyere doser av beta-agonister ved behandling av overfølsomhetsreaksjoner.

Betablokkere, vasoaktive substanser, ACE hemmere og angiotensin-reseptor antagonister kan redusere effekten av kardiovaskulære kompensasjonsmekanismer ved blodtrykksforandringer.

Andre former for interaksjon

Alle joderte kontrastmidler kan påvirke tyreoidas jodopptak. Undersøkelser som måler jodopptak (isotop-undersøkelser) vil derfor være påvirket i opptil flere uker.

Høye konsentrasjoner av kontrastmiddel i serum og urin kan påvirke laboratorietester for bilirubin, proteiner eller uorganiske substanser (f.eks. jern, kobber, kalsium eller fosfat). Disse substansene bør derfor ikke testes på undersøkelsesdagen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Sikkerheten ved bruk av Omnipaque under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelig effekter på embryonal/føtal utvikling, svangerskapsforløpet eller peri- og postnatal utvikling. Ettersom røntgeneksponering i størst mulig grad bør unngås under graviditet, bør fordelene ved en røntgenundersøkelse med eller uten kontrastmiddel veies mot en mulig risiko. Joheksol skal ikke gis til gravide med mindre fordelene av undersøkelsen oppveier mulig risiko og anses som avgjørende av legen. I tillegg til å unngå eksponering

for radioaktivitet, bør sensitiviteten overfor jod i skjoldbruskkjertelen hos nyfødte tas hensyn til når risikoen vurderes opp mot fordelene.

Det anbefales å overvåke skjoldbruskkjertelfunksjonen til nyfødte som har blitt eksponert for joderte kontrastmidler i mors liv (se pkt. 4.4).

Amming:

Kontrastmidler blir i liten utstrekning utskilt i morsmelk og kun små mengder absorberes i tarmen. I en klinisk studie utgjorde mengden joheksol utskilt i morsmelk i 24 timer etter dosering 0,5 % av den vektjusterte dosen. Mengden joheksol inntatt via morsmelk i løpet av de første 24 timene etter dosering tilsvarer 0,2 % av pediatrik dose. Amming kan fortsette som normalt når joderte kontrastmidler gis til moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke tilrådelig å kjøre bil eller betjene maskiner den første timen etter siste injeksjon eller de første 24 timer etter intratekal undersøkelse (se pkt. 4.4). Det må imidlertid gjøres en individuell vurdering ved tilfeller av vedvarende symptomer etter en intratekal undersøkelse.

4.8 Bivirkninger

Generelt (angår all bruk av joderte kontrastmidler)

Nedenfor er det listet opp mulige bivirkninger i forbindelse med radiografiske prosedyrer som inkluderer bruk av ikke-ioniske monomere kontrastmidler. For spesifikke bivirkninger relatert til administrasjonsmåte, se egne avsnitt.

Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme uavhengig av dose og administrasjonsform, og milde symptomer kan være de første tegn på en alvorlig anafylaktoid reaksjon/sjokk. Administrasjon av kontrastmiddelet må stoppes umiddelbart og nødvendig vaskulær behandling institueres.

En forbigående økning i serumkreatinin er vanlig etter bruk av joderte kontrastmidler, og kontrastmiddelindusert nefropati kan inntreffe.

Jodisme eller jodkusma er en svært sjelden reaksjon på joderte kontrastmidler som fører til hevelse og ømhet i spyttkjertlene i opptil 10 dager etter undersøkelsen.

De angitte frekvensene er basert på intern klinisk dokumentasjon og publiserte studier, og omfatter mer enn 200.000 pasienter.

Frekvensen av bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Overfølsomhet (kan være livstruende eller fatal) inkludert dyspné, utslett, erytem, urtikaria, pruritus, hudreaksjon, konjunktivitt, hoste, rhinitt, nysing, vaskulitt, angioødem, larynksødem, larynkspasme, bronkospasme eller ikke-kardiogent lungeødem. De kan opptre umiddelbart etter injeksjonen og kan indikere begynnende sjokktilstand. Overfølsomhets relaterte hudreaksjoner kan opptre opptil noen få dager etter	Sjelden
--------------------------------------	--	---------

	injeksjonen.	
	Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon (kan være livstruende eller fatal)	Svært sjelden
	Anafylaktisk/anafylaktoid sjokk (kan være livstruende eller fatal)	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Dysgeusi (forbigående metallsmak)	Vanlig
	Hodepine	Mindre vanlig
	Synkope (vasovagal)	Svært sjelden
<i>Hjertesykdommer</i>	Bradykardi	Sjelden
<i>Karsykdommer</i>	Hypotensjon, hypertensjon	Svært sjelden
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme, brekninger	Mindre vanlig
	Oppkast, abdominal smerte	Sjelden
	Diaré	Svært sjelden
	Forstørret spyttkjertel	Ikke kjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet</i>	Varmefølelse	Vanlig
	Hyperhidrose, kuldefølelse, vasovagale reaksjoner	Mindre vanlig
	Pyreksi	Sjelden
	Frysninger	Svært sjelden

Ved intravaskulær administrasjon

Les først under overskriften “Generelt (angår all bruk av joderte kontrastmidler)”. Nedenfor beskrives kun bivirkninger som kan opptre etter intravaskulær bruk av ikke-ioniske monomere kontrastmidler.

Typen av bivirkninger som spesielt sees ved intraarteriell administrasjon er avhengig av administrasjonssted og dose. Selektive arteriografier og andre prosedyrer hvor kontrastmiddelet når et spesifikt organ i høye konsentrasjoner kan etterfølges av komplikasjoner i dette organet spesielt.

<i>Forstyrrelser i blod- og lymfesystemet</i>	Trombocytopeni	Ikke kjent
<i>Endokrine forstyrrelser</i>	Hypertyreoidisme	Sjelden
	Forbigående hypotyreoidisme	Ikke kjent
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Forvirring, agitasjon, rastløshet, angst, desorientering	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Svimmelhet, parese, lammelser,	Sjelden
	Krampeanfall, bevissthetsforstyrrelser, cerebrovaskulære hendelser, stupor, sensoriske forstyrrelser (inkludert hypoestesi), parestesi, tremor	Svært sjelden
	Amnesi, forbigående motorisk dysfunksjon (inkludert talevansker, afasi, dysartri), kontrastencefalopati	Ikke kjent

Øyesykdommer	Nedsatt syn (inkludert diploopia, tåkesyn), fotofobi	Sjelden
	Forbigående kortikal blindhet	Ikke kjent
Sykdommer i øre og labyrint	Forbigående hørseltap	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Arytmi (inkludert bradykardi, takykardi)	Sjelden
	Hjerteinfarkt, brystmerter	Svært sjelden
	Alvorlige hjertekomplikasjoner (inkludert hjertestans, kardiorespiratorisk stans), hjertesvikt, krampe i koronararteriene, cyanose	Ikke kjent
Karsykdommer	Rødme, tromboflebitt, venetrombose	Sjelden
	Sjokk, arteriell spasme	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Forbigående endringer i respirasjonsfrekvens, respirasjonsbesvær	Vanlig
	Hoste, respirasjonsstans, dyspnè	Sjelden
	Alvorlige respiratoriske symptomer, lungeødem, akutt lungesviktsyndrom, bronkospasme, larynkspasme, apne, aspirasjon, astmaanfall	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Utslett, kløe, urtikaria	Sjelden
	Bulløs dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme, toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer, oppblussing av psoriasis, erytem, legemiddelutslett, hudavskalling	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Sjelden
	Forverring av pankreatitt	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Sjelden
	Muskelsvakhet, muskel-skjelett kramper, ryggsmarter	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Akutt nyreskade	Sjelden
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Forhøyet serumkreatinin	Ikke kjent
	Smerte og ubehag	Mindre vanlig
	Asteniske tilstander (inkludert utilpasshet, tretthet), reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert ekstravasasjon	Sjelden
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Jodisme	Ikke kjent

Ved intratekal administrasjon:

Les først under overskriften “Generelt (angår all bruk av joderte kontrastmidler)”. Nedenfor beskrives kun bivirkninger som kan opptre etter intratekal bruk av ikke-ioniske monomere kontrastmidler.

Bivirkninger etter intratekal bruk kan være forsinket og opptre noen timer og til og med dager etter prosedyren. Frekvensen tilsvarer frekvensen etter lumbalpunksjon alene. Hodepine, kvalme, brekninger eller svimmelhet kan hovedsakelig skyldes trykkfall i subaraknoidalrommet som en følge av lekkasje etter lumbalpunksjonen. Unødig tapping av cerebrospinalvæske bør unngås for å minimere trykkfall.

<i>Psykiatriske lidelser</i>	Forvirring	Sjelden
	Agitasjon, angst, desorientering	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine (kan være alvorlig og vedvarende)	Svært vanlig
	Svimmelhet, meningisme	Vanlig
	Aseptisk meningitt (inkludert kjemisk meningitt)	Mindre vanlig
	Krampeanfall,	Sjelden
	Meningisme, status epilepticus, kontrastencefalopati, motorisk dysfunksjon (inkludert talevansker, afasi, dysartri), parestesi, hypoestesi, sensoriske forstyrrelser	Ikke kjent
<i>Øyesykdommer</i>	Forbigående kortikal blindhet	Sjelden
	Fotofobi	Ikke kjent
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	Forbigående hørseltap	Ikke kjent
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Brekninger, oppkast, kvalme	Vanlig
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Nakkesmerte, rygg smerter	Sjelden
	Muskelspasmer	Ikke kjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet</i>	Smerte på injeksjonsstedet/lokale smerter	Vanlig
	Smerter i ekstremitetene, reaksjoner på injeksjonsstedet	Sjelden

Ved hulromsundersøkelser:

Les først under overskriften “Generelt (angår all bruk av joderte kontrastmidler)”. Nedenfor beskrives kun bivirkninger som kan opptre etter hulromsundersøkelser med ikke-ioniske monomere kontrastmidler.

Ved ERCP:

<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Pankreatitt, forhøyet amylase i blodet	Vanlig
------------------------------------	--	--------

Ved oral administrasjon:

<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Diaré	Svært vanlig
	Kvalme, oppkast	Vanlig
	Abdominalsmerte	Mindre vanlig

Ved hysterosalpingografi (HSG):

<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Abdominalsmerte (nedre abdominalsmerte)	Svært vanlig
------------------------------------	---	--------------

Ved artrografi:

<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Artritt	Ikke kjent
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet</i>	Smerte	Svært vanlig
	Økt smerte	Vanlig

Ved herniografi:

<i>Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet</i>	Smerter etter undersøkelsen	Vanlig
---	-----------------------------	--------

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Tromboemboliske komplikasjoner har blitt rapportert i forbindelse med angiografi av koronar-, cerebral-, renal- og perifere arterier etter kontrastmiddelundersøkelser. Kontrastmiddelet kan ha bidratt til komplikasjonene (se pkt. 4.4.)

Hjertekomplikasjoner, inkludert akutt infarkt i myokardet, har blitt rapportert under eller etter koronar arteriografiundersøkelse med kontrast. Risikoen var høyere for eldre pasienter eller pasienter med alvorlig sykdom i koronararteriene, ustabil angina og forstyrrelser i venstre ventrikel (se pkt. 4.4.)

I svært sjeldne tilfeller kan kontrastmiddelet krysse blod-hjernebarrieren, noe som kan medføre at kontrastmiddelet tas opp i hjernebarken og kan forårsake kontrastencefalopati (se pkt. 4.4). Symptomene kan inkludere hodepine, synsforstyrrelser, kortikal blindhet, kramper, forvirring, desorientering, somnolens, bevissthetstap, koma, koordinasjonstap, hemiparese, talevansker, afasi, amnesi og hjerneødem. Symptomene inntreffer som oftest innen få minutter og opp til 24 timer etter administrasjon. I flesteparten av de rapporterte tilfellene var varigheten av symptomene fra noen få timer opp til 72 timer. Anafylaktoide reaksjoner og anafylaktoid sjokk kan føre til uttalt hypotensjon og relaterte symptomer som hypoksisk encefalopati, nyre- og leversvikt (se pkt. 4.4.).

I flere tilfeller har ekstravasasjon av kontrastmiddel ført til lokal smerte og ødem, som vanligvis går tilbake uten sekveler. Inflammasjon, vevsnekrose og kompartmentsyndrom har forekommet (se pkt. 4.4.).

Bruk hos barn:

Det er rapportert om forbigående hypotyreose hos premature barn, nyfødte og andre barn som får joderte kontrastmidler. Premature er spesielt sensitive for effekten av jod. Forbigående hypotyreose er rapportert hos et prematurt barn som ble ammet. Den ammende moren hadde fått flere doser av joheksol (se pkt. 4.4.).

Hos spedbarn og små barn er det spesielt viktig med adekvat hydrering før og etter kontrastmiddelundersøkelsen. Behandling med nefrotoksiske medikamenter må avbrytes. Aldersavhengig redusert glomerulær filtrasjonsrate hos barn kan også resultere i forsinket utskillelse av kontrastmiddel.

Laboratorieverdier

Alle joderte kontrastmidler kan påvirke tyreoidas jodopptak. Undersøkelser som måler jodopptak (isotop-undersøkelser) vil derfor være påvirket i opptil flere uker.

Høye konsentrasjoner av kontrastmiddel i serum og urin kan påvirke laboratorietester for bilirubin, proteiner eller uorganiske substanser (f.eks. jern, kobber, kalsium eller fosfat). Disse substanser bør derfor ikke testes på undersøkelsesdagen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Data fra prekliniske studier indikerer en høy sikkerhetsmargin for joheksol og ingen øvre dose er etablert for rutinemessig intravaskulær bruk. Overdosering er usannsynlig hos pasienter med normal nyrefunksjon med mindre de har fått mer enn 2000 mg I/kg kroppsvekt over en begrenset tidsperiode. Varigheten av prosedyren er viktig for den renale toleransen av høye doser av kontrastmidler ($t_{1/2} \approx 2$ timer).

Overdosering er mest sannsynlig etter kompliserte angiografiprosedyrer hos barn, særlig når det gis flere injeksjoner kontrastmiddel med høy konsentrasjon.

I tilfelle av overdose må en eventuell forstyrrelse i væske og elektrolyttbalansen korrigeres og nyrefunksjonen bør overvåkes i de påfølgende 3 dager. Hos pasienter med forsinket eliminasjon på grunn av nyresvikt, og hos pasienter som har fått svært høye doser, kan joheksol fjernes ved hemodialyse. Det finnes ingen antidot for joheksol.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Ikke-ionisk, monomert, trijodert, vannløselig røntgenkontrastmiddel, ATC-kode: V08A B02.

Fysiologiske parametre (blodtrykk, hjerterefrekvens, EKG, EEG, laboratorieverdier for blod og urin osv.) påvirkes i ubetydelig grad.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Joheksol utskilles gjennom nyrene ved glomerulær filtrasjon. Nær 100 % av joheksol gjenfinnes i uendret form i urinen innen 24 timer etter i.v. injeksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon. Halveringstiden er ca. 2 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon. Størst konsentrasjon i urin sees innen 1 time etter injeksjon. Metabolitter er ikke påvist. Proteinbindingen til Omnipaque er < 2 % dvs. uten klinisk relevans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Joheksol har meget lav akutt intravenøs toksisitet i mus og rotter. Dyreforsøk har vist at Omnipaque har en meget lav proteinbinding og tolereres godt av nyrene. Kardiovaskulær toksisitet og neurotoksisitet er meget lav. Prekliniske studier viser ingen effekt på fertilitet, reproduktivitet eller teratogenisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Trometamol. (TRIS) 1,2 mg
Natrii calcii edetas 0,1 mg
Acid. hydrochloric. ad pH 6,8-7,6

Aqua ad inj. ad 1 ml

6.1a Egenskaper ved formulering

Omnipaque i konsentrasjonen 140 mg I/ml er isoton med blod og vevsvæske. Omnipaque har følgende osmolalitet og viskositet:

Konsentrasjon	Osmolalitet * Osm/kg H ₂ O 37°C	Viskositet (mPa·s)	
		20°C	37°C
140 mg I/ml	0,29	2,3	1,5
180 mg I/ml	0,36	3,2	2,0
240 mg I/ml	0,51	5,6	3,3
300 mg I/ml	0,64	11,6	6,1
350 mg I/ml	0,78	23,3	10,6

* Metode: Damp-trykk osmometer

Omnipaque foreligger som en bruksklar, klar, fargeløs til lys gul, steril oppløsning.

6.2 Uforlikeligheter

Omnipaque skal ikke blandes direkte med andre legemidler. Separat sprøyte og kanyle skal brukes.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhetstiden er¹:

Glassflasker og polypropylenflasker 10, 15, 20, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 500, 700 og 1000 ml: 3 år
Utløpsdato står på etiketten.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Omnipaque skal oppbevares beskyttet mot lys. Skal ikke fryses.

Produkt i glassflasker kan oppbevares i 3 måneder ved 37°C før bruk.

Produkt i polypropylenflasker kan oppbevares i 1 måned ved 37°C før bruk.

Produkt i 500, 700 og 1000 ml polypropylenflasker er kjemisk og fysikalsk stabilt i 24 timer etter åpning, ved oppbevaring under 25°C. Dersom produktet ikke benyttes umiddelbart etter åpning, er det brukerens ansvar å påse at legemidlet oppbevares under validerte aseptiske oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass i glass:

Produktet er fylt i hetteglass (10 ml og 20 ml). Hetteglassene er framstilt av fargeløst, bestandig borosilikatglass. Glassene er lukket med gummipropper, og forseglet med komplette avrivningskapsler av aluminium med fargede "flip-off"-topper av plast.

Polypropylenflasker:

Produktet er fylt i polypropylenflasker (50, 100, 200, 500, 700 og 1000

1 Tekst i pakningsvedlegget: Utløpsdato står på etiketten

ml). Flaskene har skrukork i plast som i tillegg er forsynt med en såkalt forseglingsring.

PAKNINGER

Tilgjengelige pakningsstørrelser/konsentrasjoner:

Omnipaque 140 mg I/ml:	10 x 50 ml i polypropylenflasker 10 x 200 ml i polypropylenflasker
Omnipaque 180 mg I/ml:	10 x 10 ml
Omnipaque 240 mg I/ml:	25 x 20 ml 10 x 50 ml i polypropylenflasker 10 x 100 ml i polypropylenflasker
Omnipaque 300 mg I/ml:	10 x 10 ml 25 x 20 ml 1 x 50 ml i polypropylenflasker 10 x 50 ml i polypropylenflasker 1 x 100 ml i polypropylenflasker 10 x 100 ml i polypropylenflasker 10 x 200 ml i polypropylenflasker 6 x 500 ml i polypropylenflasker 4 x 700 ml i polypropylenflasker 4 x 1000 ml i polypropylenflasker
Omnipaque 350 mg I/ml:	1 x 50 ml i polypropylenflasker 10 x 50 ml i polypropylenflasker 1 x 100 ml i polypropylenflasker 10 x 100 ml i polypropylenflasker 10 x 200 ml i polypropylenflasker 6 x 500 ml i polypropylenflasker 4 x 700 ml i polypropylenflasker 4 x 1000 ml i polypropylenflasker

Ikke alle pakningsstørrelser blir nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Som for alle parenterale produkter skal også Omnipaque inspiseres visuelt med tanke på evt. partikler, misfarging og skader av emballasjen før bruk.

Produktet skal trekkes opp i sprøyten umiddelbart før bruk. Hvert glass er beregnet på kun én pasient. Eventuell rest av kontrastmiddel etter en undersøkelse må kastes.

Flasken på 500, 700 og 1000 ml er beregnet til bruk i multidosepumpe til flere pasienter i løpet av 1 arbeidsdag (inntil 24 timer). Alt engangsutstyr som har vært i kontakt med pasienten må kastes etter hver undersøkelse. Aseptisk teknikk må benyttes. Anbefalinger fra pumpe- og engangsutstyrsprodusenten må følges. Rest av kontrastmiddel i flasken må kastes på slutten av dagen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GE HEALTHCARE AS

Postboks 4220 Nydalen
NO-0401 OSLO, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

140 mg I/ml: 7139
180 mg I/ml: 6965
240 mg I/ml: 6731
300 mg I/ml: 6732
350 mg I/ml: 6733

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. juni 1982
Dato for siste fornyelse: 8. juni 2011

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2024