SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omnipaque 180 mg I/ml oplossing voor injectie
Omnipaque 240 mg I/ml oplossing voor injectie
Omnipaque 300 mg I/ml oplossing voor injectie
Omnipaque 350 mg I/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel	Sterkte	Hoeveelheid per ml
Iohexol (INN)	180 mg I/ml	388 mg equiv. 180 mg I
Iohexol (INN)	240 mg I/ml	518 mg equiv. 240 mg I
Iohexol (INN)	300 mg I/ml	647 mg equiv. 300 mg I
Iohexol (INN)	350 mg I/ml	755 mg equiv. 350 mg I

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Iohexol is een niet ionisch, monomerisch, getrijodeerd, wateroplosbaar röntgencontrastmiddel.

De osmolaliteit en de viscositeit van Omnipaque zijn als volgt :

Concentratie (mg I / ml)	Osmolaliteit* (Osm/kg.H_2O) 37 °C	Viscositeit (mPa.s) 20°C	37°C
180	0,36	3,2	2,0
240	0,51	5,6	3,3
300	0,64	11,6	6,1
350	0,78	23,3	10,6

*Methode : dampdruk osmometrie

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, kleurloze tot lichtgele, steriele, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik**.**

Röntgencontrastmiddel voor angiografie, digitale intra-arteriële angiografie, urografie, voor lumbale, thoracale of cervicale myelografie en computer tomografie. Artrografie, endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP), herniografie, hysterosalpingografie, sialografie en onderzoek van de tractus gastrointestinalis en het abdomen.

Contrastversterkte mammografie (CEM) bij volwassenen om gekende of vermoede laesies van de borst te evalueren en op te sporen, als aanvulling op mammografie (met of zonder echografie) of als alternatief voor magnetic resonance imaging (MRI) als MRI gecontraïndiceerd of niet beschikbaar is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De dosering hangt af van het soort onderzoek, leeftijd, gewicht, cardiale output en algemene toestand van de patiënt. Gewoonlijk wordt dezelfde concentratie jood en hetzelfde volume aanbevolen als voor andere, joodhoudende röntgencontrastmiddelen die thans in gebruik zijn.
Adequate hydratatie voor en na de contrasttoediening is noodzakelijk. Dit geldt ook voor andere contrastmiddelen.

Intravasculair onderzoek

Indicatie	Concentratie	Volume
Urografie		200 tot 400 mg I/kg
Cerebrale angiografie	300 mg I/ml	5 tot 10 ml per injectie
Cardioangiografie injectie in het linker ventrikel en in de truncus aorticus	350 mg I/ml	45 tot 60 ml per injectie
Selectieve coronaire arteriografie	350 mg I/ml	1,5 tot 8 ml per injectie
Perifere arteriografie	300 mg I/ml	30 tot 80 ml per injectie
Contrastversterkte mammografie (CEM)	300 mg I/ml of 350 mg I/ml	1,5 ml/kg lichaamsgewicht 1,3 ml/kg lichaamsgewicht
Computertomografie	180 mg I/ml	23 tot 39 ml /min
Digitale intra-arteriële angiografie - in de aorta abdominalis: - in de arteria femoralis: - in de arteria renalis:	180 mg I/ml	 12 ml in 2 sec 6 tot 8 ml (a rato 5 ml /sec) 3 tot 4 ml (a rato 3 ml /sec)

Intrathecaal gebruik

Indicatie	Concentratie	Volume
Lumbale en thoracale myelografie	180 mg I/ml of 240 mg I/ml of 300 mg I/ml	10 tot 15 ml 10 tot 12 ml 6 tot 10 ml
Cervicale myelografie	240 mg I/ml of 300 mg I/ml	10 tot 12 ml 6 tot 10 ml

De totale dosis van 3 g jodium mag niet overschreden worden om de risico's op bijwerkingen te minimaliseren (=16 ml oplossing van 180 mg I/ml, 12 ml opl. van 240 mg I/ml of 10 ml opl. van 300 mg I/ml).

Onderzoek van lichaamsholten

Indicatie	Concentratie	Volume
Artrografie	240 mg I/ml of 300 mg I/ml of 350 mg I/ml	3 tot 20 ml
ERCP (cholangiografie)	240 mg I/ml	15 tot 70 ml
Herniografie	240 mg I/ml	50 ml
Hysterosalpingografie	180 mg I/ml of 240 mg I/ml of 300 mg I/ml	6 tot 90 ml
Sialografie	240 mg I/ml of 300 mg I/ml	2 ml
Onderzoek van abdomen en maag- en darmtractus	orale of rectale toediening van Omnipaque in verschillende verdunningen	8 tot 500 ml

Wijze van toediening
Intraveneus, intra-arterieel en intrathecaal gebruik en voor gebruik in de lichaamsholten.

N.B.
Behandeling van de patiënten en premedicatie
- Als de patiënt een sedativum nodig heeft, kan diazepam gebruikt worden.
- Bij hevige pijn, kan het noodzakelijk zijn dat analgetica toegediend worden.

Naverzorging en postmedicatie
Zie ook 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik"
- Na een myelografie moeten de patiënten gedurende 24 uur in bed blijven, met het hoofd omhoog voor minimum zes uur.
- In het bijzonder moeten de patiënten met een vermoedelijke verlaagde gevoeligheidsdrempel, onder nauwkeurige observatie gehouden worden.
  Indien een epileptische aanval zich voordoet, moet men onmiddellijk een anti-epileptische behandeling starten, door bv. 10 mg diazepam, langzaam intraveneus toe te dienen.
  Twintig tot dertig minuten na het einde van de epileptische aanval, moet profylactisch 200 mg fenobarbital I.M. toegediend worden teneinde een herhaling van de aanval te voorkomen.
- Indien er tekenen van hyperreactiviteit opgemerkt worden, moet diazepam intraveneus toegediend worden.
- Indien nodig, moeten antiëmetica en analgetica toegediend worden.

4.3 Contra-indicaties

Manifeste thyreotoxicose.
Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van niet-ionische contrastmiddelen in het algemeen:

Overgevoeligheid
Een voorgeschiedenis van allergie, astma, of ongewenste reacties op jodiumhoudende contrastmiddelen geeft aanleiding tot extra voorzichtigheid. Eventuele toepassing van contrastmiddelen dient daarom te worden voorafgegaan door een gedetailleerd onderzoek van de medische voorgeschiedenis. Bij patiënten met allergische diathese en bij patiënten met bekende overgevoeligheidsreacties is een zeer strikte indicatie nodig.
Bij patiënten met een verhoogd risico op acute overgevoeligheidsreacties, zoals een eerdere matige of ernstige acute reactie op contrastmiddelen, astma of een allergie waarvoor medische behandeling nodig is, kan premedicatie met corticosteroïden of antihistaminica worden overwogen. Premedicatie voorkomt echter geen ernstige reacties, maar kan de frequentie en ernst ervan verminderen.

Het risico op ernstige bijwerkingen bij gebruik van Omnipaque wordt als minimaal beschouwd. Jodiumhoudende contrastmiddelen kunnen echter ernstige, levensbedreigende, fatale anafylactische/anafylactoïde reacties of andere tekenen van overgevoeligheid veroorzaken. Onafhankelijk van de hoeveelheid en de wijze van toediening, kunnen symptomen zoals angio-oedeem, conjunctivitis, hoesten, pruritus, rhinitis, niezen en urticaria indicatie van een ernstige anafylactoïde reactie zijn die behandeling vereist.
Voor het geval zich een ernstige bijwerking voordoet, dient op voorhand een behandelingsplan evenals noodzakelijke medicatie, apparatuur, medische ervaring en geschoold personeel aanwezig te zijn om onmiddellijk te kunnen handelen. In dreigende shocktoestand, moet de toediening van het contrastmiddel onmiddellijk worden beëindigd en moet - indien nodig – een specifieke intraveneuze behandeling worden gestart. Daarom wordt het aanbevolen gedurende de volledige röntgenstralenprocedure een verblijfscatheter of naald te voorzien.

Patiënten die bèta-adrenoceptor antagonisten gebruiken, met name astmatische patiënten, hebben mogelijk een lagere drempel voor bronchospasmen en reageren minder goed op behandeling met bèta-agonisten en adrenaline, waardoor mogelijk hogere doses nodig zijn.

Meestal manifesteren overgevoeligheidsreacties zich als kleine respiratoire of cutane symptomen, zoals milde problemen van de ademhaling, roodheid van de huid (erytheem), urticaria, pruritus of een gezichtsoedeem. Ernstige reacties zoals angio-oedeem, subglottis oedeem, bronchiale spasmen en shock zijn zeldzaam. Deze reacties treden gewoonlijk binnen een uur na toediening van het contrastmiddel op. In zeldzame gevallen kan vertraagd overgevoeligheid optreden (na uren of dagen), maar deze gevallen zijn zelden levensbedreigend, en situeren zich hoofdzakelijk ter hoogte van de huid.

Observatieperiode
Na de laatste toediening van een contrastmiddel is het noodzakelijk de patiënt minstens 30 minuten onder medisch toezicht te plaatsen omdat de meeste ongewenste effecten binnen deze periode optreden. Desondanks zijn laattijdige reacties steeds mogelijk.

Coagulopatie
Ernstige, zelden fatale, trombo-embolische voorvallen die myocardinfarct en beroerte veroorzaken, zijn gemeld tijdens angiocardiografische procedures met zowel ionische als niet-ionische contrastmiddelen. Bij het uitvoeren van vasculaire katheterisatieprocedures dient men nauwgezette aandacht te besteden aan de angiografische techniek en de katheter regelmatig door te spoelen (bijv. met gehepariniseerde zoutoplossing) om het risico op procedure-gerelateerde trombose en embolie te minimaliseren.

Tijdens catheterisatie moet rekening worden gehouden met het feit dat naast het contrastmiddel zelf tal van andere factoren ook invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van trombo-embolische voorvallen. Deze zijn: de duur van het onderzoek, het aantal injecties, type catheter en spuitmateriaal, bestaande onderliggende ziekten en gelijktijdige medicatie.

Het onderzoek moet zo kort mogelijk worden gehouden.

Men moet opletten bij patiënten met een homocysteïnurie (risico op trombo-embolie).

In vitro hebben niet-ionische contrastmiddelen een geringere anticoagulerende werking dan ionogene contrastmedia.

Hydratatie
Voor en na contrasttoediening dient er te worden gegarandeerd dat de patiënt in een adequate **hydratietoestand** verkeert. Indien nodig, moet de patiënt intraveneus worden gehydrateerd tot uitscheiding van het contrastmiddel is voltooid. Dit geldt met name voor patiënten met dys- en paraproteinemie zoals multipel myeloom, diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, hyperuricemie, als ook voor zuigelingen, jonge kinderen, ouderen en patiënten in slechte algemene conditie.
Bij risicopatiënten moet het water en elektrolytmetabolisme gecontroleerd worden en symptomen van een plotselinge daling van serumcalciumspiegel worden opgevangen.
Vanwege het risico op dehydratatie geïnduceerd door diuretica is eerst water en elektrolyten rehydratatie noodzakelijk om het risico op acute nierbeschadiging te beperken.

Cardio-circulaire reacties
Speciale aandacht dient te worden besteed aan patiënten met een ernstige hartziekte/hartcirculatie-ziekte en pulmonale hypertensie aangezien er bij deze patiënten hemodynamische veranderingen of hartritmestoornissen kunnen optreden. Dit is vooral van toepassing na toediening van contrastmiddelen in de kransslagaders, de linker- en rechterventrikel (zie ook rubriek 4.8).

Patiënten met hartinsufficiëntie, ernstige coronaire hartziekte, instabiele angina pectoris, valvulaire ziekten, eerder myocardinfarct, coronaire bypass en pulmonale hypertensie zijn speciaal voorbestemd voor cardiale reacties.

Bij oudere patiënten en patiënten met reeds bestaande hartziekten komen reacties met ischemische veranderingen in het ECG en aritmie vaker voor.

Bij patiënten met hartinsufficiëntie kan intravasale injectie van contrastmiddelen longoedeem veroorzaken.

CNS stoornissen
Encefalopathie is gemeld bij het gebruik van contrastmiddelen zoals iohexol. Contrast encefalopathie kan zich manifesteren met klachten en symptomen van neurologische disfunctie (zie rubriek 4.8). Symptomen treden meestal op binnen enkele minuten tot uren na toediening van iohexol en verdwijnen over het algemeen binnen enkele dagen.
Factoren die de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière verhogen, zullen de overdracht van contrastmiddelen naar hersenweefsel vergemakkelijken en kunnen leiden tot mogelijke CZS-reacties, bijvoorbeeld encefalopathie.

Voorzichtigheid is geboden bij intravasculaire toepassing bij patiënten met acuut herseninfarct of acute intracraniële bloeding en bij patiënten met ziekten die verstoring van de bloed-hersenbarrière geven en bij patiënten met hersenoedeem, acute demyelinisatie of geavanceerde cerebrale atherosclerose.

Als contrast encefalopathie wordt vermoed, moet toediening van iohexol worden gestopt en een passende medische behandeling worden gestart.

Neurologische symptomen veroorzaakt door metastasen, degeneratieve of inflammatoire processen kunnen worden verergerd door de toediening van contrastmiddelen.

Patiënten met symptomatische cerebrovasculaire aandoeningen, eerdere beroerte of frequente voorbijgaande ischemische aanvallen hebben een verhoogd risico op contrastmiddel geïnduceerde neurologische complicaties na intra-arteriële injectie. Intra-arteriële injectie van contrastmiddelen kunnen vasospasmen induceren, wat resulteert in cerebrale ischemische verschijnselen.

In verband met het aanwezige risico op convulsies is voorzichtigheid geboden bij patiënten met **acute cerebrale pathologie**, tumoren of **epilepsie**. **Alcohol- en drugsverslaafden** hebben eveneens een verhoogd risico op convulsies en neurologische bijwerkingen.

Enkele patiënten hebben een tijdelijk gehoorverlies of zelfs doofheid na myelografie ervaren. Er wordt aangenomen dat de oorzaak hiervan ligt in een daling van de spinale vloeistofdruk als gevolg van de lumbaalpunctie.

Renale reacties
Het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen kan leiden tot verhoging van serumcreatinine en acuut nierletsel. Om te voorkomen dat deze bijwerkingen optreden na contrastmiddeltoediening, moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie en diabetes mellitus aangezien deze patiënten hiervoor een verhoogd risico vertonen. Andere predisponerende factoren zijn: een geschiedenis van nierfalen na toepassing van contrastmiddelen, een voorgeschiedenis van nierziekte, leeftijd boven de 60 jaar, uitdroging, geavanceerde aderverkalking, gedecompenseerde hartinsufficiëntie, hoge doses van contrastmiddelen en meerdere injecties, directe toediening van contrastmiddelen aan de renale slagader, blootstelling aan verdere nefrotoxische stoffen, ernstige en chronische hypertensie, hyperuricaeia, paraproteinemias (myelomatose en Waldenström's macroglobulinemie, plasmocytoma) of dysproteinemias.

Preventieve maatregelen:
- Identificeer patiënten met hoog risico
- Zorg voor een adequate hydratietoestand. Indien noodzakelijk d.m.v. een i.v. infuus voorafgaand aan de toediening totdat het contrastmiddel door de nieren is uitgescheiden
- Vermijd additionele belasting van de nieren door nefrotoxische geneesmiddelen, orale cholecystografische middelen, arteriële afklemming, renale arteriële angioplastiek of uitgebreide chirurgie, tot het contrastmiddel door de nieren is uitgescheiden.
- Dosisreductie tot een minimum

- Stel herhaald onderzoek met contrastmiddelen uit totdat de nierfunctie tot de uitgangswaarde is hersteld voor het onderzoek.

Röntgenonderzoek met contrastmiddelen is toegestaan bij hemodialyse patiënten. Het tijdsinterval tussen injectie van het contrastmiddel en de hemodialyse is niet van belang.

Diabetische patiënten die met metformine worden behandeld
Diabetespatiënten die behandeld worden met metformine lopen risico op het ontwikkelen van melkzuuracidose wanneer ze jodiumhoudende contrastmiddelen toegediend krijgen. Vooral de patiënten met een verminderde nierfunctie. Om het risico op melkzuuracidose te minimaliseren, dient de concentratie van creatinine in het serum te worden bepaald voordat deze patiënten intravasculair een joodhoudend contrastmiddel krijgen toegediend. De volgende voorzorgsmaatregelen dienen in acht te worden genomen al naargelang de omstandigheden:

(1) Patiënten met een eGFR gelijk aan of groter dan 60 ml/min/1,73 m^2 (CKD 1 en 2) kunnen metformine normaal blijven gebruiken.
(2) Patiënten met eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2 (CKD 3)
    - Patiënten die een intraveneus contrastmiddel krijgen met een eGRF gelijk aan of groter dan 45 ml/min/1,73 m^2, kunnen metformine normaal blijven gebruiken
    - Bij patiënten die een intra-arterieel contrastmiddel krijgen en bij patiënten die een intraveneus contrastmiddel krijgen met een eGFR tussen 30 en 44 ml/min/1,73 m^2 moet metformine 48 uur vóór het contrastmiddel worden gestaakt en mag pas 48 uur na het contrastmiddel opnieuw worden gestart als de nierfunctie niet verslechterd is.
(3) Bij patiënten met een eGFR van minder dan 30 ml/min/1,73 m^2 (CKD 4 en 5) of met een bijkomende ziekte die een verminderde leverfunctie of hypoxie veroorzaakt, is metformine gecontra-indiceerd, jodiumhoudende contrastmiddelen moeten worden vermeden.
(4) Bij spoedeisende patiënten bij wie de nierfunctie verminderd of onbekend is, moet de arts de risico's en voordelen van een onderzoek met een contrastmiddel afwegen. Metformine moet worden gestopt vanaf het moment dat het contrastmiddel wordt toegediend. Na de procedure moet de patiënt worden gecontroleerd op tekenen van lactaatacidose. Metformine moet 48 uur na het contrastmiddel opnieuw worden gestart als het serumcreatinine/eGFR onveranderd is ten opzichte van het niveau vóór de beeldvorming.

Patiënten met een verstoring van zowel de lever- als de nierfunctie
Speciale zorg dient geschonken te worden aan patiënten met ernstige verstoringen van zowel de nier- als leverfunctie omdat bij hen de contrastmiddeluitscheiding significant vertraagd kan zijn.

Myasthenia gravis
De toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan de symptomen van **myasthenia gravis** verergeren.

Feochromocytoom
Bij patiënten met **feochromocytoom** die interventionele procedures ondergaan, dienen als profylaxie alfa-blokkers gegeven te worden ter voorkoming van een hypertensieve crisis.

Verstoorde schildklierfunctie
Vanwege het vrije jodide in de oplossingen en extra jodide vrijgegeven door dejodering, heeft gejodeerd contrastmiddel invloed op de schildklierfunctie. Dit kan hyperthyreoïdie of zelfs thyreotoxische crisis in gepredisponeerde patiënten induceren.

Patiënten met een manifest, maar nog niet gediagnosticeerde hyperthyreoïdie zijn een risico, patiënten met latente hyperthyreoïdie (bijv nodulaire struma) en patiënten met functionele autonomie (vaak bijvoorbeeld oudere patiënten, vooral in gebieden met een tekort aan jodium) moeten daarom hun schildklierfunctie vóór het onderzoek laten beoordelen indien dergelijke omstandigheden worden verwacht.

Zorg ervoor dat de patiënt vóór toedienen van een jodiumhoudend contrastmiddel, geen schildklierscan of schildklierfunctietesten moet ondergaan of geen behandeling met radioactief jodium moet ondergaan, omdat toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen, ongeacht de route,

interfereert met hormoonanalyses en jodiumopname door de schildklier of uitzaaiingen van schildklierkanker tot urinaire jodium excretie weer normaal is. Zie ook rubriek 4.5.

Schildklierfunctietests die wijzen op hypothyreoïdie of tijdelijke schildkliersuppressie zijn gemeld na toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen aan volwassen en pediatrische patiënten, inclusief zuigelingen. Sommige patiënten werden behandeld voor hypothyreoïdie. Zie ook de rubriek over pediatrische patiënten.

Angstaandoeningen
Een kalmeringsmiddel kan worden toegediend bij gemarkeerde angst.

Sikkelcelziekte
Contrastmiddelen kunnen sickling bevorderen bij personen die homozygoot zijn voor sikkelcelziekte wanneer zij intraveneus en intra-arterieel geïnjecteerd worden.

Overige risicofactoren
Bij patiënten met auto-immuunziekten zijn gevallen van ernstige vasculitis of Stevens-Johnson-achtige syndromen waargenomen.

Ernstige vasculaire en neurologische aandoeningen, die in het bijzonder aanwezig zijn bij oudere patiënten, zijn risicofactoren voor reacties op contrastmiddelen.

Extravasatie
Extravasatie van het contrastmiddel kan soms lokale pijn, oedeem en erytheem veroorzaken, meestal zonder blijvende gevolgen. Ontstekingsverschijnselen en zelfs weefselnecrose zijn echter waargenomen. Hoogstand en ijsapplicatie worden als routinemaatregelen aangeraden. In geval het compartiment syndroom optreedt, kan chirurgische decompressie noodzakelijk zijn.
Bij gebruik van wegwerpspuiten moet het contrastproduct onmiddellijk vóór de injectie in de spuit opgezogen worden.

Pediatrische patiënten

Speciale aandacht moet worden besteed aan pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar, omdat een incidentele traag werkende schildklier tijdens het vroege leven schadelijk kan zijn voor de motorische, gehoor- en cognitieve ontwikkeling en tijdelijke T4-substitutietherapie kan vereisen. De incidentie van hypothyreoïdie bij patiënten jonger dan 3 jaar die zijn blootgesteld aan jodiumhoudende contrastmiddelen is gemeld tussen 1,3% en 15%, afhankelijk van de leeftijd van de proefpersonen en de dosis van het jodiumhoudende contrastmiddel en wordt vaker waargenomen bij pasgeborenen en prematuren. Pasgeborenen kunnen tijdens de zwangerschap ook via de moeder worden blootgesteld. De schildklierfunctie moet worden geëvalueerd bij alle pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar na blootstelling aan jodiumhoudende contrastmiddelen. Als hypothyreoïdie wordt gedetecteerd, moet de noodzaak van behandeling worden overwogen en moet de schildklierfunctie worden gecontroleerd totdat deze is genormaliseerd.

Voor en na de toediening van het contrastmiddel dienen vooral de zuigeling en het kleine kind voldoende gehydrateerd te worden. Nefrotoxische medicatie moet worden opgeschort. De leeftijdsafhankelijke verminderde glomerulaire filtratiesnelheid bij zuigelingen kan ook leiden tot vertraagde uitscheiding van contrastmiddelen.

Jonge kinderen (leeftijd <1 jaar) en in het bijzonder pasgeborenen zijn gevoelig voor stoornissen in de elektrolytenbalans en hemodynamische veranderingen.

Intrathecaal gebruik
Na ***myelografie*** dient de patiënt 1 uur te rusten waarbij het hoofd en de romp 20° naar boven worden gericht. Daarna mag hij/zij voorzichtig bewegen maar buigen dient vermeden te worden. Indien te bed, dienen hoofd en romp gedurende 6 uren hoog gehouden te worden. Het wordt aangeraden patiënten met een lage convulsiedrempel te observeren gedurende deze periode. Poliklinische patiënten zouden niet alleen mogen blijven gedurende 24 uur.

Cerebrale arteriografie
Bij patiënten met gevorderde atherosclerose, ernstige hypertensie, hartdecompensatie, ouderdom en eerdere cerebrale trombose of embolie en migraine, kunnen cardiovasculaire reacties zoals bradycardie en stijgingen of dalingen van de bloeddruk vaker optreden.

Arteriografie
In relatie tot de gebruikte procedure, kan letsel van de slagader, ader, aorta en aangrenzende organen, pleurocentesis, retroperitoneale bloeden, dwarslaesie en symptomen van paraplegie optreden.

Contrastversterkte mammografie (CEM)
Contrastversterkte mammografie resulteert in een hogere blootstelling van de patiënt aan ioniserende straling dan bij standaard mammografie. De stralingsdosis hangt van de dikte van de borst, het type toestel voor mammografie en de instellingen van het systeem van het toestel af. De totale stralingsdosis voor CEM blijft onder de drempelwaarde bepaald door de internationale richtlijnen voor mammografie (onder 3 mGy).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Om de kans op mogelijke onverenigbaarheden te vermijden, wordt aanbevolen het contrastmiddel niet te mengen met andere geneesmiddelen.

Gejodeerde contrastmiddelen kunnen tijdelijk verminderde nierfunctie veroorzaken, hetgeen in combinatie met metformine kan leiden tot melkzuuracidose (zie 4.4.).

Patiënten die minder dan 2 weken voor het onderzoek behandeld werden met interleukine -2 en inferonen hebben een verhoogd risico voor uitgestelde reacties (erytheem, griepachtige symptomen en huidreacties).

Het gelijktijdig gebruik van bepaalde neuroleptica of tricyclische antidepressiva kan de drempel voor epileptische aanvallen verminderen en dus het risico van contrast-medium geïnduceerde epileptische aanvallen verhogen.

Behandeling met β-blokkers kan de drempel voor overgevoeligheidsreacties verlagen, alsook een hogere dosis vereisen van β-agonisten bij de behandeling van overgevoeligheidsreacties.

Bètablokkers, vasoactieve stoffen, angiotensine-converterende enzyminhibitoren, angiotensine receptor antagonisten kunnen de efficiëntie verminderen waarmee cardiovasculaire compensatiemechanismen veranderingen in de bloeddruk opvangen.

Hoge concentraties contrastmiddel in het serum of de urine kunnen interfereren met de laboratoriumtesten voor bilirubine, proteïnen of anorganische stoffen (vb. ijzer, koper, calcium en fosfaat). Deze stoffen zouden dus beter niet gemeten worden op de dag van het onderzoek.

Alle joodhoudende contrastmiddelen kunnen schildklierfunctietests beïnvloeden; waardoor de bindingscapaciteit van jodium door de schildklier gedurende verschillende weken kan zijn verminderd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De veiligheid van Omnipaque voor gebruik tijdens de menselijke zwangerschap is niet vastgesteld. Een evaluatie van dierexperimenteel onderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de voortplanting, de ontwikkeling van het embryo of de foetus, het verloop van de zwangerschap en de peri- en postnatale ontwikkeling. Voor zover mogelijk dient blootstelling aan straling te worden vermeden tijdens de zwangerschap. De voordelen van een röntgenonderzoek, met of zonder contrastmiddel, dienen zorgvuldig te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's. Omnipaque mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico en de behandeling als noodzakelijk beschouwd wordt door de arts. Naast het vermijden van

blootstelling aan straling, moet de gevoeligheid van de foetale schildklier voor jodium in aanmerking worden genomen wanneer de risico's en voordelen worden beoordeeld.

Bij pasgeborenen die in utero zijn blootgesteld aan jodiumhoudende contrastmiddelen, wordt aanbevolen de schildklierfunctie te controleren (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding
Contrastmiddelen worden weinig uitgescheiden in de moedermelk en minimale hoeveelheden worden geabsorbeerd door de darm. Het geven van borstvoeding kan normaal worden voortgezet wanneer jodiumhoudende contrastmiddelen worden toegediend aan de moeder. De hoeveelheid Iohexol uitgescheiden in de moedermelk binnen 24 uur na de injectie was 0,5% van de aan het gewicht aangepaste dosis in een klinische studie. De hoeveelheid Iohexol ingenomen door de baby in de eerste 24 uur na de injectie komt overeen met slechts 0,2% van de pediatrische dosis.

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

Het wordt afgeraden om een auto te besturen of machines te gebruiken gedurende een uur na de laatste injectie of gedurende 24 uur na een intrathecale procedure (zie rubriek 4.4).
Na een myelografie moet er geval per geval geoordeeld worden als de symptomen blijven aanhouden.

4.8 Bijwerkingen

De vermelde frequenties zijn gebaseerd op interne klinische documentatie en gepubliceerde grootschalige studies, met meer dan 200.000 patiënten.

Frequenties van ongewenste bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:
Zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

ALGEMEEN (geldt voor alle jodiumhoudende contrastmiddelen)
Hieronder staan mogelijke algemene bijwerkingen die in verband worden gebracht met de radiografische procedure zelf, waaronder het gebruik van niet-ionische monomere contrastmiddelen. Voor de bijwerkingen die specifiek zijn voor een bepaalde wijze van toediening verwijzen wij u naar de specifieke sectie.

Overgevoeligheidsreacties kunnen onafhankelijk van de dosis en wijze van toediening optreden. Milde symptomen kunnen de eerste tekenen zijn van een ernstige anafylactoïde reactie/shock. Toediening van het contrastmiddel dient onmiddellijk te worden gestaakt en, indien nodig, moet een specifieke therapie via vasculaire toegang ingesteld worden.

Een voorbijgaande stijging van de serumcreatinine na toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen komt vaak voor.

Contrastmiddel geïnduceerde nefropathie kan optreden.

Iodisme of "jodide bof" is een zeer zeldzame complicatie van jodiumhoudende contrastmiddelen welke kan leiden tot hypertrofie en gevoeligheid van de speekselklieren die kan duren tot ongeveer 10 dagen na het onderzoek.

Systeemorgaan-classificatie	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				overgevoeligheid (kan levensbedreigend of dodelijk zijn) inclusief dyspneu, huiduitslag, erytheem, urticaria, jeuk, huidreactie, conjunctivitis, hoesten, rhinitis, niezen, vasculitis, angio-oedeem, larynxoedeem, laryngospasme, bronchospasme of niet-cardiogeen longoedeem. Ze kunnen verschijnen hetzij onmiddellijk na de injectie en kunnen een aanwijzing van het begin van een staat van shock zijn. Overgevoeligheidsreacties ter hoogte van de huid kunnen optreden tot enkele dagen na de injectie.	Anafylactische / anafylactoïde reacties (kan levensbedreigend of fataal zijn)	Anafylactische / anafylactoïde shock (kan levensbedreigend of dodelijk zijn)
Zenuwstelsel-aandoeningen			Hoofdpijn		Dysgeusie (voorbijgaande metaalachtige smaak), vasovagale syncope	
Hartaandoeningen				Bradycardie		
Bloedvat-aandoeningen					Hypertensie, hypotensie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen			Misselijkheid	Braken, buikpijn	Diarree	hypertrofie van de speeksel-klieren
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		warm gevoel	Hyperhidrose, koud gevoel, vasovagale reacties	koorts	Koude rillingen	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties						Jodisme

INTRAVASCULAIR GEBRUIK (INTRA-ARTERIEEL EN INTRAVENEUS GEBRUIK)
Lees eerst het gedeelte "ALGEMEEN". Hieronder worden alleen bijwerkingen en frequenties vermeld behorend tot het intravasculair gebruik van niet-ionische monomere contrastmiddelen.

De aard van de bijwerkingen die specifiek tijdens intra-arteriële toediening hebben plaats gevonden, hangt af van de plaats van injectie en de toegediende dosis. Selectieve arteriografie en andere procedures waarin het contrastmiddel een bepaald orgaan in hoge concentraties bereikt, kan gepaard gaan met complicaties in het betreffende orgaan.

Systeemorgaan-classificatie	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen						Trombocytopenie
Endocriene aandoeningen						Thyreotoxicose, voorbijgaande hypothyreoïdie
Systeemorgaan-	**Zeer**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**

classificatie	**vaak**					
Psychische stoornissen						verwarring, agitatie, rusteloosheid, angst, desoriëntatie
Zenuwstelsel-aandoeningen				duizeligheid, slaperigheid, parese, verlamming	Convulsies, verstoring van het bewustzijn, cerebrovasculair accident, stupor, sensorische afwijkingen (waaronder hypoesthesie), paresthesie, tremor	amnesie,voorbijgaande motorische disfunctie (met inbegrip van spraakstoornissen, afasie, dysartrie), contrast encefalopathie
Oogaandoeningen				visuele beperking (met inbegrip van diplopie, wazig zien), fotofobie		voorbijgaande corticale blindheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen						voorbijgaand gehoorverlies
Hartaandoeningen				Aritmie (waaronder bradycardie, tachycardie)	hartinfarct, pijn op de borst	ernstige cardiale complicaties (waaronder een hartstilstand, hartademstilstand), hartfalen, spasme van de kransslagaders, cyanosis
Bloedvat-aandoeningen					plotseling roodheid van gezicht en hals (opvliegers)	shock, arteriële spasmen, tromboflebitis, veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-,borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Voorbij-gaande veranderingen in de ademhalings-frequentie, ademnood		hoest, ademhalingsstil-stand	dyspneu	ernstige respiratoire symptomen en tekenen, longoedeem, acute respiratory distress syndroom, bronchospasme, laryngospasme, apneu, aspiratie, astma aanval
Maagdarmstelsel-aandoeningen				Diarree		verergering van pancreatitis
Huid-en onderhuid-aandoeningen				huiduitslag, pruritus, urticaria		vaste geneesmiddeleruptie, bulleuze dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem, geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen, opflakkering van psoriasis, erytheem, geneesmiddeleneruptie, exfoliatie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						artralgie, spierzwakte, spierspasme, rugpijn
Nier- en urinewegaan-doeningen			Acute nierbe-schadiging			Verhoogd bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			pijn en ongemak	asthenie (zoals malaise, vermoeidheid)		reacties op de toedieningsplaats inclusief extravasatie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties						Jodisme

INTRATHECAAL GEBRUIK

Lees eerst het gedeelte "ALGEMEEN". Hieronder worden alleen bijwerkingen en frequenties beschreven die gerelateerd zijn aan het intrathecaal gebruik van niet-ionische monomere contrastmiddelen.

Ongewenste effecten na intrathecaal gebruik kunnen worden vertraagd en kunnen optreden tot enkele uren of dagen na de procedure. De frequentie van de bijwerkingen is vergelijkbaar met deze na een lumbale punctie alleen. Hoofdpijn, misselijkheid, braken of duizeligheid kunnen grotendeels worden toegeschreven aan drukverlies in de subarachnoïdale ruimte als gevolg van lekkage op de prikplaats. Overmatige afname van de cerebrospinale vloeistof dient te worden vermeden om drukverlies te minimaliseren.

Systeemorgaan-classificatie	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Psychische stoornissen						verwarring, agitatie, angst, desoriëntatie
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn (kan ernstig en langdurig zijn)		Aseptische meningitis (inclusief chemische meningitis)	Toevallen, duizeligheid		meningisme, status epilepticus, contrast encefalopathie, motorische stoornissen (inclusief spraakstoornissen, afasie, dysartrie), paresthesie, hypesthesie, sensorische stoornis
Oogaandoeningen						voorbijgaande corticale blindheid, fotofobia
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen						voorbijgaande gehoorverlies
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijk-heid, braken				
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				nekpijn, rugpijn		spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen				pijn in de ledematen		Toedieningsplaats-stoornissen

GEBRUIK IN LICHAAMSHOLTEN

Lees eerst het gedeelte "ALGEMEEN". Hieronder worden alleen bijwerkingen en frequenties vermeld die gerelateerd zijn aan het gebruik van niet-ionische monomere contrastmiddelen in de lichaamsholten.

- **ENDOSCOPISCHE RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAFIE (ERCP)**

Systeemorgaan-classificatie	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Maagdarmstelsel-aandoeningen		pancreatitis, verhoogd bloedamylase				

- **ORAAL GEBRUIK**

Systeemorgaan-classificatie	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Maagdarmstelsel-aandoeningen	diarree	misselijkheid, braken	buikpijn			

- **HYSTEROSALPINGOGRAFIE (HSG)**

Systeemorgaan-classificatie	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Maagdarmstelsel-aandoeningen	pijn in de onderbuik					

- **ARTROGRAFIE**

Systeemorgaan-classificatie	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan-doeningen						artritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pijn					

- **HERNIOGRAFIE**

Systeemorgaan-classificatie	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsst oornissen						post procedurele pijn

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen
Trombo-embolische complicaties zijn gemeld in verband met contrast-enhanced angiografie van coronaire, cerebrale, nier- en perifere arteriën. Het contrastmiddel zou hebben bijgedragen tot het optreden van deze complicaties (zie rubriek 4.4).

Cardiale complicaties waaronder acuut myocardinfarct zijn tijdens of na de contrast-enhanced coronaire angiografie gemeld. Oudere patiënten of patiënten met ernstige coronaire aandoeningen, instabiele angina pectoris en linkerventrikeldisfunctie hadden een hoger risico (zie rubriek 4.4).

In zeer zeldzame gevallen kan het contrastmiddel de bloedhersenbarrière passeren waardoor opname van het contrastmiddel in de cerebrale cortex kan leiden tot contrast encefalopathie (zie rubriek 4.4). De symptomen kunnen hoofdpijn, visuele stoornis, corticale blindheid, convulsie, verwarring, desoriëntatie, slaperigheid, verlies van bewustzijn, coma, verlies van coördinatie, hemiparese, spraakstoornis, afasie, amnesie en hersenoedeem inhouden.
Symptomen komen meestal voor binnen enkele minuten tot 24 uur na toediening. In de meerderheid van de gevallen duurde de reactie enkele uren tot 72 uren.

Anafylactoïde reacties en anafylactoïde shock kunnen leiden tot ernstige hypotensie en gerelateerde symptomen en verschijnselen als hypoxische encefalopathie, nier- en leverfalen (zie rubriek 4.4).

In een aantal gevallen heeft extravasatie van het contrastmiddel lokale pijn en oedeem veroorzaakt, wat doorgaans voorbij gegaan is zonder gevolgen. Inflammatie, weefselnecrose en compartimentsyndroom hebben ook zich voorgedaan (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Voorbijgaande hypothyreoïdie is na toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen gemeld bij prematuren, neonaten en bij andere kinderen. Prematuren zijn bijzonder gevoelig voor het effect van jodium. Voorbijgaande hypothyroïdie bij een prematuur kind dat borstvoeding kreeg is gemeld. De zogende moeder werd herhaaldelijk blootgesteld aan Omnipaque (zie rubriek 4.4).

Voor en na de toediening van het contrastmiddel dienen vooral de zuigeling en het kleine kind voldoende gehydrateerd te worden. Nefrotoxische medicatie dient te worden opgeschort. De

leeftijdsafhankelijke verminderde glomerulaire filtratiesnelheid bij zuigelingen kan ook leiden tot vertraagde uitscheiding van contrastmiddelen.

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 aan het
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Preklinische gegevens wijzen op een hoge veiligheidsmarge voor Omnipaque en geen maximale dosering is vastgesteld voor routine intravasculair gebruik. Symptomatische overdosering is onwaarschijnlijk bij patiënten met een normale nierfunctie, tenzij de patiënt meer dan 2000 mg I / kg lichaamsgewicht gedurende een korte periode heeft gekregen. De duur van de procedure is belangrijk voor de renale tolerantie van hoge doses contrastmiddel (t ½ 2 uur). Een accidentele overdosis is het meest waarschijnlijk als gevolg van complexe angiografische procedures bij kinderen, in het bijzonder wanneer meerdere injecties contrastmiddel in hoge concentratie worden gegeven.

In geval van overdosering, moet elke daaruit voortvloeiende verstoorde water-of elektrolytenbalans worden gecorrigeerd. De nierfunctie moet gecontroleerd worden gedurende 3 dagen. Indien nodig, kan hemodialyse worden gebruikt voor de eliminatie van grote hoeveelheden contrastmiddel. Er is geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: wateroplosbare, laag osmolaire contrastmiddelen,
ATC code: V08A B02

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Geen gegevens

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trometamol, natriumcalciumedetaat, zoutzuur (ad pH 6,8 – 7,6) en water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na gebruik de resterende vloeistof wegwerpen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
Het product kan gedurende één maand bewaard worden bij 37°C.

Een injectieflacon is bedoeld voor éénmalig gebruik, restanten dienen te worden weggegooid.
Auto-injector: Voor het gebruik van injectieflacons van 500, 700 en 1000 ml dient aan het einde van de onderzoeksdag alle overblijvende contrastvloeistof alsook de aansluitslang en alle verbindingsstukken van het injectiesysteem te worden weggedaan.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor injectie klaar voor gebruik.

Glazen injectieflacons van 10, 15, 20, 50, 100, 200, 500 ml.
Polypropyleen injectieflacons van 50, 100, 150, 200, 500, 700 en 1000 ml.

1, 6, 10 of 25 injectieflacons in een kartonnen doos.
700 en 1000 ml: 4 injectieflacons in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor gebruik dient Omnipaque, zoals alle parenterale producten visueel geïnspecteerd te worden op afwezigheid van verontreinigingen, verkleuring en flesbeschadiging. Omnipaque moet worden opgezogen in de spuit net voor het gebruik. Eén injectieflacon is bedoeld voor éénmalig gebruik, restanten weggooien.

Voor het gebruik van de 500 ml, 700 ml en 1000 ml injectieflacons geldt aanvullend de volgende gebruiksaanwijzing:
Het contrastmiddel mag alleen in combinatie met een automatische injector aangepast aan dit volume gebruikt worden (auto-injector). De rubberen stop mag slechts éénmalig doorprikt worden. De verbindingsleiding van de injector naar de patiënt (patiëntenslang) dient na elk onderzoek gewisseld te worden. In de injectieflacon overblijvende contrastvloeistof alsook de aansluitslang en alle verbindingsstukken van het injectiesysteem moeten op het einde van de onderzoeksdag weggegooid worden. Aanvullende instructies van de betreffende fabrikant moeten onvoorwaardelijk gevolgd worden.

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

GE Healthcare, Koutervelstraat 20, BE-1831 Diegem

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

	180 mg I/ml		240 mg I/ml		300 mg I/ml		350 mg I/ml	
	BE	LU : 2005098208	BE	LU : 2005098209	BE	LU : 2005098210	BE	LU : 2005098211
10 ml glas	BE128134	0081740 0763463 (10x)	BE128091	0081785 0081799 (10x)	BE128107	0081883 0081897 (10x)		
15 ml glas	BE128082	0081768 0081771 (10x)						
20 ml glas			BE123033	0081804 0081818 (6x) 0081821 (25x)	BE122963	0081902 0081916 (6x) 0081933 (25x)	BE122954	0081981 0081995 (6x) 0082006 (25x)
50 ml PP			BE123006	0081835 0081849 (10x)	BE122972	0081947 0081950 (10x)	BE122945	0082023 0082037 (10x)
100 ml PP			BE314754	0478019 0478022 (10x)	BE122981	0081964 0081978 (10x)	BE122936	0082040 0082054 (10x)
150 ml PP					BE314772	0478067 0478071 (10x)	BE314797	0478103 0478117 (10x)
200 ml PP							BE133971	0943542 0953556 (6x) 0938591 (10x)
200 ml glas			BE122997	0081852 0081866 (6x)				
500 ml PP			BE314763	0478036 0478053 (10x)	BE314781	0478084 0478098 (10x)	BE314806	0478121 0938587 (6x) 0478134 (10x)
500 ml glas			BE205974		BE206017		BE206035	0763477 0763481 (6x)
700 ml PP					BE660651	0938153 (4x)	BE660649	0938171 (4x)
1000 ml PP					BE660652	0938167 (4x)	BE660650	0938184 (4x)

Afleveringswijze: op medisch voorschrift

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/05/1983
Datum van laatste hernieuwing: 20/05/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 09/2026
Goedkeuringsdatum FAGG : 09/2026