

9. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Verdye, pulver til injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32842

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Verdye

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert glas indeholder 25 mg indocyanin grøn (skal rekonstitueres med 5 ml vand til injektionsvæsker). Hvert glas indeholder 50 mg indocyanin grøn (skal rekonstitueres med 10 ml vand til injektionsvæsker).

1 ml af den rekonstituerede injektionsvæske, opløsning, indeholder 5 mg indocyanin grøn.

Alle hjælpestoffer er anført i pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, opløsning

Mørkegrønt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

**Diagnostiske indikationer**

**Hjerte-, kredsløbs- og mikro-kredsløbsdiagnostik:**

* måling af hjertefrekvens og slagvolumen
* måling af cirkulerende blodvolumen
* måling af hjerneperfusion

**Leverfunktionsdiagnostik:**

* måling af leverens blodgennemstrømning
* måling af leverens ekskretionsfunktion

**Oftalmisk angiografidiagnostik:**

* måling af perfusion i choroidea

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Enkelt dosis pr. måling i voksne, ældre, unge, børn:

**Kardio-, kredsløbs-, mikro-kredsløbs- og** vævsperfusions-**diagnostik** samt **hjerne-blodgennemstrømning:** 0,1 til 0,3 mg/kg kropsvægt som bolusinjektion

**Leverfunktionsdiagnostik:** 0,25 til 0,5 mg/kg kropsvægt som bolusinjektion

**Oftalmisk angiografi:** 0,1 til 0,3 mg/kg kropsvægt som bolusinjektion

Samlet daglig dosis:

**Voksne, ældre, unge 11 ‑ 18 år:**

Den samlede daglige dosis af Verdye skal holdes under 5 mg/kg kropsvægt.

**Børn** **2 ‑ 11 år:**

Den totale daglige dosis skal holdes under 2,5 mg/kg kropsvægt.

**Børn** **0 ‑ 2 år:**

Den samlede daglige dosis skal holdes under 1,25 mg/kg kropsvægt.

*Pædiatrisk population*

Enkeltdoser, der kan bruges til den pædiatriske population, er de samme som dem til voksne, men den totale daglige dosis bør holdes under 2,5 mg/kg legemsvægt hos børn i alderen 2 - 11 år, og under 1,25 mg/kg legemsvægt hos børn i alderen 0 - 2 år.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Verdye er ikke blevet formelt undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen specifikke dosisanbefalinger for denne patientpopulation. Patienter med svært nedsat nyrefunktion bør overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Verdye er ikke blevet formelt undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen specifikke dosisanbefalinger for denne patientpopulation. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (f.eks. alkoholisk eller biliær cirrose), kan plasmaclearance af indocyaningrønt nedsættes.

Administration

Forud for administration skal pulveret rekonstitueres med vand til injektionsvæsker. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Den rekonstituerede opløsning skal være klar og fri for synlige partikler.

Diagnostiske procedurer med Verdye skal udføres under en læges opsyn.

Verdye er beregnet til intravenøs injektion via en injektionsnål, et centralt eller perifert kateter eller hjertekateter.

Administration og placering af Verdye er afgørende for målingernes kvalitet. Principielt skal injektionen gives så tæt som muligt på det netværk af blodkar, det organ eller det væv, som skal undersøges, for i første gennemløb at opnå optimal kvalitet på indikationen af fortyndingskurver.

Ved perifer injektion skal venepunktur foretages efter påsætning af en tourniquet. Efter løsning af tourniqueten skal Verdye straks injiceres og armen hæves. Dette sikrer hurtigt gennemløb af farvestoffet fra injektionsstedet, og perifer injektion svarer derved praktisk taget til central venøs injektion.

**Målingsmetoder**

Den maksimale absorption og emission af indocyanin grøn er begge i nær-infrarødt område, maksimal absorption på 800 nm og maksimal emission til fluorescensmåling på 830 nm.

I *in-vitro*-tests forbliver indocyanin grøn stabilt i humant serum i flere dage. Opløst i vand viser indocyanin grøn ingen påviselig nedbrydning i mindst nogle timer.

**Måling af kardio-, kredsløbs- og hjerne-blodgennemstrømning og leverfunktion**

På områder i den første gennemløbskurve kan gennemløbstid, halveringstid, plasma-nedbrydningsrate og retentionsrate for Verdye analyseres.

1. ikke-invasivt ved hjælp af tæthedsmålingen ”pulse dye densitometry” eller nær-infrarød spektroskopi
2. invasivt ved hjælp af fiberoptiske sonder/katetre i egnede vener
3. konventionelt ved at bestemme koncentrationen enten ved kontinuerlig fjernelse af hepariniseret blod via et kuvette-densitometer eller ved at indsamle blodprøver og måle plasmakoncentrationen i et fotometer.

**Evaluering af fundusperfusion i oftalmisk angiografi**

Perfusion af fundus i øjet kan analyseres og måles ved hjælp af oftalmisk fluorescens angiografi.

**Måling af vævsperfusion**

Vævsperfusion af de overfladiske vævslag kan gøres synlig og måles ved hjælp af nær-infrarød fluorescens angiografi.

**4.3 Kontraindikationer**

Verdye er af sikkerhedsmæssige årsager kontraindiceret:

* hos patienter med overfølsomhed over for indocyanin grøn eller over for natriumiodid, medmindre der træffes særlige forholdsregler,
* hos patienter med overfølsomhed over for jod,
* hos patienter med hyperthyreoidisme, patienter med kronisk adenom i skjoldbruskkirtel
* da in-vitro forsøg har vist, at indocyanin grøn forskyder bilirubin fra dets proteinbinding, må Verdye ikke anvendes til for tidligt fødte babyer eller nyfødte, hvor en udskiftningstransfusion indikeres grundet en hyperbilirubinæmi,
* hvis injektion af Verdye tidligere er blevet dårligt tolereret, må det ikke anvendes igen, da alvorlige anafylaktiske reaktioner kan forekomme.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

* Da alvorlige anafylaktiske reaktioner kan forekomme efter anvendelse af Verdye, må det kun anvendes med en læges opsyn.
* På grund af en øget forekomst af bivirkninger hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion, må Verdye kun anvendes efter en omhyggelig benefit/risk-vurdering.
* Heparinpræparationer, som indeholder natrium-bisulfit, nedsætter absorptionstoppunktet af indocyanin grøn i plasma og blod og må derfor ikke anvendes som antikoagulans ved indsamling af prøver til analyse.
* Indocyanin grøn er stabil i plasma og fuldblod, så prøver indsamlet med afbrudte prøveteknikker kan eventuelt analyseres flere timer senere. Der skal anvendes sterile teknikker ved håndtering af farvestofopløsningen.
* Jodindholdet i Verdye kan forstyrre thyroidtests, som udføres før eller efter administration af farvestoffet. Derfor bør radioaktive jodoptagelsesforsøg ikke udføres i mindst en uge efter anvendelsen af Verdye.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Se pkt. 6.6 vedrørende uforligeligheder med opløsningsmidler til fortynding.

Udskillelsen af indocyanin grøn kan ændres af lægemidler, som forstyrrer leverfunktionen.

Probenecid og nogle af dets metabolitter kan udskilles i galdenog kan mindske udskillelsen af indocyanin grøn, hvilket kan resultere i en forringet indocyanin grøn -leverfunktionstest.

Samtidig anvendelse af visse lægemidler og injektioner kan ændre absorptionen. Absorptionen reduceres af injektioner, som indeholder natriumbisulfit (specielt i kombination med heparin). Følgende giver et overblik over interaktion med andre lægemidler:

* + Lægemidler og stoffer, som kan reducere absorptionen:
* krampestillende midler bisulfit-sammensætninger
* haloperidolheroin
* pethidin
* metamizol
* metadon
* morfin
* nitrofurantoin
* opiumalkoloider
* fenobarbital
* fenylbutazon
  + Lægemidler og stoffer, som kan øge absorptionen:
* cyklopropan
* probenecid
* rifamycin.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Data på et begrænset antal (242) graviditeter eksponeret for indocyanin grøn indikerer ingen bivirkninger for graviditeten eller fosterets/det nyfødte barns sundhed. Til dato er ingen andre relevante epidemiologiske data tilgængelige. Der er ingen forsøg vedrørende reproduktion, teratogenicitet eller kræftfremkaldende virkning i dyr tilgængelige. Den potentielle risiko i mennesker er ukendt.

Der skal udvises forsigtighed med at ordinere til gravide kvinder. Gentagne anvendelser på samme dag skal undgås.

Amning

Det er ukendt, om Verdye /metabolitter udskilles i modermælk. Da mange lægemidler udskilles i modermælk, skal der udvises forsigtighed, hvis indocyanin grøn ordineres til en ammende kvinde.

Fertilitet

Der er ingen data for virkningen af indocyaningrønt på fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget forsøg med virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Evalueringen af bivirkninger er baseret på de følgende hyppighedsdefinitioner:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000)

Meget sjælden (<1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Anafylaktiske eller urtikarielle reaktioner er rapporteret i patienter med eller uden tilfælde af allergi over for iodider.

Der er også i meget sjældne tilfælde beskrevet koronararteriel krampe.

Det er kendt, at injektion med blandinger med indocyanin grøn i meget sjældne tilfælde kan forårsage kvalme og anafylaktoide eller anafylaktiske reaktioner (<1/10000). Hos patienter med terminal nyreinsufficiens synes muligheden for, at der vil fremkomme en anafylaktisk reaktion at være forhøjet. Symptomer, som skal nævnes, er: uro, hedeture, kløe, nældefeber, øget hjertefrekvens, nedsat blodtryk og åndenød, bronkospasmer, rødmen, hjertestop, laryngospasmer, ansigtsødem, kvalme. Sammen med den anafylaktoide reaktion kan hypereosinofili opstå.

Hvis der mod forventninger skulle opstå symptomer på anafylaksi, skal følgende øjeblikkelige foranstaltninger foretages:

* stop yderligere medicinering med Verdye, lad injektionskateteret eller kanylen blive i venen
* hold luftvejene frie
* injicér 100-300 mg hydrocortison eller lignende præparat med hurtig, intravenøs injektion
* erstat volumen med isotonisk elektrolytopløsning
* giv ilt, overvåg kredsløbet
* giv langsomt antihistaminer intravenøst

Følgende ekstra foranstaltninger anbefales i tilfælde af anafylaktisk shock:

* anbring patienten i liggende position med løftede ben
* erstat hurtigt volumen med f.eks. isotonisk elektrolytopløsning (trykinfusion), plasmaekspandere.
* giv omgående 0,1-0,5 mg adrenalin (epinefrin) fortyndet til 10 ml med 0,9 % saltvandsopløsning intravenøst (gentag efter 10 minutter om nødvendigt).

Nældefeber-reaktioner på huden opstod meget sjældent (<1/10000).

Der er indberettet to anafylaktiske dødsfald efter indocyanin grøn administration under hjertekateterisation. En af disse patienter havde penicillin- og svovl-allergi i anamnesen. Dødsfald på grund af anafylaksi skete for mindre end 1/330000 (estimat), herunder enkeltindberetninger.

Tabel over bivirkninger

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Immunsystemet | Meget sjælden | Anafylaktoid reaktion,  anafylaktisk reaktion |
| Hjerte | Meget sjælden | Koronær arteriospasme |
| Mave-tarm-kanalen | Meget sjælden | Kvalme |
| Hud og subkutane væv | Meget sjælden | Urticaria |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Til dato er der ikke indberettet tilfælde af overdosering af lægemidler eller laboratorieresultater i forbindelse med overdosering af Verdye.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diagnostiske stoffer, andre diagnostiske stoffer

ATC-kode: V04CX01

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Det aktive stof i Verdye er indocyanin grøn.

Den molekylære formel er C43H47N2NaO6S2. Den molekylære vægt er 774,96 Dalton.

Indocyanin grøn har en skarpt defineret spektral top-absorption af nær-infrarødt lys på 800 nm i blodplasma eller blod. Det er samme bølgelængde, hvor den optiske massefylde af oxygeneret hæmoglobin i blod næsten er lig med massefylden af reduceret hæmoglobin. Derfor gør denne sammenfaldende lysabsorption det muligt at måle indocyanin grøn -koncentrationer i blod, plasma og serum med hensyn til dets optiske massefylde på 800 nm, uafhængig af variationer i iltmætningsniveauet.

Indocyanin grøn muliggør registrering af indikator-fortyndingskurverne med både diagnostiske og undersøgelsesformål. Indocyanin grøn har ingen farmakologisk virkning, når det gives intravenøst.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Efter intravenøs injektion går indocyanin grøn ikke i væsentligt ekstrahepatisk eller enterohepatisk omløb. Samtidige arterie- og veneblodsberegninger har vist at farvestoffet ikke i væsentlig grad optages perifert, i nyre eller lunger. Hos raske frivillige kan indocyanin grøn ikke spores i hverken urin eller cerebrospinalvæske. Indocyanin grøn krydser ikke den placentale barriere. Fordelingsmængden svarer til blodmængden. Efter oral eller rektal administration absorberes indocyanin grøn ikke fra tarmen.

Proteinbinding

Efter intravenøs injektion bindes indocyanin grøn hurtigt til plasmaproteiner, hvor beta-apolipoprotein B er det førende bærestof (95 %).

Biotransformation

Indocyanin grøn metaboliseres ikke.

Elimination

Plasmaeliminationen er tofaset med en første eliminationshalveringstid t1/2 af 3-4 min. og en anden fase med en dosisafhængig t1/2 på ca. 60-80 min.

Indocyanin grøn optages fra plasma næsten udelukkende af lever-parenkymcellerne med en maksimal optagelsesrate (maksimal transport: Tm på ca. 0,1 mg/minut/kg) og udskilles umetaboliseret og ukonjugeret via galden. Den maksimale koncentration i galdeblæren opnås efter ca. 1/2–2 timer afhængig af den injicerede mængde.

Efter galdevejsobstruktionen kommer farvestoffet til leverlymfen, uafhængigt af galdeblæren, hvilket tyder på, at galdeslimhinden er tilstrækkeligt intakt til at forhindre diffusion af farvestoffet, og alligevel muliggøre diffusion af bilirubin.

Da indocyanin grøn ikke genabsorberes i tyndtarmen, er der ingen enterohepatisk cirkulation.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet: LD50 efter enkelt IV dosis var 87 mg/kg hos rotter, 60 mg/kg hos mus og mellem 50 mg/kg og 80 mg/kg hos kaniner. Efter opløsning i vand til injektionsvæsker og administration med intra­peritoneal injektion hos mus, viste LD50 sig at være 650 mg/kg kropsvægt. Der blev ikke observeret makroskopiske eller histopatologiske ændringer.

Genetisk toksicitet: indocyanin grøn viste sig ikke at være mutagent i de udførte tests (Ames test, genmutationsanalyse – thymidin-kinase-locus /TK+/- - i muselymphoma L5178Y celler, kromosombeskadigelsestest i cricetulus griseus V79-celler).

Der er ingen forsøg tilgængelige vedrørende reproduktions-, teratogenicitets- eller kræftfremkaldende egenskaber hos dyr, men årtiers forsøg med mennesker har ikke vist tilfælde med disse egenskaber.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke fortyndes med opløsninger, som indeholder salte (saltvandsopløsning, Ringers opløsning etc.), da dette kan medføre udskillelse af farvestoffet. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra de, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Efter rekonstitution skal opløsningen anvendes omgående, beskyttet mod lys.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Emballage: ravfarvet hætteglas (type I)

Forsegling: gummilåg (bromobutyl, gråt) fikseret med en aluminiumhætte dækket med en blå polypropylenhætte

Pakningsstørrelser:

5 hætteglas, der hvert indeholder 25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

5 hætteglas, der hvert indeholder 50 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Dette lægemiddel skal anvendes straks efter rekonstituering.

Dette lægemiddel rekonstitueres ved at tilsætte 5 ml vand til injektionsvæsker til hætteglasset, som indeholder 25 mg aktivt stof, eller 10 ml vand til injektionsvæsker til hætteglasset, som indeholder 50 mg aktivt stof, hvorved der i begge tilfælde fremkommer en mørkegrøn injektionsvæske, opløsning, med en koncentration på 5 mg/ml (0,5 % w/v).

Inspicer den rekonstituerede opløsning visuelt. Hvis der konstateres en uforligelighed i form af grumset opløsning, skal den rekonstituerede opløsning kasseres.

Anvend kun klare opløsninger, som er fri for synlige partikler.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Diagnostic Green Ltd.

Athlone Business & Technology Park

Garrycastle,

Athlone,

N37 F78 Co. Westmeath

Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

67254

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. februar 2023