
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Verdye 5 mg/ml pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 25 mg indocyaningrön (ska rekonstitueras med 5 ml vatten för injektionsvätskor).

Efter beredning innehåller 1 ml injektionsvätska 5 mg indocyaningrön.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.
Mörkgrönt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Indikationer för diagnostik

Hjärt-, cirkulations- och mikrocirkulationsdiagnostik:

- mätning av hjärtminutvolym och slagvolym
- mätning av cirkulerande blodvolym
- mätning av cerebral perfusion

Leverfunktionsdiagnostik:

- mätning av blodflöde i levern
- mätning av leverns utsöndringsfunktion

Oftalmisk angiografi:

- mätning av perfusion av koroidea

Intraoperativ identifiering av portvaktskörtlar och visualisering av lymfvägar vid bröstcancer

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Singeldos per mätning hos vuxna, äldre, ungdomar, barn:

Hjärt-, cirkulations-, mikrocirkulations- och vävnadsperfusionsdiagnostik samt cerebralt blodflöde:
0,1 till 0,3 mg/kg kroppsvikt som intravenös bolusinjektion

Leverfunktionsdiagnostik: 0,25 till 0,5 mg/kg kroppsvikt som intravenös bolusinjektion

Oftalmisk angiografi: 0,1 till 0,3 mg/kg kroppsvikt som intravenös bolusinjektion

Identifiering av portvaktskörtlar och visualisering av lymfvägarna oavsett kroppsvikt:

5 till 10 mg per injektion (intradermal, subkutan eller peritumoral). Detta motsvarar 1 till 2 ml av den beredda lösningen med koncentration 5 mg/ml. Volymen per injektion bör inte överstiga 2 ml. Om spädningsgraden är högre (< 5 mg/ml) kan större volymer per injektion administreras (exempel: för att få en koncentration av indocyaningrönt på 2,5 mg/ml kan den beredda lösningen spädas ytterligare med 5 ml eller 10 ml vatten för injektionsvätska beroende på injektionsflaskans storlek).

Total daglig dos för vuxna, äldre, ungdomar och barn:

Vuxna, äldre, ungdomar 11-18 år:

Den totala dagliga dosen Verdye ska hållas under 5 mg/kg kroppsvikt.

Barn 2-11 år:

Den sammanlagda dagliga dosen ska hållas under 2,5 mg/kg kroppsvikt.

Barn 0-2 år

Den sammanlagda dagliga dosen ska hållas under 1,25 mg/kg kroppsvikt.

Pediatrisk population

Singeldoserna för pediatrika patienter är desamma som för vuxna, men den totala dagliga dosen ska understiga 2,5 mg/kg kroppsvikt hos barn i åldern 2-11 år och 1,25 mg/kg kroppsvikt hos barn i åldern 0-2 år.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Verdye har inte studerats formellt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Inga särskilda dosrekommendationer finns tillgängliga för denna patientpopulation. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska övervakas noga för biverkningar (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Verdye har inte studerats formellt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga särskilda dosrekommendationer finns tillgängliga för denna patientpopulation. Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (t.ex. alkoholrelaterad eller biliär cirros) kan plasmaclearance av indocyaningrön vara nedsatt.

Identifiering av portvaktskörtlar och visualisering av lymfvägarna

För identifiering av portvaktskörtlar och visualisering av lymfvägarna får den totala dagliga dosen Verdye inte överskrida 10 mg. Användning hos barn och ungdomar rekommenderas inte på grund av otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Före administrering måste pulvret rekonstitueras med vatten för injektionsvätskor. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.2 och 6.6. Den färdigberedda lösningen är klar och fri från synliga partiklar.

Verdye administreras som intravenös, intradermal, subkutan eller peritumoral injektion.

Mätmetoder

Både absorptionsmaximum och emissionsmaximum för indocyaningrön ligger i det när-infraröda området; absorptionsmaximum vid 800 nm och emissionsmaximum för fluorescensmätningar vid 830 nm. I *in-vitro* försök är indocyaningrön stabilt i humant serum i flera dagar. Indocyaningrön upplöst i vatten uppvisar inget mätbart sönderfall förrän efter några timmar.

Diagnostisk undersökning med Verdye ska utföras under övervakning av läkare.

Mätning av hjärt-, cirkulations- och cerebralt blodflöde samt leverfunktionsdiagnostik och oftalmisk angiografi

För diagnostik av hjärtfunktion, cirkulatorisk och mikrocirkulatorisk funktion och leverfunktion samt för oftalmologisk angiografi är Verdye avsett för intravenös injektion via injektionskanyl, central eller perifer kateter eller hjärkateter.

Administreringen av Verdye och injektionens läge är av avgörande betydelse för kvaliteten på mätningarna. För att erhålla optimala spänningskurvor av indikatorn från första-passage bör man i princip injicera så nära den undersökta kärlbädden, organet eller vävnaden som möjligt.

Vid perifer intravenös injektion ska stasband användas innan venpunktion. När stasen släpps ska Verdye injiceras omedelbart och armen höjas. Detta säkerställer en snabb transport av färgämnet från injektionsstället och den perifera injektionen blir då praktiskt taget likvärdig med central veninjektion.

Ytor under första-passage kurvan, omloppstid, halveringstid, plasmaclearance och retentionshastighet för Verdye kan bestämmas:

- a. icke-invasivt genom pulse dye densitometri eller när-infraröd spektroskopi
- b. invasivt genom fiberoptiska sonder/katetrar i lämpliga kärl
- c. på sedvanligt sätt genom bestämning av koncentrationen, antingen genom kontinuerligt uttag av hepariniserat blod genom en kyvett-densitometer eller genom insamling av blodprover och bestämning av plasmakoncentrationen med hjälp av en fotometer

Utvärdering av ögonbottenperfusion med oftalmisk angiografi

Perfusionen av ögonbotten kan bestämmas och kvantifieras med hjälp av fluorescensangiografi.

Mätning av vävnadsperfusion

Vävnadsperfusion av de ytliga vävnadsskikten kan synliggöras och kvantifieras med hjälp av fluorescensvideoangiografi i det när-infraröda området.

Identifiering av portvaktsskörtlar och visualisering av lymfvägarna

På grund av graden av proteinbindning hos Verdye i lymfvätskan kan portvaktsskörtlarna avbildas med hjälp av fluoresceinangiografi.

För identifiering av portvaktsskörtlar och visualisering av lymfvägar vid bröstcancer ska Verdye injiceras i ett område som ligger uppströms från de specifika lymfkörtlar som är av intresse och som dräneras av dessa. Injektionen kan göras intradermalt, subkutant (interstitiellt) eller peritumoralt. Det är möjligt att påskynda transporten av indocyaningrönt till portvaktsskörtklarna genom att massera bröstet. Bilddiagnostik kan påbörjas inom 15 minuter efter injektionen.

Transkutan detektion av portvaktsskörtlar utförs med användning av ett fluorescensavbildningssystem i det när-infraröda området som visualiserar fluorescens från indocyaningrönt. Lämpligheten hos fluorescensavbildningssystemet för detektion av portvaktsskörtlar måste testas i förväg.

4.3 Kontraindikationer

Verdye är av säkerhetsskäl kontraindicerat:

- för patienter med överkänslighet mot indocyaningrön eller natriumjodid såvida inte särskilda försiktighetsåtgärder vidtas,
- för patienter med överkänslighet mot jod,
- för patienter med hypertyreoidism, patienter med autonoma sköldkörteladenom,
- eftersom försök *in-vitro* har visat att indocyaningrön tränger undan bilirubin från dess proteinbindning, får Verdy inte användas till prematura spädbarn eller nyfödda då utbytestransfusion är indicerat på grund av hyperbilirubinemi,
- om injektion av Verdy vid tidigare tillfälle inte tolererats väl får det inte användas igen, eftersom allvarliga anafylaktiska reaktioner då kan inträffa.

4.4 Varningar och försiktighet

- Eftersom allvarliga anafylaktiska reaktioner kan inträffa efter administrering av Verdy får det bara ges under övervakning av läkare, och akututrustning för återupplivning ska finnas tillgänglig för omedelbar användning. Patienten ska övervakas i minst en timme efter administration av indocyaningrön med avseende på överkänslighetsreaktioner.
- På grund av en ökad frekvens av biverkningar hos patienter med svår njurinsufficiens får Verdy bara ges efter noggrann nytta/risk bedömning.
- Heparinberedningar som innehåller natriumbisulfit reducerar absorptionstoppen för indocyaningrön i blodplasma och blod och ska därför inte användas som antikoagulan vid insamling av analysprover.
- Indocyaningrön är stabil i plasma och helblod så prover tagna genom diskontinuerlig provtagningsteknik kan avläsas efter flera timmar. Sterilteknik skall användas vid hantering av färglösningen.
- Jod som ingår i Verdy kan interferera med tyreoidatester som görs före eller efter administrering av färgämnet. Därför ska studier där upptag av radioaktivt jod mäts inte utföras förrän tidigast en vecka efter användning av Verdy.
- När Verdy administreras intradermalt eller subkutant bör patienten rådas att undvika direkt exponering för solljus eller artificiell UV-strålning i minst 1 vecka eller tills eventuell grönaktig missfärgning vid injektionsstället har försvunnit.
- Identifiering av portvaktsskörtlar och visualisering av lymfvägarna kan försvåras om dessa är belägna i djupare vävnadslager eller är täckta av fettvävnad. På samma sätt kan kartläggning av portvaktsskörtlar och visualisering av lymfvägarna försvåras hos patienter med uttalad fetma (BMI > 40).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Beträffande inkompatibiliteter med spädningslösningar, se avsnitt 6.6.

Clearance av indocyaningrön kan påverkas av läkemedel som interfererar med leverfunktionen.

Probenecid och några av dess metaboliter kan utsöndras i gallan och kan minska gallutsöndringen av indocyaningrön, vilket kan resultera i försämrade leverfunktionsmätningar med indocyaningrön.

Samtidig användning av vissa läkemedel och injicerbara ämnen kan förändra absorptionen. Absorptionen reduceras av injicerbara ämnen som innehåller natriumbisulfit (i synnerhet i kombination med heparin). Nedan följer en översikt av interaktioner med andra läkemedel:

- Läkemedel och ämnen som kan minska absorptionen:
 - antiepileptika
 - bisulfitföreningar
 - haloperidol
 - heroin
 - petidin
 - metamizol

- metadon
 - morfin
 - nitrofurantoin
 - opiumalkaloider
 - fenobarbital
 - fenylbutazon
- Läkemedel och ämnen som kan öka absorptionen:
 - cyklopropan
 - probenecid
 - rifamycin

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från ett begränsat antal (242) graviditeter tyder inte på skadliga effekter av indocyaningrön på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas i dagsläget.

Djurstudier vad gäller reproduktion, teratogenicitet och carcinogena egenskaper saknas.

Den eventuella risken för människa är okänd.

Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet. Upprepad administrering under samma dag skall undvikas.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel passerar över i modersmjölk. Eftersom många läkemedel utsöndras i modersmjölk ska försiktighet iakttagas när indocyaningrön ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av indocyaningrön på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Utvärderingen av biverkningar bygger på följande definitioner av frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Anafylaktiska eller urtikariella reaktioner har rapporterats hos patienter med eller utan tidigare känd allergi mot jodider.

I mycket sällsynta fall har också koronarartärspasm beskrivits.

Vidare har reversibel grönaktig missfärgning av huden vid injektionsstället rapporterats efter intradermal eller subkutan injicering av indocyaningrönt i hud eller subkutan fettvävnad.

Det är känt att injektion med beredningar av indocyaningrön i mycket sällsynta fall (<1/10 000) kan orsaka illamående och anafylaktoida eller anafylaktiska reaktioner. Patienter med terminal njurinsufficiens verkar löpa ökad risk att drabbas av anafylaktiska reaktioner. Symptomen är: oro, värmekänsla, klåda, nässelutslag, ökad hjärtfrekvens, blodtrycksfall, andfåddhet, bronkialspasm, flush, hjärtstillestånd, laryngospasm, ansiktssvullnad och illamående. I samband med anafylaktoid reaktion kan hypereosinofili inträffa.

Om symptom på anafylaxi mot förmodan uppträder ska följande akuta åtgärder vidtas:

- avbryt vidare administration av Verdyne men låt injektionskateter eller kanyl vara kvar i venen
- håll andningsvägarna fria
- injicera 100-300 mg hydrokortison eller liknande preparat genom snabb intravenös injektion
- ge volymersättning med isoton elektrolytlösning
- ge syrgas, övervaka cirkulationen
- ge antihistaminer långsamt intravenöst

Dessutom är följande åtgärder indicerade vid anafylaktisk chock:

- placera patienten i liggande läge med benen högt
- ge snabb volymersättning med exempelvis isoton elektrolytlösning (tryck-infusion), plasmavolymökare
- ge omedelbart 0,1-0,5 mg adrenalin (epinefrin), spädd till 10 ml med 0,9 % natriumkloridlösning, intravenöst (upprepa efter 10 minuter om nödvändigt)

Urtikariella hudreaktioner har inträffat i mycket sällsynta fall (<1/10 000).

Tabell över biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemsjukdomar	Mycket sällsynta	Anafylaktoid reaktion, anafylaktisk reaktion
Hjärtsjukdomar	Mycket sällsynta	Kranskärslspasm
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Missfärgning vid injektionsstället

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via *Läkemedelsverket*, Box 26, 751 03 Uppsala, Webbplats: www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Hittills har inget fall av överdosering av läkemedlet eller laboratoriefynd till följd av överdosering av Verdyne rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska medel, övriga diagnostiska medel
ATC-kod: V04CX01

Det aktiva innehållsämnet i Verdye är indocyaningrön.

Den kemiska formeln är: $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$. Molekylvikten är 774,96 Dalton.

I blod, plasma och lymfvätska har indocyaningrön en tydlig absorptionstopp i det när-infraröda våglängdsområdet vid 800 nm. Det är vid samma våglängd som den optiska densiteten hos syresatt hemoglobin i blod ungefärligen motsvarar den för reducerat hemoglobin. Detta medför att det är möjligt att mäta koncentrationer av indocyaningrön i blod, plasma, serum och lymfvätska utifrån färgämnets optiska densitet vid 800 nm, oberoende av variationer i syrgasmättnadsnivå.

Indocyaningrön möjliggör registrering av indikator-spädningskurvor för både diagnostiskt bruk och för forskningsändamål.

Indocyaningrön har ingen farmakologisk effekt efter intravenös, intradermal, subkutan eller peritumoral administrering.

Gällande användning av indocyaningrönt för att identifiera portvaktsskörtlar vid bröstcancer har bibliografiska data från 21 studier analyserats. Totalt genomgick över 2 168 patienter bilddiagnostiska undersökningar med indocyaningrönt. Den genomsnittliga graden av detektion av portvaktsskörtlar var 97,4 % och genomsnittligt antal portvaktsskörtlar som detekterades per patient låg generellt mellan 2,0 och 3,0. Kliniska säkerhetsdata från denna patientpopulation indikerade inga växande säkerhetsproblem i denna kliniska miljö.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intradermal, subkutan eller peritumoral injektion förs indocyaningrönt in i lymfkörtlarna via lymfkärlen och dräneras sedan till blodet.

Data saknas om farmakokinetiken hos människa, men data från djurstudier indikerar mycket låga plasmakoncentrationer av indocyaningrön.

Distribution

Efter injektion genomgår indocyaningrön inte någon signifikant extrahepatisk eller enterohepatisk cirkulation; samtidig bedömning av arteriellt och venöst blod har visat försumbart upptag av färgämnet i njurar, perifert eller i lungor. Hos friska frivilliga kan indocyaningrön inte detekteras i vare sig urin eller cerebrospinalvätska. Indocyaningrön passerar ej placentabarriären. Distributionsvolymen motsvarar blodvolymen. Efter oral eller rektal administration absorberas inte indocyaningrön från tarmen.

Proteinbindning

Efter intravenös injektion binds indocyaningrön snabbt till plasmaproteiner, av vilka beta-apolipoprotein B är den huvudsakliga bäraren (95 %). I lymfvätska och interstitium binds indocyaningrönt företrädesvis till albumin.

Metabolism

Indocyaningrön metaboliseras ej.

Elimination

Efter intravenös administrering är plasmaclearance av indocyaningrön bifasisk, med en initial eliminationshalveringstid, $t_{1/2}$, på 3-4 minuter och en sekundär fas med en dos-beroende halveringstid på ungefär 60-80 minuter. Efter intradermal, subkutan eller peritumoral administrering kan $t_{1/2}$ vara förlängt.

Indocyaningrön tas upp från plasma nästan uteslutande genom leverns parenkymceller med en maximal upptagningshastighet på ungefär 0,1 mg/minut/kg och utsöndras ometaboliserad och okonjugerad helt och hållet i gallan. Koncentrationsmaximum i gallan uppnås efter ½-2 timmar beroende på injicerad mängd.

Efter gallobstruktion uppträder färgämnet i den hepatiska lymfan, oberoende av gallan, vilket tyder på att gallslemhinnan är tillräckligt intakt för att förhindra diffusion av färgämnet fastän diffusion av bilirubin medges.

Eftersom indocyaningrön inte resorberas i tarmen finns det inget enterohepatiskt kretslopp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet: LD₅₀ efter en intravenös singeldos var 87 mg/kg i råttor, 60 mg/kg i möss och mellan 50 mg/kg och 80 mg/kg i kaniner. Efter upplösning i vatten för injektionsvätskor och administration genom intraperitoneal injektion i mus var LD₅₀ 650 mg/kg kroppsvikt. Inga makroskopiska eller histopatologiska förändringar observerades.

Genotoxicitet: Indocyaningrön var inte mutagen i de test som gjordes (Ames test, genmutationsassay-tymidinkinas lokus/TK^{+/+} - i L5178Y muslymfomceller, kromosomaberrationstest i kinesiska V79 hamsterceller.)

Inga djurstudier avseende reproduktion, teratogenicitet, eller karcinogena egenskaper finns tillgängliga, men årtionden av erfarenhet i människa har inte visat några sådana effekter.

Miljöriskbedömning: Indocyaningrönt förväntas inte utgöra någon miljörisk vid klinisk användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte spädas med lösningar som innehåller salt (0,9 % natriumkloridlösning, Ringer-lösning etc) eftersom detta kan leda till utfällning av färgämnet. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Efter beredning ska lösningen användas omedelbart, skyddad mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Ljuskänsligt. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Behållare: injektionsflaska av färgat glas (typ I)

Förslutning: gummipropp (brombutylgummi, grå) tillsluten med en aluminiumkapsyl täckt av ett plastlock av polypropen

Förpackningsstorlek:

5 injektionsflaskor à 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel ska beredas omedelbart före användning. Detta läkemedel bereds genom tillsats av 5 ml vatten för injektionsvätskor till en injektionsflaska innehållande 25 mg aktiv substans. Detta ger en mörkgrön lösning med koncentrationen 5 mg/ml (0,5 % w/v).

Syna den färdigberedda lösningen visuellt. Om inkompatibilitet i form av grumlig lösning noteras skall lösningen kasseras.

Använd endast klara lösningar som är fria från synliga partiklar.

Detta läkemedel är endast ämnat för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Diagnostic Green Limited
Athlone Business and Technology Park
Garrycastle, Athlone, Co. Westmeath
N37 F786, Irland

T: +353 90 646 5499

E-mail: info@diagnosticgreen.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21154

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 mars 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 15 oktober 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-24