

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carmyne 40 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Indigotiini (indigokarmiini) 40 mg
5 ml injektionestettä, liuosta varten.
Jokainen ml sisältää 8 mg indigotiinia (indigokarmiinia).
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos. pH: 3,0–5,9
Osmolaarisuus: 0,05 osmol/l

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Carmyne on tarkoitettu aikuisille virtsanjohtimessa epäiltyjen vaurioiden havaitsemiseen vatsa- ja lantiokirurgisen operaation aikana.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Tämä lääkevalmiste on annettava laskimoon. Suositeltu aloitusannos on yksi 5 ml:n ampulli hitaana laskimonsisäisenä injektiona.

Toinen ampulli voidaan tarvittaessa injisoida 20–30 minuuttia ensimmäisen injektion jälkeen.

Pediatriset potilaat

Carmynen turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Carmynea ei suositella potilaille, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on < 30 ml/min (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Carmyne erittyy pääasiallisesti munuaisten kautta. Tietoja ei ole potilaista, joilla on maksan vajaatoiminta, mutta annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Antotapa

Hidas laskimonsisäinen injektio valtimopainetta ja sydämen sykettä seuraten.

Ennen lääkkeen antoa huomioon otettavat varotoimet

Carmynen tummansinisen värin vuoksi suodatus on välttämätöntä laskimonsisäisen annon aikana (esim. hydrofiilisestä polyeetterisulfonikalvosta valmistettu 0,45 µm:n suodatin, jonka suodatuspinta on vähintään 2,8 cm², tai hydrofiilisestä polyeetterisulfonikalvosta valmistettu 0,2 µm:n suodatin, jonka suodatuspinta on 4,3 cm²).

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Indigotiini (indigokarmiini) voi aiheuttaa ohimenevää verenpaineen nousua ja reflektorista bradykardiaa erityisesti potilailla, jotka on nukutettu tai joille on tehty spinaalipuudutus. Harvinaisia idiosynkraattisia reaktioita, joihin liittyy bradykardiaa ja hypotensiota, on myös raportoitu. Siksi on tarpeen seurata sykettä ja verenpainetta injektion aikana ja muutaman minuutin ajan sen jälkeen.

Laskimonsisäinen injektio on lopetettava, jos seuraavia oireita ilmenee: bradykardia, takykardia, hypotensio, hypertensio, ihottuma tai eryteema, hengitystieoireet kuten hengenahdistus tai bronkospasmi.

Carmynen turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole varmistettu.

Carmyne-valmistetta ei ole varsinaisesti tutkittu potilailla, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on < 30 ml/min. Sen vuoksi sitä ei pidä käyttää potilaille, joiden glomerulusten suodatusnopeus on < 30 ml/min.

Indigotiini (indigokarmiini) voi häiritä pulssioksimetriaa tai aivojen oksimetriaa.

Indigotiinin (indigokarmiinin) antamisen jälkeen voidaan havaita virtsan värjäytymistä.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Indigotiinia (indigokarmiinia) pitää käyttää varoen, jos potilaalla on:

- korkea verenpaine
- matala syke
- sydämen sykkeen tai johtumisen häiriöitä
- bradykardiaa aiheuttavia tai verenpaineeseen tai typpioksidin tuotantoon vaikuttavia samanaikaisia lääkkeitä
- sepevaltimotaudin oireita indigotiinin ääreisverisuonia supistavan vaikutuksen vuoksi.

Indigotiinin (indigokarmiinin) käyttöä pitää välttää potilaille, joilla on:

- epävakaa hemodynaamikka
- kontrolloimaton sydämen vajaatoiminta
- aiempia allergisia reaktioita.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Indigotiinin (indigokarmiinin) käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Carmynen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö indigotiini (indigokarmiini) tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko indigotiinin (indigokarmiinin) antaminen, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8. Haittavaikutukset

Indigotiinin (indigokarmiinin) yleisimmät haittavaikutukset liittyvät pääasiassa sen alfa-adrenergiseen aktiivisuuteen ja ovat sydän- ja verisuoniperäisiä.

Muita idiosynkraattisia reaktioita, kuten verenpaineen tai sykkeen muutoksia tai anafylaksian kaltaisia reaktioita, on myös kuvattu. Indigotiinin (indigokarmiinin) vakavat haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Sydän

Hyvin yleinen:

- Hypertensio (ohimenevä)
- Bradykardia

Hyvin harvinainen:

- Takykardia
- Hypotensio
- Eteis-kammiokatkos

Hengityselimet, rintakehä ja värikarsina

Hyvin harvinainen

- Hengenahdistus
- Keuhkoputkien hyperreaktiivisuus

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvinainen

- Ihottuma ja eryteema
- Ihon värjäytyminen

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen:

- Anafylaksian kaltaiset reaktiot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Kirjallisuudessa ei ole raportoitu yhtään yliannostustapausta laskimoon annetuilla indigotiinin (indigokarmiinin) enintään 80 mg:n annoksilla.

Oireet

Yliannos voi aiheuttaa hypertensiivisen kriisin ja vaikean bradykardian.

Hoito

Yliannostuksen tapahtuessa voidaan harkita ääreisverisuonia laajentavaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: DIAGNOSTISET AINEET, ATC-koodi: V04CH02

Indigotiini (indigokarmiini) on väriaine, jota käytetään diagnostisiin tarkoituksiin. Kun sitä annetaan laskimoon, se värjää virtsan tummansiniseksi 5–15 minuutin kuluessa injektioista. Tämä voimakas värjäytyminen mahdollistaa virtsateiden vaurioiden havaitsemisen.

Kliinistä tutkimusta ei ole tehty. Julkaistujen tutkimusten meta-analyysin avulla arvioitiin kuitenkin indigotiinin (indigokarmiinin) diagnostista suorituskykyä virtsajohtimen vaurion havaitsemisessa vatsan ja lantion alueen leikkauksissa. Tämä meta-analyysi osoitti, että indigotiinilla (indigokarmiinilla) tehdyn testin herkkyys ja tarkkuus olivat suuret (96 % ja 100 %), samoin kuin sen vaikutus diagnoosiprosessiin (positiivinen ennustearvo 86 % ja negatiivinen ennustearvo 99,9 % väestössä, jossa virtsajohtimen vaurioiden esiintyvyys oli 2,5 %).

Indigotiini (indigokarmiini) aiheuttaa alfa-adrenergisten ominaisuuksiensa ansiosta ääreisverisuonten vastuksen lisääntymisen, mikä johtaa kohtalaiseen ja ohimenevään verenpaineen nousuun ja todennäköisesti reaktiona tapahtuvaan kohtalaiseen sykkeen alenemiseen.

5.2. Farmakokineetiikka

Farmakokineettiset tiedot ovat niukkoja. Indigotiinin (indigokarmiinin) puoliintumisaika plasmassa on 4,5 minuuttia. Indigokarmiini on suurelta osin sitoutunut plasman proteiineihin. Se poistuu nopeasti plasmatilasta ja eliminoituu helposti ja pääosin munuaisten kautta. Pieni määrä erittyy sappeen.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, keskimääräinen erittymisaika voi pidentyä useilla minuuteilla.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Indigotiinin (indigokarmiinin) akuuttia toksisuutta koskevia tietoja on saatavilla rotilla ja hiirillä

tehdyistä tutkimuksista. Rotilla LD50 (tappavan kerta-annoksen mediaani) on 93 mg/kg laskimonsisäisesti ja hiirillä LD50 on 405 mg/kg ihon alle annettuna.

Laskimoon annetulla indigotiinilla (indigokarmiinilla) ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Rotille (suun kautta) ja hiirille (ihon alle) tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu karsinogeenisiä vaikutuksia.

Rotille ja kaneille suoritetuissa tutkimuksissa suun kautta annetut indigotiinin (indigokarmiinin) annokset ≤ 250 mg/kg/vrk eivät aiheuttaneet teratogeenisiä vaikutuksia. Indigotiinin oraalinen hyötyosuus on kuitenkin noin 3 %.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3. Kestoaika

2 vuotta.

Avaamisen jälkeen: valmiste on käytettävä välittömästi.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkausko

5 ml:n ampulli tyyppin I ruskeaa lasia. 10 ampullin pakkaus.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

42559

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.05.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carmyne 40 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Indigotin (indigokarmin) 40 mg

För 5 ml injektionsvätska, lösning.

Varje ml innehåller 8 mg indigotin (indigokarmin).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning. pH: 3,0 till 5,9

Osmolaritet: 0,05 osmol/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostiskt bruk.

Carmyne är indicerat hos vuxna för intraoperativ upptäckt av misstänkta ureterskador under buk- och bäckenkirurgi.

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Detta läkemedel ska injiceras intravenöst. Den rekommenderade startdosen är 1 ampull på 5 ml genom långsam intravenös injektion.

En andra ampull kan vid behov injiceras 20 till 30 minuter efter den första injektionen.

Pediatrisk population

Effekten och säkerheten för Carmyne hos barn har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Carmyne rekommenderas inte till patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 30 ml/min (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Carmyne utsöndras huvudsakligen renalt. Det finns inga data från patienter med nedsatt leverfunktion. Dosjustering är dock inte nödvändig.

Administreringsätt

Långsam intravenös injektion under övervakning av artärtryck och hjärtfrekvens.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före administrering av läkemedlet

Med tanke på Carmynes mörkblå färg är filtrering nödvändig under den intravenösa administreringen (till exempel ett filter på 0,45 mikrometer med en filtreringsyta på minst 2,8 cm² eller ett filter på 0,2 mikrometer med en filtreringsyta på 4,3 cm², bestående av ett hydrofilt polyetersulfonmembran).

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

4.4. Särskilda varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Indigotin (indigokarmin) kan orsaka en övergående förhöjning av blodtrycket och reflexbradykardi, särskilt hos patienter under allmän anestesi eller under ryggbedövning. Sällsynta idiosynkratiska reaktioner med bradykardi och hypotoni har också rapporterats. Det är därför nödvändigt att övervaka hjärtfrekvens och blodtryck under injektionen och några minuter därefter.

Den intravenösa injektionen ska avbrytas om följande symtom uppstår: bradykardi, takykardi, hypotoni, hypertoni, hudutslag eller erytem, andningssymtom som dyspné eller bronkospasm.

Effekten och säkerheten för Carmyne hos barn har inte fastställts.

Carmyne har inte formellt studerats hos patienter med glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 30 ml/min. Därför ska det inte användas hos patienter med GFR < 30 ml/min.

Indigotin (indigokarmin) kan störa metoderna pulsoximetri och cerebral oximetri.

Missfärgad urin kan observeras efter administrering av indigotin (indigokarmin).

Försiktighetsåtgärder för användning

Indigotin (indigokarmin) ska användas med försiktighet i fall av:

- högt blodtryck
- låg hjärtfrekvens
- hjärtfrekvens- och retledningsstörningar
- samtidig användning av läkemedel som framkallar bradykardi eller som påverkar blodtrycket eller kväveoxidproduktionen
- kranskärllsjukdomar, på grund av dess perifera vasokonstriktoreffekt.

Användning av indigotin (indigokarmin) bör undvikas hos patienter med:

- hemodynamisk instabilitet
- okontrollerad hjärtsvikt
- allergisk reaktion i anamnesen.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av indigotin (indigokarmin) hos gravida kvinnor. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Carmyne rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om indigotin (indigokarmin) eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå

från administrering av indigotin (indigokarmin) efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8. Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av indigotin (indigokarmin) är främst relaterade till dess alfaadrenerga aktivitet och har kardiovaskulärt ursprung.

Andra idiosynkratiska reaktioner, såsom förändringar i blodtryck eller hjärtfrekvens eller anafylaktoida reaktioner, har också beskrivits. Allvarliga biverkningar av indigotin (indigokarmin) är mycket sällsynta.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Hjärtat

Mycket vanliga

- Hypertoni (övergående)
- Bradykardi

Mycket sällsynta

- Takykardi
- Hypotension
- Atrioventrikulärt block

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta

- Dyspné
- Bronkiell hyperreaktivitet

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta

- Utslag och erytem
- Missfärgning av huden

Immunsystemet

Mycket sällsynta:

- Anafylaktoida reaktioner

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 till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9. Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats i litteraturen för doser upp till 80 mg indigotin (indigokarmin) administrerat intravenöst.

Symtom

En överdos kan inducera en hypertensiv kris och allvarlig bradykardi.

Behandling

Vid överdosering kan behandling med en perifer vasodilator övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: DIAGNOSTISKA MEDEL, ATC-kod: V04CH02

Indigotin (indigokarmin) är ett färgämne som kliniskt används för diagnostiska ändamål. När det administreras intravenöst orsakar det en mörkblå missfärgning av urinen inom 5-15 minuter efter injektionen. Denna kraftiga infärgning gör det möjligt att upptäcka eventuella lesioner i urinvägarna.

Inga kliniska studier har utförts. En metaanalys av publicerade studier har dock använts för att utvärdera den diagnostiska prestandan för indigotin (indigokarmin) gällande upptäckt av ureterskada vid buk- och bäckenkirurgi. Denna metaanalys visade att sensitiviteten och specificiteten för indigotintestet (indigokarmin) var hög (96 % respektive 100 %), liksom påverkan på diagnostikprocessen (positivt prediktivt värde var 86 % och negativt prediktivt värde var 99,9 % i en population med en incidens av ureterskador på 2,5 %).

Indigotin (indigokarmin) har alfaadrenerga egenskaper och utlöser en ökning av det perifera kärlmotståndet, vilket resulterar i måttlig och övergående ökning av blodtrycket och en, troligtvis reaktionell, måttlig minskning av hjärtfrekvensen.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Det finns begränsade farmakokinetiska data. Indigotin (indigokarmin) har en plasmahalveringstid på 4,5 minuter. Indigokarmin är till stor del bundet till plasmaproteiner. Det elimineras snabbt från plasmarummet och det elimineras lätt och till stor del av njurarna. En liten mängd utsöndras via gallan.

Vid nedsatt njurfunktion kan den genomsnittliga utsöndringstiden förlängas med flera minuter.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuta toxicitetsdata för indigotin (indigokarmin) är tillgängliga från studier på råttor och mus. Hos råttor är LD50 (letal medianenkeldos) 93 mg/kg intravenöst, medan LD50 hos möss är 405 mg/kg subkutant.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts intravenöst med indigotin (indigokarmin). Långtidsstudier på råttor (oralt) och möss (subkutant) har dock inte visat några karcinogena effekter.

I orala doseringsstudier utförda på råttor och kaniner gav doser av indigotin (indigokarmin) på upp till 250 mg/kg/dag inga teratogena effekter. Den orala biotillgängligheten av indigotin är dock cirka 3 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2. Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3. Hållbarhet

2 år.

När förpackningen öppnats ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

5 ml-ampuller i brunt typ I-glas. Kartong med 10 ampuller.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42559

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.05.2024