

---

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Verdye 5 mg/ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 25 mg indosyaniinivihreää (liuotetaan 5 ml:aan injektionesteisiin tarkoitettua vettä).

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg indosyaniinivihreää (liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin tarkoitettua vettä).

1 ml käyttövalmiiksi saatettua injektionestettä sisältää 5 mg indosyaniinivihreää.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Tummanvihreä jauhe

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

#### Diagnostiset käyttöaiheet

##### **Sydämen, verenkierron ja mikroverenkierron diagnostiikka:**

- sydämen minuutti- ja iskutilavuuden mittaaminen
- verivolyymin mittaaminen
- aivojen perfuusion mittaaminen

##### **Maksan toiminnan diagnostiikka:**

- maksan verenvirtauksen mittaaminen
- maksan eritystoiminnan mittaaminen

##### **Silmän diagnostinen angiografia:**

- Suonikalvon perfuusion mittaaminen

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Kerta-annos mittausta kohden aikuisille, iäkkäille, nuoria, lapsille:

**Sydämen, verenkierron, mikroverenkierron ja kudosperefuusion diagnostiikka sekä aivojen perfuusion mittaaminen:** 0,1 - 0,3 mg/kg kehon painoa bolusinjektiona

**Maksan toiminnan diagnostiikka:** 0,25 - 0,5 mg/kg kehon painoa bolusinjektiona

---

**Silmien angiografia:** 0,1 - 0,3 mg/kg kehon painoa bolusinjektiona

Kokonaisvuorokausiannos:

**Aikuiset, iäkkäät, 11–18-vuotiaat nuoret:**

Verdye-valmisteen kokonaisvuorokausiannoksen on oltava alle 5 mg/kg kehon painoa.

**2–11-vuotiaat lapset:**

Kokonaisvuorokausiannoksen on oltava alle 2,5 mg/kg kehon painoa.

**0–2-vuotiaat lapset:**

Kokonaisvuorokausiannoksen on oltava alle 1,25 mg/kg kehon painoa.

*Pediatriiset potilaat*

Pediatriisille potilaille käytettävät kerta-annokset ovat samat kuin aikuisilla, mutta päivittäinen kokonaisannos on oltava alle 2,5 mg/kg kehon painoa 2-11-vuotiailla lapsilla ja alle 1,25 mg/kg kehon painoa 0-2-vuotiailla lapsilla.

*Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Verdye-valmistetta ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Erityisiä annossuosituksia tälle potilasryhmälle ei ole saatavilla. Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.4).

*Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Verdye-valmistetta ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Erityisiä annossuosituksia tälle potilasryhmälle ei ole saatavilla. Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (esim. alkoholi- tai sappikirroosi), indosyaniinivihreän puhdistuma plasmasta saattaa pienentyä.

Antotapa

Ennen antamista jauhe on liuotettava injektionesteisiin tarkoitettuun veteen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta, eikä siinä ole näkyviä hiukkasia.

Diagnostiset toimenpiteet, joissa käytetään Verdye-valmistetta, on suoritettava lääkärin valvonnassa.

Verdye on tarkoitettu annettavaksi injektiona laskimoon injektioneulan, keskuslaskimokatetrin, perifeerisen verisuonikatetrin tai sydänkatetrin kautta.

Verdye-valmisteen antaminen ja antokohta ovat keskeisiä mittausten laadun kannalta. Jotta ensikierron värinlaimennuskäyrät olisivat laadultaan optimaalisia, injektio tulisi periaatteessa aina antaa mahdollisimman lähelle tutkittavia verisuonia, elintä tai kudosta.

Perifeerisen injektion yhteydessä laskimopisto on tehtävä kiristysiteen asettamisen jälkeen. Kun kiristyside on vapautettu, VERDYE on pistettävä välittömästi ja käsivarsi on nostettava ylös. Näin varmistetaan väriaineen nopea kulkeutuminen injektiokohdasta, jolloin perifeerinen injektio vastaa käytännössä keskuslaskimoon tehtyä injektiota.

**Mittaustavat**

Indosyaniinivihreän absorptio- ja emissiomaksimi ovat kumpikin lähi-infrapuna-alueella, absorptiomaksimi on 800 nm ja emissiomaksimi fluoresenssimittaukselle 830 nm.

*In vitro* -tutkimuksissa indosyaniinivihreä pysyi stabiilina ihmisen seerumissa useiden vuorokausien ajan. Veteen liuotettuna indosyaniinivihreä ei hajonnut havaittavasti muutaman tunnin kuluessa.

**Sydämen, verenkierron ja aivojen verenvirtauksen sekä maksan toiminnan mittaaminen**

---

Verdye-valmisteen ensikierron käyrän alle jäävä pinta-ala, läpikulku-aika, puoliintumisaika, poistumisnopeus plasmasta ja retentioaste voidaan määrittää:

- a. noninvasiivisesti pulssiväridensitometrillä (*pulse dye densitometry*) tai lähi-infrapunaspektroskopiolla
- b. invasiivisesti kuituoptisten antureiden/katetriin avulla soveltuviissa verisuonissa
- c. tavanomaisesti määrittämällä pitoisuus joko jatkuvalla heparinisoidun veren otolla kvantitatiivista densitometriä käyttämällä tai ottamalla verinäytteitä ja mittaamalla pitoisuus plasmassa fotometrillä avulla.

### **Silmänpohjan perfuusion arviointi silmän angiografiassa**

Silmänpohjan perfuusio voidaan tutkia ja kvantifioida silmän fluoresenssiangiografian avulla.

### **Kudosperfuusion mittaaminen**

Pinnallisten kudokset kudosperfuusio voidaan tehdä näkyväksi ja kvantifioida lähi-infrapunafluoresenssiin perustuvan videoangiografian avulla.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Verdye on turvallisuussyistä vasta-aiheinen:

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä indosyaniinivihreälle tai natriumjodidille, ellei noudateta erityisiä varotoimia
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä jodille
- potilaille, joilla on kilpirauhasen liikatoiminta; potilaille, joilla on autonominen kilpirauhasadenooma
- in vitro -tutkimusten perusteella indosyaniinivihreä erottaa bilirubiinia sitä sitovasta proteiinista, joten Verdye-valmistetta ei pidä käyttää ennen aikaisesta syntyneille vauvoille tai vastasyntyneille, jotka tarvitsevat verenvaihtoa hyperbilirubinemian perusteella
- Verdye-valmistetta ei saa käyttää, jos potilas on aikaisemmin sietänyt sitä huonosti, sillä vaikeat anafylaktiset reaktiot ovat mahdollisia.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

- Koska vaikeat anafylaktiset reaktiot ovat mahdollisia Verdye-valmisteen antamisen jälkeen, valmistetta saa antaa vain lääkärin valvonnassa.
- Haittavaikutusten esiintyvyys on kohonnut vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten Verdye-valmistetta saa antaa näille potilaille vain hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen.
- Natriumbisulfiittia sisältävät hepariivalmisteet pienentävät indosyaniinivihreän absorptiohuippua plasmassa ja veressä, minkä vuoksi niitä ei pidä käyttää antikoagulantteina analysoitavien näytteiden ottamista varten.
- Indosyaniinivihreä on stabiili plasmassa ja kokoveressä, joten kertamittauksena otettuja näytteitä voidaan tulkita vielä useamman tunnin kuluttua. Väriaineliuosten käsittelyssä on käytettävä steriiliä tekniikkaa.
- Verdye-valmisteen sisältämä jodi saattaa vaikuttaa ennen väriaineen antamista tai sen jälkeen tehtyjen kilpirauhasokokeiden tuloksiin. Radioaktiivisen jodin ottamista sisältäviä tutkimuksia on tästä syystä vältettävä vähintään viikon ajan Verdye-valmisteen käytön jälkeen.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Liuttomia koskevat yhteensopimattomuudet, katso kohta 6.6.

Maksan toimintaan vaikuttavilla lääkevalmisteilla saattaa olla vaikutusta indosyaniinivihreän puhdistumaan.

Probenesidi ja jotkut sen metaboliitit saattavat erittyä sappeseen ja hidastaa indosyaniinivihreän erittymistä, mikä voi johtaa virheellisiin tuloksiin indosyaniinivihreän avulla tehdyissä maksan toimintakokeissa.

---

Tiettyjen lääkevalmisteiden ja ruiskutettavien aineiden samanaikainen käyttö voi vaikuttaa absorptioon. Natriumbisulfiittia sisältävät injektoidavat aineet (erityisesti yhdessä hepariinin kanssa) vähentävät absorptiota. Yhteenvedo yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa:

- Lääkevalmisteet ja aineet, jotka voivat vähentää absorptiota:
  - antikongulsantit
  - bisulfiittiyhdisteet
  - haloperidoli
  - heroini
  - petidiini
  - metamitsoli
  - metadoni
  - morfiini
  - nitrofurantoiini
  - oopiumalkaloidit
  - fenobarbitaali
  - fenyylibutatsoni
- Lääkevalmisteet ja aineet, jotka voivat lisätä absorptiota:
  - syklopropani
  - probenisidi
  - rifamysiini

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Tiedot rajallisesta määrästä (242) altistuneita raskauksia eivät viittaa siihen, että indosyaniinivihreällä olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen lapsen terveyteen. Muita olennaisia epidemiologisia tietoja aiheesta ei ole tällä hetkellä saatavilla. Tietoja lisääntymistä, teratogeenisuutta tai karsinogeenisuutta koskevista eläinkokeista ei ole saatavilla. Mahdollisesti ihmisille koituva riski on tuntematon.

Valmisteen käytössä raskaana oleville naisille on noudatettava varovaisuutta. Toistuvaa antoa saman päivän aikana on vältettävä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste ihmisen rintamaitoon. Koska monet lääkevalmisteet erittyvät ihmisen rintamaitoon, on noudatettava varovaisuutta annettaessa indosyaniinivihreää imettäville naisille.

##### Hedelmällisyys

Indosyaniinivihreän vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

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)

Anafylaksiaa ja urtikariaa on ilmoitettu potilailla, joilla on tai ei ole ollut jodiallergia. Sepelvaltimospasmia on myös ilmoitettu hyvin harvinaisina tapauksina.

Tiedetään, että indosyaniinivihreää sisältävät valmisteet voivat aiheuttaa hyvin harvoin pahoinvointia ja anafylaksian kaltaisia tai anafylaktisia reaktioita (< 1/10 000). Potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus vaikuttaa olevan suurempi. Mainittavia oireita ovat: levottomuus, kuumotus, kutina, urtikaria, sydämen sykkeen kiihtyminen, verenpaineen lasku ja hengenahdistus, bronkospasmi, punastuminen, sydämenpysähdys, laryngospasmi, kasvojen turvotus, pahoinvointi. Anafylaktisen reaktion yhteydessä saattaa esiintyä myös hypereosinofiliaa.

Jos potilaalla odotusten vastaisesti ilmenee anafylaksiaoireita, on tehtävä välittömästi seuraavat toimenpiteet:

- keskeytä Verdye-valmisteen antaminen ja jätä katetri tai kanyyli suoneen
- pidä ilmatiet auki
- injisoi 100–300 mg hydrokortisonia tai vastaavaa valmistetta nopeana injektiona laskimoon
- korvaa veritilavuus isotonisella elektrolyyttiliuoksella
- anna happea, seuraa verenkiertoa
- anna antihistamiineja hitaasti laskimoon.

Seuraavat lisätoimenpiteet ovat tarpeen anafylaktisen sokin kohdalla:

- laita potilas makuuasentoon jalat koholla
- korvaa veritilavuus nopeasti esim. isotonisella elektrolyyttiliuoksella (paineinfuusio), plasmatilavuuden lisääjillä
- anna heti laskimoon 0,1–0,5 mg adrenaliinia liuotettuna 10 ml:aan 0,9 % natriumkloridiliuosta (toista tarvittaessa 10 minuutin kuluttua).

Ihon urtikariareaktioita esiintyy hyvin harvoin (< 1/10 000).

Indosyaniinivihreän antoon liittyen on ilmoitettu kaksi anafylaktisen reaktion aiheuttamaa kuolemantapausta sydänkatetrin käytön yhteydessä. Toisessa tapauksessa potilaalla oli aikaisemmin ollut penisilliini- ja rikkiallergia. Anafylaksian aiheuttamia kuolemia esiintyi alle 1/330 000 (arvio), yksittäiset ilmoitukset mukaan lukien.

Luettelo haittavaikutuksista taulukkomuodossa

Järjestelmän elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Anafylaktoidinen reaktio, Anafylaktinen reaktio
Sydän	Hyvin harvinainen	Sepelvaltimoiden valtimospasmi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin harvinainen	Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin harvinainen	Nokkosihottuma

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

Tähän mennessä ei ole ilmoitettu Verdye-valmisteeseen liittyviä yliannostustapauksia tai vastaavia laboratoriolöydöksiä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset aineet, Muut diagnostiset aineet  
ATC-koodi: V04CX01

Verdye-valmisteen vaikuttava aine on indosyaniinivihreä.

Molekyylikaava on  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ . Molekyyli massa on 774,96 daltonia.

Indosyaniinivihreällä on tarkkarajainen lähi-infrapun absorptiospektri huippu, 800 nm, veri-plasmassa ja veressä. Tällä aallonpituudella hapettuneen hemoglobiinin optinen tiheys veressä vastaa suunnilleen pelkistyneen hemoglobiinin vastaavaa arvoa. Tästä syystä samanaikainen valon absorptio mahdollistaa indosyaniinivihreän pitoisuuden mittaamisen veressä, plasmassa ja seerumissa optisessa tiheydessä 800 nm happisaturaation tasosta riippumatta.

Indosyaniinivihreä mahdollistaa värinlaimennuskäyrien seuraamisen sekä diagnostiikan että tutkimuksen tarpeisiin.

Indosyaniinivihreällä ei ole farmakologisia vaikutuksia laskimoon annettuna.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Jakautuminen

Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen indosyaniinivihreää ei esiinny merkittävässä määrin maksanulkoisessa tai enterohepaattisessa kierrossa; samanaikaisissa valtimo- ja laskimoverimäärityksissä havaittiin, ettei väriaine kulkeutunut munuaisiin, perifeerisiin kudoksiin tai keuhkoihin. Terveillä vapaaehtoisilla indosyaniinivihreää ei voitu havaita virtsasta eikä selkäydinnesteestä. Indosyaniinivihreä ei läpäise veri-istukkaestettä. Jakautumistilavuus vastaa veritilavuutta. Suun tai peräsuolen kautta tapahtuvan annon jälkeen indosyaniinivihreä ei imeydy suolesta.

#### Sitoutuminen proteiineihin

Laskimoon tapahtuvan annon jälkeen indosyaniinivihreä sitoutuu nopeasti plasman proteiineihin, joista tärkein on beeta-apolipoproteiini B (95 %).

#### Biotransformaatio

Indosyaniinivihreä ei metaboloidu.

#### Eliminaatio

Poistuminen plasmasta tapahtuu kahdessa vaiheessa, alkuvaiheen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 3–4 min ja toisen vaiheen, annoksesta riippuvainen  $t_{1/2}$  on noin 60-80 min.

Indosyaniinivihreä poistuu plasmasta lähes yksinomaan maksan parenkyymisolujen toimesta soluunoton maksiminopeudella ( $T_m$  noin 0,1 mg/minuutti/kg) ja se erittyy metaboloitumattomana ja konjugoitumattomana yksinomaan sappeen. Sappen maksimipitoisuus saavutetaan noin 0,5–2 tunnin kuluttua injektoidusta määrästä riippuen.

---

Sappitietukoksen jälkeen väriainetta esiintyy maksan imunesteessä, sapesta riippumatta, mikä viittaa siihen, että sapen limakalvot ovat riittävän ehjät estämään väriaineen diffuusiota, mutta mahdollistavat samalla bilirubiinin diffuusion.

Indosyaniinivihreä ei reabsorboitu suolessa eikä sillä ole enterohepaattista kiertoa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Akuutti toksisuus: Laskimoon annetun kerta-annoksen LD<sub>50</sub> oli 87 mg/kg rotilla, 60 mg/kg hiirillä ja 50–80 mg/kg kaneilla. Veteen liuotettuna ja intraperitoneaalisesti injektoiduna LD<sub>50</sub> oli hiirillä 650 mg/kg kehon painoa. Makroskooppisia tai histopatologisia muutoksia ei havaittu.

Genotoksisuus: Indosyaniinivihreällä ei havaittu mutageenisuutta suoritetuissa kokeissa (Ames-testi, geenimutaatiotestit – tymidiinikinaasin lokus/TK<sup>+/-</sup> - hiiren lymfooma-L5178Y-soluissa, kromosomipoikkeavuustesti kiinanhamsterin V79-soluissa).

Lisääntymistä, teratogeenisuutta tai karsinogeenisuutta koskevia eläintutkimuksia ei ole saatavilla, mutta vuosikymmenien aikana ihmisellä saaduissa käyttökokemuksissa niihin liittyviä tapauksia ei ole esiintynyt.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa liuottaa suolapitoisiin liuoksiin (keittosuolaliuos, ringerin liuos tms.), sillä ne voivat aiheuttaa väriaineen saostumista. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä heti ja suojattava valolta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Säiliö: kullanuskeasta lasista valmistettu injektiopullo (tyyppi I)

Korkki: kumitulppa (bromobutyli, harmaa), jossa on sinisellä polypropeenilla päällystetty alumiinikorkki

Pakkauskokoja:

5 injektiopulloa, joista kukin sisältää 25 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

5 injektiopulloa, joista kukin sisältää 50 mg injektiokuiva-ainetta, liuosta varten

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

---

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuntoon vasta välittömästi ennen käyttöä. Tämä lääkevalmiste saatetaan käyttökuntoon lisäämällä 5 ml injektionesteisiin tarkoitettua vettä injektiopulloon, joka sisältää 25 mg vaikuttavaa ainetta, tai 10 ml injektionesteisiin tarkoitettua vettä injektiopulloon, joka sisältää 50 mg vaikuttavaa ainetta. Käyttökuntoon saatetut liuokset ovat tummanvihreitä injektionesteitä, joiden pitoisuus on 5 mg/ml (0,5 % w/v).

Tarkasta käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti. Jos käyttökuntoon saatettu liuos on sameaa, sitä ei saa käyttää ja se on hävitettävä.

Käytä ainoastaan kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Diagnostic Green Ltd.  
Athlone Business & Technology Park,  
Garrycastle, Athlone,  
Westmeath,  
Irlanti  
N37 F786

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

40476

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.10.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.03.2023



---

## 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).

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg indocyaningrön (ska rekonstitueras med 10 ml vatten för injektionsvätskor).

Efter beredning innehåller 1 ml injektionsvätska 5 mg indocyaningrön.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### 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 bolusinjektion

**Leverfunktionsdiagnostik:** 0,25-0,5 mg/kg kroppsvikt som bolusinjektion

---

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

Total daglig dos:

**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.

*Pediatrik population*

Enkeldoserna 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 indocyaningrönt vara nedsatt.

Administreringssätt

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

Diagnostisk undersökning med Verdye ska utföras under övervakning av läkare.

Verdye är avsett för intravenös injektion via injektionskanyl, central eller perifer kateter eller hjärtkateter.

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

**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.

**Mätning av hjärt-, cirkulations- och cerebralt blodflöde samt leverfunktion**

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.

## **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, ska Verdye inte användas till prematura spädbarn eller nyfödda då utbytestransfusion är indicerat på grund av hyperbilirubinemi,
- om injektion av Verdye 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 Verdye får det bara ges under övervakning av läkare.
- På grund av en ökad frekvens av biverkningar hos patienter med svår njurinsufficiens får Verdye bara ges efter noggrann nytta/risk bedömning.
- Heparinberedningar som innehåller natriumbisulfid 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 Verdye kan interferera med tyreoidtest 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 Verdye.

## **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 natriumbisulfid (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 iakttas när indocyaningrön ges till ammande kvinnor.

##### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av indocyaningrönt 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.

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, ansiktsödem 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 Verdye 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).

Två dödsfall till följd av anafylaktiska reaktioner efter administration av indocyaningrön under hjärkateterisering, har rapporterats. Ett av dessa inträffade hos en patient med tidigare känd allergi mot penicillin och sulfapreparat. Dödsfall på grund av anafylaxi uppskattats ha inträffat i färre än 1/330 000 fall inklusive enstaka rapporter.

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

#### 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](http://www.fimea.fi)

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

## 4.9 Överdoser

Hittills har inget fall av överdosering av läkemedlet eller laboratoriefynd till följd av överdosering av Verdye 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 blodplasma eller blod 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 och serum 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 när den administreras intravenöst.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Distribution

Efter intravenös 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 %).

#### Metabolism

Indocyaningrön metaboliseras ej.

#### Elimination

Plasmaclearance är 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.

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.

Gentoxicitet: 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.

## **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 blått plastlock av polypropen

#### Förpackningsstorlekar:

5 injektionsflaskor à 25 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

5 injektionsflaskor à 50 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **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, respektive 10 ml vatten för injektionsvätskor till en injektionsflaska innehållande 50 mg aktiv substans. Detta ger i båda fallen 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 Ltd.  
Athlone Business & Technology Park,  
Garrycastle, Athlone,  
Westmeath,  
Irland  
N37 F786

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40476

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 31.10.2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.03.2023