

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Infracyanine 25 mg/10 ml, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 25 mg Indocyanine Groen

1 ml gereconstitueerde oplossing voor injectie bevat 2,5 mg Indocyanine Groen

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Groenbruin gelyofiliseerd poeder.

Kleurloze of lichtgele heldere oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Diagnostische indicaties

Diagnostiek van hart, circulatie en microcirculatie:

- meting van het hartminuutvolume en slagvolume
- meting van circulerende bloedvolumes
- meting van de cerebrale perfusie

Diagnostiek van de leverfunctie:

- meting van de bloeddorstrooming in de lever
- meting van de excretiefunctie van de lever

Infrarood oculaire angiografie

- Infrarood oculaire angiografie van de chorioides, in het bijzonder bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD), degeneratieve myopie en andere oorzaken van choroidale neovascularisatie zoals idiopathische centrale chorioretinopathie, macula oedeem, ontstekingsziekten van de chorioides, familiale en erfelijke degeneratie van de chorioides en choriode tumours.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Infracyanine 25 mg/10 ml, wordt toegediend via intraveneuze injectie.

Bij volwassenen mag de totale geïnjecteerde dosis niet meer zijn dan 0,5 mg/kg.

Infrarood oculaire angiografie van de chorioides

De dosis die wordt toegediend hangt af van het materiaal dat wordt gebruikt: lichtexcitatie, filters en detectiesysteem. De dosis wordt berekend op basis van het gewicht van de patiënt, 0,25 tot 0,50 mg/kg, met een gemiddelde van 0,35 mg/kg.

De toegediende dosis is als volgt:

- Voor hoge resolutie angiografie met detectie via infraroodcamera: 25 mg (10 ml) indocyanine groen voor een patiënt van 70 kg.
- Scanning laser oftalmoscopie: 12,5 mg (5 ml) indocyanine groen voor een patiënt van 70 kg.

Bepaling van de bloeddorstrooming van de lever

- Continue infusie van 0,25 mg/min/m²
- Bepaling van de excretiefunctie van de lever: 0,5 mg/kg lichaamsgezicht in een enkele injectie.
- De plasma concentratie van de kleurstof wordt op regelmatige basis direct in het bloed gemeten door gebruik te maken van optische densiteit of herhaalde bloedmonsters binnen 20 minuten na de éénmalige injectie.

Meting van het hartminuutvolume

De dosis is leeftijdsafhankelijk:

- Volwassenen: 5 mg (2 ml van een 2,5 mg/ml oplossing) tot 20 mg (8 ml van een 2,5 mg/ml oplossing)
- Kinderen: 2,5 mg (1 ml van een 2,5 mg/ml oplossing)
- Zuigelingen 0,2 mg/kg lichaamsgewicht

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

Infrarood oculaire angiografie van de chorioides

Via bolusinjectie (gedurende 5 seconden) wordt 4 ml toegediend, dit om de eerste fase van de angiografie te meten (0 tot 6 minuten). Na 6 minuten wordt de rest van de oplossing traag toegediend. Een heel klein volume van de oplossing (0,1 ml of minder) wordt toegediend op het einde van de angiografie (20^{ste} minuut), dit om eventuele laesies beter te kunnen lokaliseren. De klaring en retentie kunnen zo bepaald worden.

Meting van het hartminuutvolume

Twee methoden worden gebruikt:

- De referentiemethode met 5 arteriële monsters voor volwassenen en 3 arteriële monsters voor kinderen.
- De niet-invasieve methoden met een pulse spectrofotometer met transcutane sensoren.

Speciale populaties

Er zijn geen gegevens bekend rond het gebruik bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige allergische reacties (anafylactische shock of angio-oedeem) werden zeer zelden gerapporteerd na toediening van indocyanine groen al of niet in combinatie met fluoresceïne. Tijdens en na de toediening van indocyanine groen moet de patiënt goed geobserveerd worden, materiaal voor reanimatie dient steeds beschikbaar te zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Betreffende onverenigbaarheden met oplosmiddelen voor verdunning zie rubriek 6.6.

Het gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen en injectievloeistoffen kan de absorptie veranderen. Heparine preparaten die natriumbisulfiet bevatten verminderen de absorptie van indocyanine groen in plasma en bloed; deze dienen niet gebruikt te worden als anticoagulans tijdens de afname van bloedmonsters (zie rubriek 4.4).

- Geneesmiddelen die de absorptie kunnen verminderen:
anticonvulsiva bisulfiet verbindingen

haloperidol

heroïne

pethidine

metamizol

methadon morfine

nitrofurantoïne

opium

alkaloïden

fenobarbital

fenylbutazon.

- Geneesmiddelen die de absorptie kunnen verhogen:

cyclopropan

probenicid

rifamycine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van indocyanine groen bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen gegevens over reproductie toxiciteit in dieren. Er worden geen effecten verwacht tijdens de zwangerschap, gezien het feit dat er geen placentale overdracht is van indocyanine groen en de foetus niet wordt blootgesteld.

Borstvoeding

Het is niet bekend of indocyanine groen in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Infracyanine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

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

Indocyanine groen heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Het kan een tijdelijke verstoring van het zicht veroorzaken.

4.8 Bijwerkingen

Ernstige allergische reacties (anafylactische shock of angio-oedeem) werden zeer zelden gerapporteerd na toediening van indocyanine groen alleen of in combinatie met fluoresceïne .

Alle bijwerkingen staan gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en zeer zelden ($> 1/10.000$).

Systeem/orgaanklassen	Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)	Zeer zelden ($< 1/10000$)
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylactische shock
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid	
Bloedvataandoeningen		Opvliegers	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, Braken		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Urticaria Pruritus Transpireren Tijdelijke verkleuring van de huid*	angio-oedeem

*Een tijdelijke verkleuring van de huid werd vastgesteld bij accidentele paraveneuze injectie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Tot op heden werden er geen gevallen van overdosering of laboratoriumbevindingen betreffende overdosering van Infracyanine gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere diagnostische agentia,
ATC-code: V04CX.

Het actief bestanddeel in Infracyanine is 2-{7-[1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)- benz[e]indolin-2-ylidene]-1,3,5-heptatrienyl}-1,1-dimethyl-3-(sulfobutyl)-1H-benz[e]- indolium hydroxide, kernzout, natrium zout).

De moleculaire formule is C₄₃H₄₇N₂NaO₆S₂. Het moleculair gewicht bedraagt 774.96 dalton.

Indocyanine groen heeft een scherp gedefinieerde spectrale piekabsorptie van nabij infrarood licht bij 800 nm in bloedplasma of bloed. Dit is dezelfde golflengte waarbij de optische dichtheid van geoxideerde hemoglobine in bloed ongeveer gelijk is aan die van gereduceerde hemoglobine. Daardoor maakt deze samenvallende lichtabsorptie het mogelijk om indocyanine groen concentraties te meten in bloed, plasma en serum in termen van zijn optische dichtheid bij 800 nm, onafhankelijk van de schommelingen op het niveau van de zuurstofverzadiging.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Indocyanine groen blijft in het intravasculaire compartiment, dit maakt de bepaling van lever en hart bloedstromen mogelijk. De afwezigheid van lekkage van indocyanine groen ter hoogte van de capillairen van de chorioïdes laat de visualisatie toe via infrarood oculaire angiografie.

Dit chromogeen wordt vervolgens opgevangen door de levercellen en wordt totaal uitgescheiden in de gal zonder entero-hepatische cyclus.

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt indocyanine groen gebonden aan het plasma eiwit (95%). De halfwaardetijd van indocyanine groen in gezonde patiënten bedraagt $3,4 \pm 0,7$ minuten.

Eliminatie

Eliminatie is gereduceerd in geval van afgenomen aantal hepatocyten. De kleurstof komt voor in de lymfatische circulatie van de lever in geval van galobstructie. Vergelijkbare studies van de kleurstof toonden aan dat opname in nieren, longen en cerebrospinaal vocht minimaal is.

Foetale bloedmonsters toonden aan dat indocyanine groen de placenta barrière niet passeert.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit studies (chromosoom aberraties in humane lymfocyten, micronucleus test) en mutageniteit studies (Ames test, TK locus in muis lymfoom cellen) toonden respectievelijk geen mutageniteit of genotoxiciteit aan.

Er zijn geen studies over reproductie, teratogeniteit of carcinogene eigenschappen in dieren beschikbaar.

Indocyanine heeft een goede hemocompatibiliteit, vertoont geen sensitisatie en heeft een goede lokale tolerantie bij konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplosmiddel: glucose en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Infracyanine 25mg/10 ml is onverenigbaar met oplossingen die natriumchloride bevatten, dit kan aanleiding geven tot flocculatie.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het geneesmiddel dient onmiddellijk te worden gebruikt na reconstitutie. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartermijn en bewaarcondities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De injectieflacon en de ampul in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

25 mg poeder in een glazen injectieflacon (type II glas) van 30 ml met een stopper (bromobutyl) en 10 ml oplosmiddel in een ampul (type I glas). Doos van 1.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Indocyanine groen moet opgelost worden in 10 ml bijgeleverd oplosmiddel (5% glucose oplossing) zodat een concentratie van 2,5 mg/1 ml wordt bereikt.

Het gereconstitueerde product is een heldere donhergroene oplossing.

Het gereconstitueerde product heeft een concentratie van 2,5 mg en dient vrij te zijn van partikels voor toediening. Indien de gereconstitueerde oplossing partikels bevat dient deze te worden vernietigd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10 E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 121046

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/JJJ}>