

---

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**VERDYE 25 mg / 50 mg, poeder voor oplossing voor injectie**

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 25 mg indocyanine groen (wordt gereconstitueerd met 5 ml water voor injectie).

Iedere injectieflacon bevat 50 mg indocyanine groen (wordt gereconstitueerd met 10 ml water voor injectie).

1 ml gereconstitueerde oplossing voor injectie bevat 5 mg indocyanine groen.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.  
Donkergroen poeder.

### 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 bloeddoorstroming in de lever
- meting van de excretiefunctie van de lever

##### **Oogangiografie:**

- meting van de perfusie van de choroidea

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De enkelvoudige dosis per meting bij volwassenen, bejaarden, adolescenten, kinderen:

**Diagnostiek van hart, circulatie, microcirculatie en weefselperfusie evenals de cerebrale doorbloeding:** 0.1 tot 0.3 mg/kg lichaamsgewicht als bolusinjectie

---

**Leverfunctie diagnostiek:** 0.25 tot 0.5 mg/kg lichaamsgewicht als bolusinjectie

**Oogangiografie:** 0.1 tot 0.3 mg/kg lichaamsgewicht als bolusinjectie

Totale dagelijkse dosis:

**Volwassenen, bejaarden en adolescenten van 11 – 18 jaar:**

De totale dagelijkse dosis van VERDYE moet onder de 5 mg/kg lichaamsgewicht blijven.

**Kinderen van 2 – 11 jaar:**

De totale dagelijkse dosis moet onder de 2.5 mg/kg lichaamsgewicht blijven.

**Kinderen van 0 – 2 jaar:**

De totale dagelijkse dosis moet onder de 1.25 mg/kg lichaamsgewicht blijven.

*Pediatrische patiënten*

Enkelvoudige doses die bij kinderen moeten worden gebruikt, zijn dezelfde als die voor volwassenen, maar de totale dagelijkse dosis moet lager zijn dan 2,5 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen van 2-11 jaar en lager dan 1,25 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen van 0-2 jaar.

*Patiënten met een nierinsufficiëntie*

VERDYE is niet formeel onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Voor deze patiëntenpopulatie is geen specifiek doseringsadvies beschikbaar. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moeten zorgvuldig worden gemonitord voor bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

*Patiënten met een leverinsufficiëntie*

VERDYE is niet formeel onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Voor deze patiëntenpopulatie is geen specifiek doseringsadvies beschikbaar. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (bijv. alcoholische of biliaire cirrose) kan de plasmaklaring van indocyaninegroen verminderd zijn.

Wijze van toediening

Voor de toediening moet het poeder worden gereconstitueerd met water voor injectie. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6. De gereconstitueerde oplossing moet helder zijn en vrij van deeltjes.

Diagnostische onderzoeken met VERDYE moeten worden uitgevoerd onder de supervisie van een arts.

VERDYE is bedoeld voor intraveneuze injectie via een injectienaald, een centrale, perifere of hartkatheter.

De toediening en de plaats van VERDYE zijn van doorslaggevend belang voor de kwaliteit van de metingen. In principe, om de optimale kwaliteit first pass indicator verdunningscurven te verkrijgen, dient de injectie zo dicht mogelijk bij het vaatbed, orgaan of te onderzoeken weefsel plaats te vinden.

Bij perifere injectie moet venapunctie worden uitgevoerd na het aanbrengen van een tourniquet. Nadat de tourniquet is losgemaakt, moet VERDYE onmiddellijk worden geïnjecteerd en moet de arm worden opgetild. Dit garandeert een vlotte verplaatsing van de kleurstof van de plaats van injectie en perifere injectie is dan praktisch gelijkwaardig aan centrale veneuze injectie.

### **Methodes van meting**

Het absorptie- en emissie maximum van indocyanine groen zijn beide in het nabij-infrarood spectrum gelegen, het absorptiemaximum bij 800 nm en het emissiemaximum voor fluorescentiemeting bij 830 nm.

In *in-vitro*-tests blijft indocyanine groen verschillende dagen stabiel in humaan serum. Opgelost in water vertoont indocyanine groen slechts gedurende een paar uur geen waarneembare afbraak.

### **Meting van hart, circulatie, en cerebrale doorbloeding en leverfunctie**

De oppervlaktes onder de first pass curve, de passage tijd, de halfwaardetijd, de plasma-eliminatiesnelheid en de retentietijd van VERDYE kan worden bepaald:

- a. niet-invasief door intermitterende kleurstof densitometrie of nabij-infrarood spectroscopie.
- b. invasief door vezeloptische sondes/katheters in geschikte venen.
- c. conventioneel door bepaling van de concentratie door ofwel continue onttrekking van bloed behandeld met heparine door een cuvette densitometer of door het nemen van bloedmonsters en het meten van de plasmaconcentratie met behulp van een fotometer.

### **Evaluatie van de fundus perfusie in de oogangiografie**

De perfusie van de oogfundus kan door oftamologische fluorescentieangiografie worden bepaald en gemeten.

### **Meting van de weefselperfusie**

Weefselperfusie van de superficiële weefsel lagen kan zichtbaar worden gemaakt en worden gemeten door nabij-infrarood fluorescentie video angiografie.

### **4.3 Contra-indicaties**

VERDYE is contra-geïndiceerd wegens veiligheidsredenen:

- bij patiënten met een overgevoeligheid voor indocyanine groen of voor natriumjodide tenzij speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen,
- bij patiënten met een overgevoeligheid voor jodium,
- bij patiënten met hyperthyroïdie, patiënten met autonoom thyroïdaal adenoma.
- aangezien *in-vitro* experimenten hebben aangetoond dat indocyanine groen bilirubine verdringt van zijn eiwitbinding, mag VERDYE niet worden gebruikt bij vroeg geboren of pasgeboren kinderen waarbij een wisseltransfusie is geïndiceerd omwille van hyperbilirubinemie,
- indien in het verleden injectie van VERDYE slecht werd verdragen, mag het niet opnieuw worden gebruikt, daar ernstige anafylactische reacties zouden kunnen optreden.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

- Daar ernstige anafylactische reacties zouden kunnen voorkomen na toepassing van VERDYE, mag het enkel worden toegediend onder supervisie van een arts.
- Als gevolg van een verhoogde toename van bijwerkingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, mag VERDYE enkel worden toegediend na zorgvuldig afwegen van de voor- en nadelen.
- Heparine preparaten die natriumbisulfiet bevatten verminderen de absorptiepiek van indocyanine groen in bloedplasma en bloed, en mogen daardoor niet worden gebruikt als anticoagulans bij het verzamelen van monsters voor analyse.
- Indocyanine groen is stabiel in plasma en bloed zodat monsters die verkregen zijn via discontinue monstertechnieken uren later kunnen worden gelezen. De

behandeling van de kleurstofoplossing moet steeds in steriele omstandigheden plaatsvinden.

- De jodiuminhoud van VERDYE kan interfereren met schildkliertesten die werden uitgevoerd kort voor of kort na toediening van de kleurstof. Daardoor mogen onderzoeken met radioactieve jodiumopname niet worden uitgevoerd tot minstens een week na toediening van VERDYE.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Betreffende onverenigbaarheden met oplosmiddelen voor verdunning zie rubriek 6.6.

De klaring van indocyanine groen kan worden beïnvloed door geneesmiddelen die interfereren met de leverfunctie.

Probenicid en sommige van zijn metabolieten kunnen in de gal worden afgescheiden, en kunnen op die manier de galafscheiding van indocyanine groen onderdrukken wat kan leiden tot een verzwakte indocyanine groen leverfunctie test.

Het gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen en injectievloeistoffen kan de absorptie veranderen. De absorptie wordt verminderd door injectievloeistoffen die natriumbisulfit bevatten (in het bijzonder in combinatie met heparine). De volgende lijst geeft een overzicht van interacties met andere geneesmiddelen:

- Geneesmiddelen die de absorptie kunnen verminderen:
  - anticonvulsiva
  - bisulfit verbindingen
  - haloperidol
  - heroïne
  - pethidine
  - metamizol
  - methadon
  - morfine
  - nitrofurantoïne
  - opium alkaloiden
  - fenobarbital
  - fenylobutazon
- Geneesmiddelen die de absorptie kunnen verhogen:
  - cyclopropaan
  - probenicid
  - rifamycine

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Gegevens afkomstig uit een onderzoek bij een beperkt aantal (242) zwangerschappen laten geen nadelige effecten zien van indocyanine groen op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeboren kind. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Er zijn geen studies betreffende reproductie, teratogeniteit of carcinogene eigenschappen uitgevoerd bij dieren. Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik in zwangere vrouwen. Herhaalde toepassingen op één dag moeten worden vermeden.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat vele geneesmiddelen in moedermelk worden uitgescheiden, moet men voorzichtig zijn wanneer indocyanine groen wordt toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van indocyaninegroen op de vruchtbaarheid.

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

Er werden geen studies uitgevoerd naar de effecten op het vermogen om te rijden of om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De evaluatie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende definities voor frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Anafylactische of urticariële reacties werden gerapporteerd bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie ten opzichte van jodiden.

Ook werden in zeer zeldzame gevallen spasmen van de kransslagader beschreven.

Het is bekend dat injectie van indocyanine groen preparaten in zeer zeldzame gevallen misselijkheid en anafylactoïde of anafylactische reacties ( $< 1/10.000$ ) kan veroorzaken. Bij patiënten met terminale renale insufficiëntie lijkt de mogelijkheid dat een anafylactische reactie optreedt, verhoogd. Symptomen die moeten worden vermeld zijn: onrust, gevoel van warmte, pruritus, urticaria, versnelling van de hartfrequentie, daling van de bloeddruk en kortademigheid, bronchospasmen, blozen, hartstilstand, laryngospasmen, gezichtsoedeem, nausea. Samen met de anafylactoïde reactie kan hypereosinofilie voorkomen.

Als, in tegenstelling met de verwachtingen, de symptomen van anafylaxie voorkomen, moeten de volgende maatregelen onmiddellijk worden getroffen:

- stop de verdere toediening van VERDYE
- laat de injectiekatheter of -canule in de ader
- houd de luchtwegen vrij
- injecteer 100–300 mg hydrocortisone of een gelijkwaardig preparaat door middel van vlugge intraveneuze injectie
- volumesubstitutie met een isotone elektrolytoplossing
- geef zuurstof, controleer de circulatie
- trage intraveneuze toediening van antihistamine

De volgende bijkomende maatregelen zijn aangewezen in geval van anafylactische shock:

- plaats de patiënt in een achterover liggende houding met de benen omhoog
- vlugge volumesubstitutie met b.v. isotone elektrolytoplossing (drukinfuus), plasma-expanders

- onmiddellijke intraveneuze toediening van 0.1–0.5 mg adrenaline (epinephrine) verdund tot 10 ml met 0.9 % fysiologische zoutoplossing (na 10 minuten herhalen indien noodzakelijk)

Huidreacties met urticaria kwamen zeer zelden voor (<1/10 000).

Twee anafylactische sterfgevallen werden gerapporteerd na indocyanine groen toediening tijdens hartkatheterisatie. Een van de sterfgevallen was een patiënt met een voorgeschiedenis van penicilline en sulfa allergie. Doden als gevolg van anafylaxie kwamen voor in minder dan 1/330 000 (schatting) met inbegrip van afzonderlijke rapporten.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immune system disorders	Zeer zelden	Anafylactoïde reactie, anafylactische reactie
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Kransslagaderspasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer zelden	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	Urticaria

#### 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

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

### **5. PHARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostische middelen, Andere diagnostische geneesmiddelen

ATC code: V04CX01

Het actief bestanddeel in VERDYE is indocyanine groen.

De moleculaire formule is  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ . 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 de zelfde 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.

Indocyanine groen maakt het vastleggen van de indicator verdunningscurven mogelijk voor zowel diagnostische als voor onderzoeksdoeleinden.  
Indocyanine groen vertoont geen farmacologische effecten bij intraveneuze toediening.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Distributie

Na intraveneuze injectie ondergaat indocyanine groen geen significante extrahepatische of enterohepatische circulatie; simultane arteriële en veneuze bloedbepalingen hebben aangetoond dat nier, perifere en long opname van de kleurstof verwaarloosbaar is. Bij gezonde vrijwilligers kan indocyanine groen niet worden aangetoond in zowel urine als in cerebrospinale vloeistof. Indocyanine groen passeert de placenta barrière niet. Het distributievolume komt overeen met het bloedvolume. Na orale of rectale toediening wordt indocyanine groen niet geabsorbeerd door het darmkanaal.

### Eiwitbinding

Na intraveneuze injectie, wordt indocyanine groen snel gebonden aan het plasma-eiwit, waarvan het bèta apolipoproteïne B de belangrijkste drager is (95 %).

### Biotransformatie

Indocyanine groen wordt niet gemetaboliseerd.

### Eliminatie

De eliminatie uit het plasma is tweefasig, met een initiële eliminatie halfwaardetijd  $t_{1/2}$  van 3-4 min en een secundaire fase met een doseringsafhankelijke  $t_{1/2}$  van ongeveer 60-80 min.

Indocyanine groen wordt bijna uitsluitend door de parenchymatische cellen van de lever uit het plasma opgenomen met een maximum opnamesnelheid (transport maximum:  $T_m$ ) van ongeveer 0,1 mg/minuut/kg en wordt in niet-gemetaboliseerd en niet-geconjugeerde vorm volledig in de gal uitgescheiden. De maximale concentratie in de gal wordt bereikt na ongeveer ½ tot 2 uur afhankelijk van de geïnjecteerde hoeveelheid.

Na obstructie in de gal, verschijnt de kleurstof in de leverlymfen, onafhankelijk van de gal, wat doet veronderstellen dat de galmucosa voldoende intact is om diffusie van de kleurstof te verhinderen, maar wel diffusie van de bilirubine toelaat.

Daar indocyanine groen niet opnieuw wordt geabsorbeerd in de darm is er geen enterohepatische circulatie.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit: de  $LD_{50}$  na éénmalige i.v. dosering was 87 mg/kg bij ratten, 60 mg/kg bij muizen, en tussen 50 mg/kg en 80 mg/kg bij konijnen. Na oplossing in water voor injectie en toediening door intraperitoneale injectie bij muizen was de  $LD_{50}$  650 mg/kg lichaamsgewicht. Geen macroscopische of histopathologische veranderingen werden waargenomen.

Genetische toxiciteit: indocyanine groen was niet mutageen in de uitgevoerde testen (Ames test, gen mutatie test - thymidine kinase locus/TK<sup>+/-</sup> - in muis lymfoom L5178Y cellen, chromosoom aberratie test bij Chinese hamster V79 cellen).

Er zijn geen studies over reproductie, teratogeniteit, of carcinogene eigenschappen in dieren beschikbaar. Maar decennia van ervaring bij mensen hebben geen incidentie van deze eigenschappen geopenbaard.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden verdund met oplossingen die zouten bevatten (fysiologische zoutoplossing, Ringer-oplossing, enz) daar dit kan leiden tot neerslag van de kleurstof. Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

Na reconstitutie, moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt, beschermd tegen invloed van licht.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 30 °C. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen invloed van licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Container: amberkleurige glazen injectieflacon (type I)

Sluiting: rubberstop (broombutyl, grijs) vastgemaakt door een aluminium kapje bedekt door een blauw polypropyleen beschermkapje

#### Verpakkingsgrootten:

5 injectieflacons, elk met een inhoud van 25 mg poeder voor oplossing voor injectie.

5 injectieflacons, elk met een inhoud van 50 mg poeder voor oplossing voor injectie.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit geneesmiddel moet onmiddellijk voor gebruik worden gereconstitueerd.

Dit geneesmiddel wordt gereconstitueerd door toevoeging van respectievelijk 5 ml water voor injectie bij de injectieflacon die 25 mg van het actief bestanddeel bevat of 10 ml water voor injectie bij de injectieflacon die 50 mg van het actieve bestanddeel bevat. In



beide gevallen wordt een donkergroene oplossing voor injectie verkregen met een concentratie van 5 mg/ml (0.5 % w/v).

Inspecteer visueel de gereconstitueerde oplossing. Indien er een onverenigbaarheid wordt geconstateerd in de vorm van een troebele oplossing moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden weggegooid.  
Gebruik enkel heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes.

Dit geneesmiddel is alleen geschikt voor éénmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Diagnostic Green Limited  
IDA Business & Technology Park  
Garrycastle, Athlone, Co. Westmeath  
N37 F786  
Ierland

[www.diagnosticgreen.com](http://www.diagnosticgreen.com)

T: +353 90 646 5499

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 31052 (25 mg)  
RVG 31116 (50 mg)

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 Februari 2005  
Datum van laatste verlenging: 15 Oktober 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.6, 4.8 en 5.1: 15 september 2022