

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

VERDYE 25 mg
VERDYE 50 mg
Poeder voor oplossing voor injectie
Indocyanine groen

Lees goed de hele bijsluitervoor dat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluitervoor dat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluitervoor dat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluitervoor staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluitervoor

1. Wat is VERDYE en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS VERDYE EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT

Wat is VERDYE
VERDYE is een donkergroen poeder dat wordt gemengd met water voor injectie. Het actief bestanddeel in de oplossing is indocyanine groen, een donkergroene kleurstof. Deze kleurstof wordt in een ader geïnjecteerd waar het zich vermengt met het bloed. Het is dan voor de arts mogelijk om te bepalen :
- hoe ver de kleurstof zich verspreid van de plaats waar het is ingejecteerd.
- hoe veel er overblijft in de verschillende delen van uw lichaam.

Waar wordt VERDYE voor gebruikt
Dit geneesmiddel mag **enkel voor diagnostische doeleinden** worden gebruikt. VERDYE wordt gebruikt om te bepalen hoe goed de onderzochte organen werken, bijvoorbeeld

- a) hoe goed het bloed stroomt door een deel van uw lichaam, bijvoorbeeld door
 - het hart,
 - de hersenen,
 - de lever,
 - een vlies in het inwendige oog, de choroidea.
- b) hoeveel bloed er in bepaalde delen van uw lichaam aanwezig is;
- c) hoe goed uw lever werkt.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Gebruik VERDYE niet

- Als u overgevoelig (allergisch) bent voor de werkzame stof indocyanine groen, natriumjodide of jodium.
- Als u lijdt aan een verhoogde werking van de schildklier of aan goedaardige tumoren aan de schildklier.
- Als in het verleden injecties met VERDYE slecht werden verdragen. Special patient groups

Bijzondere patiëntgroepen:
Te vroeggeboren en pasgeboren kinderen

- VERDYE mag **niet** worden toegediend aan te vroeg geboren of pasgeboren kinderen die lijden aan hyperbilirubinemie (een toestand waarbij in het bloed een abnormaal grote hoeveelheid van een stof, bilirubine aanwezig is)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Wees extra voorzichtig met VERDYE:
Als u aan nierinsufficiëntie (verminderde werking van uw nieren) lijdt, raadpleeg dan uw arts om te weten of dit geneesmiddel geschikt is voor u. Wanneer u een onderzoek met radioactieve jodiumopname (onderzoek van de schildklier) moet ondergaan. Dit mag niet worden uitgevoerd tot minstens een week na toediening van VERDYE, omdat de injectie van invloed zou kunnen zijn op de uitkomst van het onderzoek van de schildklier.

Gebruik u nog andere geneesmiddelen
De onderstaande informatie kan ook van toepassing zijn op geneesmiddelen die u in het verleden heeft gebruikt of die u in de toekomst zult gebruiken.
Vertel uw arts als

Bewaren beneden 30 °C.
De glazen injectieflacons moeten bewaard worden in de originele buitenverpakking ter bescherming tegen invloed van licht.
Na oplossing beschermen tegen invloed van licht en onmiddellijk gebruiken.
Gebruik slechts heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes.
Gebruik VERDYE niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de kartonnen doos en op het etiket. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Wat bevat VERDYE 5 mg/ml Injectievloeistof
De werkzame stof is indocyanine groen.
Iedere injectieflacon bevat ofwel 25 mg indocyanine groen (wordt opgelost met 5 ml water voor injectie) ofwel 50 mg indocyanine groen (wordt opgelost met 10 ml water voor injectie).

Hoe ziet VERDYE eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
VERDYE is beschikbaar in twee verpakkingsgroottes: 5 injectieflacons die respectievelijk 25 mg of 50 mg van de werkzame stof indocyanine groen bevatten.
De injectieflacon is verzegeld met een grijze rubberstop en bevestigd door een aluminium kapje bedekt met een blauw polypropyleen beschermkapje.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Diagnostic Green GmbH
Otto-Hahn-Str. 20
85609 Aschheim-Dornach
Duitsland
Tel: +49 89 1241 477 20
Fax: +49 89 1241 477 29
E-mail: info@diagnosticgreen.com

In het register ingeschreven onder RVG 31052 (VERDYE 25 mg) en RVG 31116 (VERDYE 50 mg)

- u geneesmiddelen neemt die van invloed zijn op de manier waarop uw lever werkt, want dit kan de verwijdering van indocyanine groen uit uw lichaam na de injectie beïnvloeden.
- u geneesmiddelen neemt of denkt te nemen die voorkomen in de lijst hierna volgend, omdat sommige van deze geneesmiddelen de wijze kunnen veranderen waarop indocyanine groen, het actief bestanddeel, wordt geabsorbeerd in het lichaam, en de diagnose onbetrouwbaar kunnen maken:

- anticonvulsant (anti-epileptica)	- morfine (zware pijnstiller)
- cyclopropaan (anestheticum)	- nitrofurantoin (antibioticum)
- bisulfiet verbindingen (preservatief)	- opium alkaloiden (middelen tegen diarree)
- haloperidol (antipsychoticum)	- fenobarbital (anti-epilepticum, anestheticum)
- diamorfine (narcoticum)	- fenylbutazon (pijnstiller)
- pethidine (zware pijnstiller)	- probenecid (middel bij behandeling van jicht)
- metamizol (pijnstiller)	- rifamycine (antibioticum)
- methadon (substituutbehandeling bij opiumverslaafden)	- injecties met natriumbisulfiet (preservatief)

Informeer uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, ook als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift noodzakelijk is.

Zwangerschap en borstvoeding
Indien u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of indien u borstvoeding geeft, consulteer uw arts **voordat** u VERDYE gebruikt. Uw arts zal dan beslissen of de behandeling doorgaat. Vraag uw arts of apotheker steeds om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Er zijn geen studies uitgevoerd betreffende het rijden met voertuigen of het gebruik van machines na toediening van VERDYE.
Raadpleeg uw arts voordat u overweegt onmiddellijk na toediening van een injectie te rijden of machines te bedienen.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

- Onderzoeken met VERDYE moeten worden uitgevoerd onder toezicht van een arts.
- Voor toediening mag het poeder enkel worden verdund met water voor injectie.
 - De oplossing voor injectie moet worden onderzocht voordat het wordt toegediend. Indien het troebel is, mag het **niet worden gebruikt**.
 - VERDYE wordt direct in een ader geïnjecteerd met behulp van een naald, een katheter of hartkatheter door een arts of verpleger.
 - De gekozen ader hangt af van het lichaamsdeel waarvoor het onderzoek nodig is.
 - Indien het geneesmiddel in een ader van de arm dient te worden geïnjecteerd, kan het nodig zijn eerst een stuwband aan te brengen. Dit maakt het gemakkelijker om de

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Verenigd Koninkrijk:	Verdye 5 mg/ml Injection
Oostenrijk:	VERDYE
België:	VERDYE 25 mg / VERDYE 50 mg
Italië:	VERDYE
Nederland:	VERDYE 25 mg/ VERDYE 50 mg
Portugal:	Verdye
Zweden:	Verdye

Deze bijsluitervoor is voor het laatst goedgekeurd in 01/2016.

De volgende informatie is enkel bedoeld voor professionele beoefenaars in de gezondheidszorg:

Instructies voor gebruik
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).

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

Dit geneesmiddel is alleen geschikt voor éénmalig gebruik.

- naald in de ader brengen.
- De dosering hangt af van het soort onderzoek en van uw lichaamsgewicht.
- De behandelende arts kan het nodig vinden iets dat **heparine** genoemd wordt aan de bloedmonsters, die hij van u afneemt, toe te voegen. (Dit voorkomt dat de monsters gaan klonteren).

Aanbevolen dosering (in mg/kg = milligram geneesmiddel per kg van uw lichaamsgewicht)
Enkelvoudige dosis:
Volwassenen (18-64 jaar), **bejaarden** (65 jaar en ouder), **adolescenten en kinderen** (11-18 jaar):

- Voor onderzoek van de doorbloeding van het hart, hersenen, algemene bloedsomloop en microcirculatie (bijv. de bloedcirculatie door delen van het oog: oogvlies of choroidea), is de aanbevolen dosering **0,1 – 0,3** mg/kg lichaamsgewicht.
- Voor leverfunctie onderzoek is de aanbevolen dosering **0,25 – 0,5** mg/kg lichaamsgewicht.

Totale dagelijkse dosis:
Volwassenen en bejaarden
De **totale** dagelijkse dosis moet onder de **5** mg/kg lichaamsgewicht blijven.

- Adolescenten en kinderen:**
- **11 tot 18 jaar:** de totale dagelijkse dosis moet onder de **5** mg/kg lichaamsgewicht blijven.
 - **2 tot 11 jaar:** de totale dagelijkse dosis moet onder de **2,5** mg/kg lichaamsgewicht blijven.
 - **0 tot 2 jaar:** de totale dagelijkse dosis moet onder de **1,25** mg/kg lichaamsgewicht blijven.

Na de injectie van VERDYE kan de behandelende arts meten hoeveel kleurstof er is in verhouding tot de hoeveelheid bloed. Hiervoor wordt bloed afgenomen. De bloedmonsters worden gewoonlijk genomen in een ader, een vinger of een oorlel. Uw arts kan u meer uitleg geven over de technieken die bij u worden gebruikt.

Wat moet u doen als u meer van VERDYE heeft gebruikt dan u zou mogen:
Raadpleeg uw arts als u denkt dat er teveel van dit geneesmiddel aan u werd toegediend.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddelen kan VERDYE bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VERDYE 25 mg

VERDYE 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) of 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 bloeddorstroming 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

Wijze van toediening

<p>page 1 of 8</p>	<p>page 2 of 8</p>	<p>page 3 of 8</p>	<p>page 4 of 8</p>
--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

4.8 Bijwerkingen

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 kor­taademigheid, 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 (<1/10000).

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 1/330000 (schatting) met inbegrip van afzonderlijke rapporten.

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

<p>page 5 of 8</p>	<p>page 6 of 8</p>	<p>page 7 of 8</p>	<p>page 8 of 8</p>
--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

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 onmiddellijk geïnjecteerd worden na plaatsing van de tourniquet en de arm moet omhoog gehouden worden na het losmaken van de tourniquet. Dit garandeert een vlugge verplaatsing van de kleurstof van de plaats van injectie en perifere injectie is dan praktisch gelijkwaardig aan centrale veneuze injectie.

Dosering

De enkelvoudige dosis per meting bij volwassenen, bejaarden, 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 – 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.

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:

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

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: Andere diagnostische agentia

ATC code: V04CX

Het actief bestanddeel in VERDYE 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 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 %).

Metabolisme

Indocyanine groen wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

De eliminatie uit het plasma is tweefasig, met een initiële eliminatie halfwaardetijd t1/2 van 3-4 min en een secundaire fase met een doseringsafhankelijke t1/2 van ongeveer 60-80 min. Indocyanine groen wordt bijna uitsluitend door de parenchymatische cellen van de lever uit

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,
- patiënten met een overgevoeligheid voor jodium,
- 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 schildklier testen 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.

<p>page 1 of 8</p>	<p>page 2 of 8</p>	<p>page 3 of 8</p>	<p>page 4 of 8</p>
--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

het plasma opgenomen met een maximum opnamesnelheid (transport maximum: Tm) 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 leverlymfе, 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 LD50 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 LD50 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+/- 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.

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 natriumbisulfiet 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
 - haloperidol
 - heroïne
 - pethidine
 - metamizol
 - methadon
 - morfine
 - nitrofurantoïne
 - opium alkaloiden
 - fenobarbital
 - fenylobutazon

- Geneesmiddelen die de absorptie kunnen verhogen:
 - cyclopropaan
 - probenicid
 - rifamycine.

4.6 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.

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

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

<p>page 1 of 8</p>	<p>page 2 of 8</p>	<p>page 3 of 8</p>	<p>page 4 of 8</p>
--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

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

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.

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).

Indien er een onverenigbaarheid wordt geconstateerd in de vorm van een troebele oplossing moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk worden weggegooid.

Inspecteer visueel de gereconstitueerde oplossing. Gebruik enkel heldere oplossingen zon­der zichtbare deeltjes.

Dit geneesmiddel is alleen geschikt voor éénmalig gebruik.

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

Diagnostic Green GmbH

Otto-Hahn-Str.20

85609 Aschheim-Dornach

Duitsland

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

17 februari 2005/15 Oktober 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2016

<p>page 5 of 8</p>	<p>page 6 of 8</p>	<p>page 7 of 8</p>	<p>page 8 of 8</p>
--------------------	--------------------	--------------------	--------------------