

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Verdye 5 mg/ml pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 25 mg de verde de indocianină (care se reconstituie cu 5 ml de apă pentru injecții). Fiecare flacon conține 50 mg de verde de indocianină (care se reconstituie cu 10 ml de apă pentru injecții).

1 ml de soluție reconstituită conține 5 mg de verde de indocianină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție pentru injectabilă.

Pulbere de culoare verde închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Indicații de diagnosticare

Diagnosticarea cardiacă, circulatorie și microcirculatorie:

- măsurarea debitului cardiac și a volumului cerebral
- măsurarea volumelor de sânge din sistemul circulator
- măsurarea perfuziei cerebrale

Diagnosticarea funcției hepatice:

- măsurarea fluxului sanguin hepatic
- măsurarea funcției excretoare a ficatului

Diagnosticarea angiografiei oftalmologice:

- măsurarea perfuziei coroidei

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doză unică per măsurătoare la adulți, persoane în vârstă, adolescenți, copii:

Diagnostiche cardiace, circulatorii, micro-circulatorii și de perfuzare tisulară, precum și fluxul sanguin cerebral: 0,1 până la 0,3 mg/kg de greutate corporală ca injecție bolus

Diagnosticarea funcției hepatice: 0,25 până la 0,5 mg/kg de greutate corporală ca injecție bolus

Angiografie oftalmologică: 0,1 până la 0,3 mg/kg de greutate corporală ca injecție bolus

Doză zilnică totală:

Adulți, persoane în vârstă, adolescenți 11 - 18 ani:

Doza zilnică totală de Verdye trebuie menținută sub 5 mg/kg de greutate corporală.

Copii 2 - 11 ani:

Doza zilnică totală trebuie să fie menținută sub 2,5 mg/kg de greutate corporală.

Copii 0 - 2 ani:

Doza zilnică totală trebuie să fie menținută sub 1,25 mg/kg de greutate corporală.

Copii și adolescenți

Dozele unice care trebuie utilizate la copii și adolescenți sunt aceleași cu cele pentru adulți, însă doza totală zilnică trebuie menținută sub 2,5 mg/kg greutate corporală la copiii cu vârsta de 2-11 ani și sub 1,25 mg/kg greutate corporală la copiii cu vârsta de 0-2 ani.

Pacienți cu insuficiență renală

Verdye nu a fost studiat în mod formal la pacienții cu insuficiență renală. Nu sunt disponibile recomandări specifice privind dozele pentru acest grup de pacienți. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Verdye nu a fost studiat în mod formal la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu sunt disponibile recomandări specifice privind dozele pentru acest grup de pacienți. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (de ex. ciroză alcoolică sau biliară) clearance-ul plasmatic al verdelui de indocianină poate fi redus.

Mod de administrare

Înainte de administrare, pulberea trebuie reconstituită cu apă pentru injecții. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Soluția reconstituită este transparentă și fără particule vizibile.

Procedurile de diagnosticare cu Verdye trebuie efectuate sub supravegherea unui medic.

Verdye este destinat injecției intravenoase prin intermediul unui ac de injecție, unui cateter central sau periferic sau unui cateter cardiac.

Administrarea și locul Verdye sunt de o importanță critică pentru calitatea măsurărilor. În principiu, pentru a obține curbe de diluție a indicatorului de primă trecere de calitate optimă, injecția trebuie să fie cât mai aproape posibil de patul vascular, de organ sau de țesutul de interes.

În cazul injecției periferice, venipuncția trebuie efectuată după aplicarea unui garou. După eliberarea garoului, Verdye trebuie injectat imediat și brațul trebuie ridicat. Acest lucru asigură un transport rapid al colorantului de la locul de injectare, iar injectarea periferică este atunci echivalentă practic cu injectarea venoasă centrală.

Moduri de măsurare

Maximul de absorbție și maximul de emisie de verde de indocianină se află ambele în domeniul infraroșu apropiat, maximul de absorbție la 800 nm și maximul de emisie pentru măsurarea fluorescenței la 830 nm.

În testele in-vitro, verdele de indocianină rămâne stabil în serul uman timp de mai multe zile. Dizolvat în apă, verdele de indocianină nu prezintă o descompunere detectabilă, cel puțin timp de câteva ore.

Măsurarea fluxului sanguin cardiac, circulator și cerebral și a funcției hepatice

Se pot determina ariile de sub curba de primă trecere, timpul de tranzit, timpul de înjumătățire, rata de dispariție plasmatică și rata de retenție a Verdye.

- a. în mod neinvaziv, prin densimetrie cu colorant pulsant sau prin spectroscopie în infraroșu apropiat
- b. în mod invaziv, prin sonde/catetere cu fibră optică în vasele adecvate
- c. în mod convențional, prin determinarea concentrației fie prin prelevarea continuă de sânge heparinizat printr-un densitometru cu cuvă, fie prin recoltarea de probe de sânge și măsurarea concentrației plasmatică într-un fotometru.

Evaluarea perfuziei fundului de ochi în angiografia oftalmologică

Perfuzia fundului de ochi poate fi determinată și cuantificată prin angiografie oftalmologică cu fluorescență.

Măsurarea perfuziei tisulare

Perfuzia tisulară a straturilor superficiale de țesut poate fi făcută vizibilă și cuantificată prin angiografie video cu fluorescență în infraroșu apropiat.

4.3 Contraindicații

Verdye este contraindicat din motive de siguranță:

- la pacienți cu hipersensibilitate la verde de indocianină sau la iodură de sodiu, cu excepția cazului în care se iau măsuri speciale de precauție,
- la pacienții cu hipersensibilitate la iod,
- la pacienții cu hipertiroidism, pacienții cu adenoame tiroidiene autonome
- deoarece experimentele in-vitro au arătat că verdele de indocianină înlocuiește bilirubina din legătura sa proteică, Verdye nu trebuie utilizat la nou-născuții prematuri sau la nou-născuții la care este indicată o transfuzie de schimb din cauza hiperbilirubinemiei,
- dacă injecția cu Verdye a fost slab tolerată în trecut, acesta nu trebuie să fie utilizată din nou, deoarece ar putea apărea reacții anafilactice severe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Deoarece ar putea apărea reacții anafilactice severe după aplicarea de Verdye, acesta trebuie să fie aplicat numai sub supravegherea unui medic.
- Din cauza unei incidențe crescute a reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență renală severă, Verdye trebuie să fie aplicat numai după o evaluare atentă a raportului beneficii/riscuri.
- Preparatul de heparină care conține bisulfid de sodiu reduce vârful de absorbție al verdului de indocianină în plasmă și în sânge și, prin urmare, nu trebuie utilizate ca anticoagulant pentru colectarea de probe pentru analiză.
- Verdele de indocianină este stabil în plasmă și în sângele integral, astfel încât probele obținute prin tehnici de prelevare discontinuă a probelor pot fi citite câteva ore mai târziu. Trebuie utilizate tehnici sterile pentru manipularea soluției de colorant.
- Conținutul de iod al Verdye poate interfera cu testele tiroidiene efectuate înainte de administrarea colorantului sau după aceasta. Prin urmare, testele de absorbție a iodului radioactiv nu trebuie efectuate timp de cel puțin o săptămână după utilizarea de Verdye.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În ceea ce privește incompatibilitățile cu solvenții pentru diluție, vezi pct. 6.6.

Clearance-ul verdului de indocianină poate fi modificat de medicamentele care interferă cu funcția hepatică.

Probenecid și unii dintre metaboliții săi pot fi secretați în bilă și pot scădea conținutul secreției biliare în verde de indocianină, ceea ce poate avea ca rezultat o alterare a testului funcției hepatice cu verde de indocianină.

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente și produse injectabile poate modifica absorbția. Absorbția este redusă de produsele injectabile care conțin bisulfid de sodiu (în special în combinație cu heparina). În cele ce urmează, se oferă o prezentare generală a interacțiunii cu alte medicamente:

• Medicamente și substanțe care reduc absorbția:

- anticonvulsivante
- bisulfizi
- haloperidol
- heroină
- petidină
- metamizol
- metadonă
- morfina
- nitrofurantoină
- alcaloizi de opiu
- fenobarbital
- fenilbutazonă.

• Medicamente și substanțe care cresc absorbția:

- ciclopropan
- probenecid
- rifamicină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele referitoare la un număr limitat de (242) de expuneri în perioada sarcinii nu indică niciun efect advers al verdelui de indocianină asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/ nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. Nu sunt disponibile studii privind reproducerea, teratogenicitatea sau proprietățile carcinogenetice la animale. Riscul potențial la om este necunoscut.

Trebuie să se manifeste prudență la prescrierea la femeile însărcinate. Trebuie evitate administrările repetate într-o zi.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acest medicament este excretat în laptele uman. Deoarece numeroase medicamente sunt excretate în laptele uman, trebuie să se manifeste prudență atunci când verdele de indocianină este administrat unei femei care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul verdelui de indocianină asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele definiții ale frecvenței:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Au fost raportate reacții anafilactice sau urticariene la pacienți cu sau fără antecedente de alergie la compuși cu iod.

De asemenea, în cazuri foarte rare a fost descris spasmul arterelor coronare.

Este cunoscut faptul că injectarea medicamentelor cu verde de indocianină poate provoca, în cazuri foarte rare, greață și reacții anafilactoide sau anafilactice ($< 1/10.000$). La pacienții cu insuficiență renală terminală, pare să fie crescută posibilitatea ca o reacție anafilactică să apară. Simptomele care trebuie menționate sunt: neliniște, senzație de căldură, prurit, urticarie, accelerarea ratei cardiace, scăderea tensiunii arteriale și dificultăți de respirație, bronhospasm, eritem facial, stop cardiac, laringospasm, edem facial, greață. Împreună cu reacția anafilactoidă, poate apărea hipereozinofilie.

În cazul în care contrar așteptărilor, apar simptome de anafilaxie, trebuie luate următoarele măsuri imediate:

- întrerupeți administrarea în continuare de Verdyne, lăsând în venă cateterul pentru injecție sau canula
- păstrați libere căile respiratorii
- injectați 100-300 mg de hidrocortizon sau un preparat similar, prin injecție intravenoasă rapidă
- înlocuiți volumul cu o soluție electrolitică izotonică
- administrați oxigen, monitorizați circulația
- administrați lent antihistaminice pe cale intravenoasă

Următoarele măsuri suplimentare sunt indicate în cazurile de șoc anafilactic:

- așezați pacientul în poziție culcată, cu picioarele ridicate
- înlocuiți rapid volumul cu, de exemplu, soluție izotonică de electroliți (perfuzie sub presiune), agenți de expansiune plasmatică.
- administrați imediat 0,1-0,5 mg de adrenalină (epinefrină) diluată la 10 ml cu soluție salină 0,9 % pe cale intravenoasă (repețați după 10 minute, dacă este necesar).

Reacții de urticarie pe piele au apărut foarte rar ($< 1/10.000$).

Au fost raportate două decese anafilactice în urma administrării de verde de indocianină în timpul cateterismului cardiac. Unul dintre acestea a fost la un pacient cu antecedente de alergie la penicilină și la sulf. Decesele din cauza anafilaxiei au survenit la mai puțin de $1/330.000$ (estimare), inclusiv raportările singulare.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacție anafilactoidă, reacție anafilactică
Tulburări cardiace	Foarte rare	Arteriospasm coronarian
Tulburări gastro-intestinale	Foarte rare	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte rare	Urticarie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Până acum nu a fost raportat niciun caz de supradozaj cu medicament și nicio constatare de laborator care să însoțească supradozajul de Verdye.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți de diagnosticare, Alți agenți de diagnosticare
Codul ATC: V04CX01

Substanța activă din Verdye este verde de indocianină.

Formula moleculară este C₄₃H₄₇N₂NaO₆S₂. Greutatea moleculară este de 774,96 daltoni.

Verdele de indocianină are un vârf spectral bine definit de absorbție a luminii în infraroșu apropiat, la 800 nm în plasma sanguină sau în sânge. Aceasta este aceeași lungime de undă la care densitatea optică a hemoglobinei oxigenate din sânge este aproximativ egală cu cea a hemoglobinei reduse. Prin urmare, această absorbție accidentală a luminii face posibilă măsurarea concentrațiilor de verde de indocianină în sânge, în plasmă și în ser, în funcție de densitatea optică la 800 nm, independent de variațiile nivelului de saturație a oxigenului.

Verdele de indocianină permite înregistrarea curbelor indicator-diluție atât în scopuri de diagnosticare, cât și de cercetare.

Verdele de indocianină nu prezintă efecte farmacologice atunci când este administrat intravenos.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distributie

După injectarea intravenoasă, verdele de indocianină nu suferă o circulație extrahepatică sau enterohepatică semnificativă; estimările simultane ale sângelui arterial și venos au arătat o absorbție renală, periferică sau pulmonară neglijabilă a colorantului. La voluntarii sănătoși, verdele de indocianină nu poate fi detectat nici în urină, nici în lichidul cefalorahidian. Verdele de indocianină nu traversează bariera placentară. Volumul de distribuție corespunde volumului sanguin. După administrarea orală sau rectală, verdele de indocianină nu este absorbit din intestin.

Legarea de proteine

În urma injecției intravenoase, verdele de indocianină se leagă rapid de proteinele plasmatică, dintre care beta-apolipoproteina B este principalul transportor (95 %).

Biotransformare

Verdele de indocianină nu este metabolizat.

Eliminare

Disparația plasmatică este bifazică, prezentând un timp de înjumătățire de eliminare inițial $T_{1/2}$ de 3-4 min și o fază secundară cu un $T_{1/2}$ dependent de doză, de aproximativ 60-80 min.

Verdele de indocianină este preluat din plasmă aproape exclusiv de celulele parenchimotoase hepatice, cu o rată maximă de absorbție (transport maxim: T_m de aproximativ 0,1 mg/minut/kg) și este secretat nemetabolizat și neconjugat în întregime în bilă. Concentrația maximă în bilă este atinsă după aproximativ o jumătate de oră - două ore, în funcție de cantitatea injectată.

După obstrucția biliară, colorantul apare în limfa hepatică, independent de bilă, ceea ce sugerează că mucoasa biliară este îndeajuns de integră pentru a împiedica difuzia colorantului, permițând totuși difuzia bilirubinei.

Deoarece verdele de indocianină nu este reabsorbit în intestin, nu există nicio circulație enterohepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută: DL50 după doza IV unică a fost de 87 mg/kg la șobolani, de 60 mg/kg la șoareci și între 50 mg/kg și 80 mg/kg la iepuri. După dizolvarea în apă pentru injecții și administrarea prin injecție intraperitoneală la șoareci, s-a constatat că DL50 a fost de 650 mg/kg de greutate corporală. Nu a fost observată nicio modificare macroscopică sau histopatologică.

Toxicitate genetică: nu s-a constatat că verdele de indocianină este mutagenic în testele efectuate (testul Ames, testul de mutație genetică -care folosește locus de timidin kinază TK+/- - în celulele L5178Y din limfomul de șoarece, testul de aberație cromozomială pe celule V79 de hamster chinezesc).

Nu sunt disponibile studii privind reproducerea, teratogenicitatea sau proprietățile cancerigene la animale, dar zeci de ani de experiență la om nu au evidențiat nicio incidență a acestor proprietăți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie diluat cu soluții care conțin săruri (soluție salină, soluție Ringer etc.), deoarece acest lucru poate duce la precipitarea colorantului. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

După reconstituire, soluția trebuie utilizată imediat, protejată împotriva luminii.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi de peste 30 °C.

Păstrați flacoanele în ambalajul secundar, pentru a le proteja împotriva luminii.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipient: flacon din sticlă brună (tip I)

Închidere: dop din cauciuc (bromobutil, gri) fixat de un capac din aluminiu acoperit de un capac albastru din polipropilenă

Mărimile de ambalaj:

5 flacoane, fiecare cu un conținut de 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

5 flacoane, fiecare cu un conținut de 50 mg pulbere pentru soluție injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament trebuie reconstituit imediat înainte de utilizare.

Acest medicament se reconstituie prin adăugarea a 5 ml de apă pentru injecții la flaconul care conține 25 mg de substanță activă, respectiv 10 ml de apă pentru injecții la cea care conține 50 mg de substanță activă, obținându-se în ambele cazuri o soluție injectabilă de culoare verde-închis cu o concentrație de 5 mg/ml (0,5 % g/v).

Inspectați vizual soluția reconstituită. Dacă se observă o incompatibilitate sub formă de soluție tulbure, atunci soluția reconstituită trebuie aruncată.

Folosiți numai soluții transparente, fără particule vizibile.

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Diagnostic Green Limited
Athlone Business and Technology Park,
Garrycastle
Athlone, Westmeath
N37F786, Irlanda

8. NUMĂRUL(ERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15255/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizării: Decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022