

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VERDYE, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 25 mg zieleni indocyjaninowej (do rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań).

1 ml rekonstruowanego roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mg zieleni indocyjaninowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ciemnozielony proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Wskazania diagnostyczne

Diagnostyka serca, krążenia i mikrokrażenia:

- pomiar pojemności minutowej serca i objętości wyrzutowej
- pomiar objętości krwi krążącej
- pomiar perfuzji mózgu

Diagnostyka czynności wątroby:

- pomiar przepływu krwi w wątrobie
- pomiar czynności wydzielniczej wątroby

Diagnostyka angiograficzna oka:

- pomiar perfuzji naczyńówki

Śródoperacyjna identyfikacja wartowniczych węzłów chłonnych i wizualizacja dróg limfatycznych u pacjentów z rakiem piersi

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna dawka na pomiar u dorosłych, osób w podeszłym wieku, dzieci:

Diagnostyka serca, krążenia, mikrokrażenia i perfuzji tkanek oraz przepływu krwi w mózgu:

od 0,1 do 0,3 mg/kg masy ciała, w postaci wstrzyknięcia dożylnego typu bolus

Diagnostyka czynności wątroby: od 0,25 do 0,5 mg/kg masy ciała, w postaci wstrzyknięcia dożylnego typu bolus

Angiografia oka: od 0,1 do 0,3 mg/kg masy ciała, w postaci wstrzyknięcia dożylnego typu bolus

Identyfikacja wartowniczych węzłów chłonnych i wizualizacja dróg limfatycznych niezależnie od masy ciała:

5 do 10 mg na wstrzyknięcie (śródkórne, podskórne lub około guza). Odpowiada to 1 do 2 ml odtworzonego roztworu o stężeniu 5 mg/ml. Objętość na wstrzyknięcie nie powinna być większa niż 2 ml. W przypadku stosowania większych rozcieńczeń (<5 mg/ml) mogą być podawane również wstrzyknięcia o większej objętości (np. aby uzyskać stężenie zieleni indocyjaninowej 2,5 mg/ml, zrekonstruowany roztwór można jeszcze rozcieńczyć za pomocą 5 ml lub 10 ml wody do wstrzykiwań, w zależności od wielkości fiołki).

Całkowita dawka dobową u dorosłych, osób w podeszłym wieku, młodzieży, dzieci:

Dorośli, osoby w podeszłym wieku, młodzież w wieku 11 - 18 lat:

Całkowita dawka dobową produktu leczniczego VERDYE powinna wynosić mniej niż 5 mg/kg masy ciała.

Dzieci w wieku 2 - 11 lat:

Całkowita dawka dobową powinna wynosić mniej niż 2,5 mg/kg masy ciała.

Dzieci w wieku 0 - 2 lat:

Całkowita dawka dobową powinna wynosić mniej niż 1,25 mg/kg masy ciała.

Dzieci i młodzież

Pojedyncze dawki stosowane u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych, ale całkowitą dawkę dobową należy utrzymywać poniżej 2,5 mg/kg masy ciała u dzieci w wieku od 2 do 11 lat i poniżej 1,25 mg/kg masy ciała u dzieci w wieku od 0 do 2 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań nad produktem leczniczym VERDYE u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania dla tej grupy pacjentów. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań nad produktem leczniczym VERDYE u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania dla tej grupy pacjentów. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (np. z alkoholową lub żółciową marskością wątroby) klirens osoczowy zieleni indocyjaninowej może być zmniejszony.

Identyfikacja wartowniczych węzłów chłonnych i wizualizacja dróg limfatycznych

W celu zidentyfikowania wartowniczych węzłów chłonnych i wizualizacji dróg limfatycznych całkowita dawka dobową produktu leczniczego VERDYE nie powinna być większa niż 10 mg; nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności są niewystarczające.

Sposób podawania

Przed podaniem proszek musi zostać zrekonstruowany wodą do wstrzykiwań. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkty 6.2 i 6.6. Zrekonstruowany roztwór jest przejrzysty i wolny od widocznych cząstek.

Produkt leczniczy VERDYE jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym, śródkórnym, podskórnym lub około guza.

Metody pomiaru

Zarówno maksimum absorpcji jak i maksimum emisji zieleni indocyjaninowej znajduje się w zakresie bliskiej podczerwieni, maksimum absorpcji przy 800 nm, a maksimum emisji dla pomiaru fluorescencji przy 830 nm.

W badaniach *in vitro* zieleń indocyjaninowa pozostaje stabilna w surowicy ludzkiej przez kilka dni. Po rozpuszczeniu w wodzie zieleń indocyjaninowa nie wykazuje wykrywalnego rozpadu co najmniej przez kilka godzin.

Zabiegi diagnostyczne z użyciem produktu leczniczego VERDYE powinny być przeprowadzane pod nadzorem lekarza.

Pomiar przepływu krwi w sercu, układzie krążenia, mózgu i diagnostyka czynności wątroby oraz angiografia oka

W przypadku diagnostyki serca, układu krążenia, mikrokrażenia i czynności wątroby, jak również w przypadku angiografii oka, produkt leczniczy VERDYE jest przeznaczony do wstrzyknięcia dożylnego przez igłę iniecyjną, cewnik centralny lub obwodowy lub cewnik naczyniowy.

Podanie i zlokalizowanie produktu leczniczego VERDYE mają decydujące znaczenie dla jakości pomiarów. Z zasady, w celu uzyskania optymalnej jakości krzywych rozcieńczenia wskaźnika pierwszego przejścia, wstrzyknięcie powinno być wykonane jak najbliżej łożyska naczyniowego, narządu lub tkanki będącej przedmiotem zainteresowania.

W przypadku dożylnego wstrzyknięcia obwodowego nakłucie żyły należy wykonać po założeniu opaski uciskowej. Po zwolnieniu opaski uciskowej należy natychmiast wstrzyknąć produkt leczniczy VERDYE i podnieść kończynę górną do góry. Zapewnia to szybki transport barwnika z miejsca wstrzyknięcia, a wstrzyknięcie do żyły obwodowej jest wtedy praktycznie równoważne wstrzyknięciu do żyły centralnej.

Można określić pola powierzchni pod krzywą pierwszego przejścia, czas przejścia, okres półtrwania, wskaźnik eliminacji z osocza i wskaźnik retencji produktu leczniczego VERDYE:

- a) nieinwazyjnie, za pomocą pulsacyjno-barwnikowej densytometrii lub spektroskopii bliskiej podczerwieni
- b) inwazyjnie, za pomocą sond/cewników światłowodowych w odpowiednich naczyniach
- c) konwencjonalnie, poprzez określenie stężenia przez ciągłe pobieranie heparynizowanej krwi poprzez densytometr kuwetowy lub przez pobieranie próbek krwi i pomiar stężenia w osoczu w fotometrze.

Ocena perfuzji dna oka w angiografii oka

Perfuzję dna oka można ustalić i określić ilościowo za pomocą angiografii fluorescencyjnej oka.

Pomiar perfuzji tkanek

Perfuzję tkanek w powierzchownych warstwach tkanek można uwidocznić i określić ilościowo za pomocą wideoangiografii fluorescencyjnej bliskiej podczerwieni.

Identyfikacja wartowniczych węzłów chłonnych i wizualizacja dróg limfatycznych

Z uwagi na szybkość wiązania produktu leczniczego VERDYE z białkami w płynie limfatycznym wartownicze węzły chłonne można zobrazować za pomocą angiografii fluorescencyjnej.

W celu zidentyfikowania wartowniczych węzłów chłonnych i wizualizacji dróg limfatycznych u pacjentów z rakiem piersi produkt leczniczy VERDYE jest wstrzykiwany w okolicę, która znajduje się na drodze spływu chłonki do badanych węzłów chłonnych i która jest przez nie drenowana. Wstrzyknięcie może być podane śródskórnym, podskórnym (śródtkankowo) lub też około guza. Możliwe jest przyspieszenie transportu zieleni indocyjaninowej do wartowniczych węzłów chłonnych, wykonując masaż piersi. Obrazowanie można rozpocząć w ciągu 15 minut od wstrzyknięcia.

Przezskórne wykrywanie wartowniczych węzłów chłonnych odbywa się za pomocą systemu obrazowania fluorescencyjnego w bliskiej podczerwieni, który wizualizuje fluorescencję ICG. Należy wcześniej przetestować przydatność systemu obrazowania fluorescencyjnego w bliskiej podczerwieni do wykrywania wartowniczych węzłów chłonnych.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy **VERDYE** jest przeciwwskazany ze względów bezpieczeństwa w następujących przypadkach:

- u pacjentów z nadwrażliwością na zieleń indocyjaninową lub jodek sodu, chyba że zostaną podjęte specjalne środki ostrożności;
- u pacjentów z nadwrażliwością na jod;
- u pacjentów z nadczynnością tarczycy, u pacjentów z gruczolakami autonomicznymi tarczycy;
- ponieważ doświadczenia *in vitro* wykazały, że zieleń indocyjaninowa wypiera bilirubinę z wiązania z białkami, produktu leczniczego VERDYE nie wolno stosować u wcześniaków ani noworodków, u których z powodu hiperbilirubinemii wskazana jest transfuzja wymienna;
- jeśli wstrzyknięcie produktu leczniczego VERDYE było w przeszłości źle tolerowane, nie wolno go ponownie stosować, ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Ponieważ po zastosowaniu produktu leczniczego VERDYE mogą wystąpić ciężkie reakcje anafilaktyczne, wolno go stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza, a sprzęt do resuscytacji w nagłych wypadkach powinien być dostępny do natychmiastowego użycia. Pacjentów należy monitorować przez co najmniej godzinę po podaniu zieleni indocyjaninowej pod kątem wystąpienia reakcji nadwrażliwości.
- Ze względu na zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, produkt leczniczy VERDYE należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.
- Preparaty heparyny zawierające wodorosiarczyn sodu zmniejszają wartość szczytową absorpcji zieleni indocyjaninowej w osoczu i we krwi, dlatego nie należy ich stosować jako antykoagulantów podczas pobierania próbek do analizy.
- Zieleń indocyjaninowa jest stabilna w osoczu i krwi pełnej, tak, że próbki uzyskane z zastosowaniem technik nieciągłego pobierania próbek można odczytywać kilka godzin później. Należy stosować sterylne techniki podczas pracy z roztworem barwnika.
- Zawartość jodu w produkcie leczniczym VERDYE może wpływać na wyniki badań tarczycy wykonywanych przed podaniem lub po podaniu barwnika. Z tego powodu, badania wychwytu jodu radioaktywnego nie powinny być wykonywane przez co najmniej tydzień po zastosowaniu produktu leczniczego VERDYE.
- W przypadku podania produktu leczniczego VERDYE śródskórnym lub podskórnym należy zalecić pacjentom unikania bezpośredniego działania światła słonecznego lub promieniowania UV przez co najmniej 1 tydzień lub do momentu ustąpienia zielonawego przebarwienia w miejscu wstrzyknięcia.
- Identyfikacja wartowniczych węzłów chłonnych i wizualizacja dróg limfatycznych może być zaburzona, jeśli znajdują się one w głębszych warstwach tkanek lub pokryte są tkanką tłuszczową. Podobnie, u pacjentów z dużą otyłością (BMI > 40) mapowanie wartowniczych węzłów chłonnych i wizualizacja dróg limfatycznych mogą być zaburzone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niezgodności z rozpuszczalnikami służącymi do rozcieńczania, patrz punkt 6.6.

Klirens zieleni indocyjaninowej może ulec zmianie w wyniku działania produktów leczniczych, które wpływają na czynność wątroby.

Probenecyd i niektóre jego metabolity mogą przenikać do żółci i mogą hamować wydalanie zieleni indocyjaninowej z żółcią, co może prowadzić do zaburzenia wyników testu czynnościowego wątroby z użyciem zieleni indocyjaninowej.

Jednoczesne stosowanie niektórych produktów leczniczych i środków do wstrzykiwań może zmieniać wchłanianie. Wchłanianie jest zmniejszone w wyniku działania środków do wstrzykiwań zawierających wodorosiarczyn sodu (szczególnie w skojarzeniu z heparyną). Poniżej przedstawiono przegląd interakcji z innymi produktami leczniczymi:

- Produkty lecznicze i substancje mogące zmniejszać wchłanianie:
 - leki przeciwdrgawkowe
 - związki wodorosiarczynu
 - haloperydol
 - heroína
 - petydyna
 - metamizol
 - metadon
 - morfina
 - nitrofurantoina
 - alkaloidy opium
 - fenobarbital
 - fenylbutazon.
- Produkty lecznicze i substancje mogące zwiększać wchłanianie:
 - cyklopropan
 - probenecyd
 - ryfamycyna.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (242) zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie zieleni indocyjaninowej na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/norowodka. Do chwili obecnej inne istotne dane epidemiologiczne nie są dostępne. Brak dostępnych badań dotyczących reprodukcji, działania teratogennego lub właściwości rakotwórczych u zwierząt. Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane.

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania tego produktu leczniczego kobietom w ciąży. Należy unikać wielokrotnego stosowania w ciągu jednej doby.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność w przypadku podawania zieleni indocyjaninowej kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu zieleni indocyjaninowej na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu tego produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych opiera się na następujących definicjach częstości:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zgłaszano reakcje anafilaktyczne lub pokrzywkowe u pacjentów z uczuleniem lub bez uczulenia na jodki w wywiadzie.

W bardzo rzadkich przypadkach opisywano również skurcz tętnic wieńcowych. Ponadto zgłaszano występowanie odwracalnego przebarwienia skóry w miejscu wstrzyknięcia po podaniu zieleni indocyjaninowej okołonaczyniowo (śródkórnio, podskórnio).

Wiadomo, że wstrzyknięcie preparatów zieleni indocyjaninowej może w bardzo rzadkich przypadkach powodować nudności i reakcje rzekomoanafilaktyczne lub anafilaktyczne ($<1/10\ 000$). U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji anafilaktycznej wydaje się być zwiększone. Objawy, które należy wymienić, to: niepokój, uczucie ciepła, świąd, pokrzywka, przyspieszenie akcji serca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i duszność, skurcz oskrzeli, nagłe zaczerwienienie, zatrzymanie akcji serca, skurcz krtani, obrzęk twarzy, nudności. Wraz z reakcją rzekomoanafilaktyczną może wystąpić hipereozynofilia.

W przypadku wystąpienia, wbrew oczekiwaniom, objawów anafilaksji, należy podjąć następujące natychmiastowe działania:

- przerwać dalsze podawanie produktu leczniczego VERDYE i pozostawić cewnik lub igłę iniekcyjną w żyłę;
- zapewnić drożność dróg oddechowych;
- wstrzyknąć 100-300 mg hydrokortyzonu lub podobnego produktu leczniczego w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego;
- zapewnić substytucję objętościową poprzez podanie izotonicznego roztworu elektrolitów;
- podać tlen, monitorować krążenie;
- powoli podawać dożylnie leki przeciwhistaminowe.

W przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego wskazane są następujące dodatkowe działania:

- ułożyć pacjenta w pozycji leżącej z uniesionymi nogami;
- szybko zapewnić substytucję objętościową np. poprzez podanie izotonicznego roztworu elektrolitów (infuzja ciśnieniowa), środków zwiększających objętość osocza.
- niezwłocznie podać dożylnie 0,1-0,5 mg adrenalin (epinefryny) rozcieńczonej do 10 ml roztworem soli fizjologicznej o stężeniu 0,9 % (w razie konieczności powtórzyć po 10 minutach).

Reakcje pokrzywkowe skóry występowały bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	reakcja rzekomoanafilaktyczna, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	skurcz tętnic wieńcowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie zgłoszono ani żadnego przypadku przedawkowania produktu leczniczego, ani wyników badań laboratoryjnych towarzyszących przedawkowaniu produktu leczniczego VERDYE.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki diagnostyczne, inne środki diagnostyczne
Kod ATC: V04CX01

Substancja czynna produktu leczniczego VERDYE to zieleń indocyjaninowa.

Wzór cząsteczkowy to $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$. Masa cząsteczkowa wynosi 774,96 daltonów.

Zieleń indocyjaninowa ma ostro zdefiniowany szczyt spektralny absorpcji światła w bliskiej podczerwieni przy 800 nm we krwi, osoczu i płynie limfatycznym. Jest to ta sama długość fali, przy której gęstość optyczna hemoglobiny natlenionej we krwi jest w przybliżeniu równa gęstości hemoglobiny zredukowanej. Z tego powodu, ta zbieżna absorpcja światła umożliwia pomiar stężenia zieleni indocyjaninowej we krwi, osoczu, surowicy i płynie limfatycznym pod względem jej gęstości optycznej przy 800 nm, niezależnie od zmian poziomu nasycenia tlenem.

Zieleń indocyjaninowa umożliwia rejestrację krzywych rozcieńczenia wskaźników zarówno do celów diagnostycznych, jak i badawczych.

Zieleń indocyjaninowa nie wykazuje żadnych działań farmakologicznych po podaniu dożylnym, śródskórnym, podskórnym lub około guza.

W celu stosowania zieleni indocyjaninowej do identyfikowania wartowniczych węzłów chłonnych u pacjentów z rakiem piersi, analizie poddano dane literaturowe pochodzące z 21 badań. Procedurom obrazowania z zastosowaniem zieleni indocyjaninowej zostało poddanych łącznie 2168 pacjentów. Średni odsetek identyfikacji wartowniczych węzłów chłonnych wynosił 97,4 %, a średnia liczba zidentyfikowanych wartowniczych węzłów chłonnych na pacjenta mieściła się zwykle w zakresie od 2,0 do 3,0. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania w tej populacji pacjentów nie wykazały żadnych nasuwających się obaw dotyczących bezpieczeństwa w tych warunkach klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wstrzyknięciu śródskórnym, podskórnym lub około guza zieleń indocyjaninowa przemieszcza się do węzłów chłonnych poprzez naczynia limfatyczne i jest następnie odprowadzana do krwioobiegu. Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych dla ludzi, ale dane z badań na zwierzętach wskazują na bardzo małe stężenie zieleni indocyjaninowej w osoczu.

Dystrybucja

Po wstrzyknięciu zieleń indocyjaninowa nie ulega znacznemu krążeniu pozawątrobowemu ani wewnątrzwątrobowemu; jednoczesna ocena krwi tętniczej i żylniej wykazała znikomy wychwyt nerkowy, obwodowy lub płucny barwnika. U zdrowych ochotników zieleń indocyjaninowa nie jest wykrywana ani w moczu, ani w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zieleń indocyjaninowa nie przenika przez barierę łożyskową. Objętość dystrybucji odpowiada objętości krwi. Po podaniu doustnym lub doodbytniczym zieleń indocyjaninowa nie jest wchłaniana z jelit.

Wiązanie z białkami

Po wstrzyknięciu dożylnym, zieleń indocyjaninowa wiąże się szybko z białkami osocza, z których głównym nośnikiem jest beta-apolipoproteina B (95 %). W płynie limfatycznym i w śródmiąższu zieleń indocyjaninowa wiąże się preferencyjnie z albuminą.

Biotransformacja

Zieleń indocyjaninowa nie jest metabolizowana.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym, zanikanie zieleni indocyjaninowej w osoczu jest dwufazowe, z początkowym okresem półtrwania w fazie eliminacji $t_{1/2}$ wynoszącym 3-4 min i fazą wtórną z zależnym od dawki $t_{1/2}$ wynoszącym około 60-80 min. Po podaniu śródskórnym, podskórnym lub około guza $t_{1/2}$ może być wydłużony.

Zieleń indocyjaninowa jest wchłaniana z osocza prawie wyłącznie przez komórki mięszkowe wątroby z maksymalną szybkością wchłaniania (maksimum transportowe: T_m wynoszące około 0,1 mg/min/kg) i jest wydzielana w postaci niezmodyfikowanej i niesprężonej w całości do żółci. Maksimum stężenia w żółci osiągnięte jest po około ½-2 godzinach, w zależności od wstrzykniętej ilości.

Po niedrożności dróg żółciowych barwnik pojawia się w chłonce wątrobowej, niezależnie od żółci, co sugeruje, że błona śluzowa dróg żółciowych jest wystarczająco nienaruszona, aby zapobiec dyfuzji barwnika, ale umożliwia dyfuzję bilirubiny.

Ponieważ zieleń indocyjaninowa nie jest wchłaniana ponownie w jelicie, nie występuje krążenie wewnątrzwątrobowe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra: LD_{50} po podaniu pojedynczej dawki dożylnej wynosiła 87 mg/kg mc. u szczurów, 60 mg/kg mc. u myszy i od 50 mg/kg mc. do 80 mg/kg mc. u królików. Po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań i podaniu w postaci wstrzyknięcia dootrzewnowego u myszy stwierdzono, że LD_{50} wynosi 650 mg/kg mc. masy ciała. Nie zaobserwowano zmian makroskopowych ani histopatologicznych.

Genotoksyczność: zieleń indocyjaninowa nie została uznana za mutagenną w przeprowadzonych testach (test Ames, test mutacji genów - locus kinazy tymidynowej//TK+/- - w komórkach chłoniaka mysiego L5178Y, test aberracji chromosomowej w komórkach chomika chińskiego V79).

Nie ma dostępnych badań dotyczących reprodukcji, teratogenności lub właściwości rakotwórczych u zwierząt, ale dziesięciolecia doświadczeń z ludźmi nie wykazały występowania tych właściwości.

Ocena ryzyka dla środowiska: Nie oczekuje się, aby zieleń indocyjaninowa stanowiła ryzyko dla środowiska w przypadku stosowania w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozcieńczać tego produktu leczniczego roztworami zawierającymi sole (sól fizjologiczna, roztwór Ringera itp.), ponieważ może to prowadzić do wytrącenia się barwnika. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

5 lata.

Po rekonstytucji roztwór należy natychmiast użyć, chronić przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.
Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie: fiołka z oranżowego szkła (typu I)
Zamknięcie: korek z gumy (bromobutyłowej, szarej) zabezpieczony aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

5 fiołek, każda zawierająca 25 mg proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy należy rekonstruować bezpośrednio przed użyciem.
Ten produkt leczniczy rekonstruuje się przez dodanie 5 ml wody do wstrzykiwań do fiołki zawierającej 25 mg substancji czynnej, co daje ciemnozielony roztwór do wstrzykiwań o stężeniu 5 mg/ml (0,5 % w/v).

Należy obejrzyć zrekonstruowany roztwór. W przypadku stwierdzenia niezgodności w postaci nieprzejrzystości roztworu, zrekonstruowany roztwór należy wyrzucić.
Stosować tylko przejrzyste roztwory bez widocznych cząstek.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Diagnostic Green Limited
Athlone Business and Technology Park
Garrycastle, Athlone, Co. Westmeath
N37 F786, Irlandia

Tel.: +353 90 646 5499
Email: info@diagnosticgreen.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27673

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.02.2023
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.08.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2026