

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VERDYE 5 mg/ml polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 25 mg di verde indocianina (da ricostituire con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili).

Ogni flaconcino contiene 50 mg di verde indocianina (da ricostituire con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili).

1 ml della soluzione iniettabile ricostituita contiene 5 mg di verde indocianina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere verde scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Indicazioni diagnostiche

Diagnostica cardiaca, circolatoria e microcircolatoria:
misurazione della gittata cardiaca e della gittata sistolica
misurazione dei volumi di sangue circolante
misurazione della perfusione cerebrale

Diagnostica della funzione epatica:
misurazione del flusso sanguigno epatico
misurazione della funzione escretoria del fegato

Diagnostica per angiografia oftalmica:
misurazione della perfusione della coroide

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose singola per misurazioni in adulti, anziani, adolescenti, bambini:

Diagnostica cardiaca, circolatoria, microcircolatoria e della perfusione tissutale così come del flusso ematico cerebrale: 0,1-0,3 mg/kg di peso corporeo come iniezione in bolo

Diagnostica della funzione epatica: 0,25-0,5 mg/kg di peso corporeo come iniezione in bolo

Angiografia oftalmica: 0,1-0,3 mg/kg di peso corporeo come iniezione in bolo

Dose totale giornaliera:

Adulti, anziani, adolescenti dagli 11 ai 18 anni:

La dose totale giornaliera di VERDYE deve essere mantenuta sotto i 5 mg/kg di peso corporeo.

Bambini da 2 a 11 anni:

La dose totale giornaliera deve essere mantenuta sotto i 2,5 mg/kg di peso corporeo.

Bambini da 0 a 2 anni:

La dose totale giornaliera deve essere mantenuta sotto 1,25 mg/kg di peso corporeo.

Popolazione pediatrica

Le dosi singole da utilizzare nella popolazione pediatrica sono le stesse previste per gli adulti, ma la dose totale giornaliera deve essere mantenuta al di sotto di 2,5 mg/kg di peso corporeo nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni e al di sotto di 1,25 mg/kg di peso corporeo nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni.

Pazienti con compromissione renale

VERDYE non è stato formalmente studiato in pazienti con compromissione renale. Non sono disponibili raccomandazioni specifiche riguardanti la dose per questa popolazione di pazienti. I pazienti con grave compromissione renale devono essere monitorati con cautela per l'insorgenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

VERDYE non è stato formalmente studiato in pazienti con compromissione epatica. Non sono disponibili raccomandazioni specifiche riguardanti la dose per questa popolazione di pazienti. Nei pazienti con grave compromissione epatica (ad es. cirrosi alcolica o biliare), la clearance plasmatica del verde indocianina può risultare ridotta.

Modo di somministrazione

Prima della somministrazione la polvere deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.6. La soluzione ricostituita è limpida e priva di particelle visibili.

Le procedure diagnostiche con VERDYE devono essere effettuate sotto la supervisione di un medico.

VERDYE è indicato per iniezione per via endovenosa con un ago da iniezione, un catetere centrale o periferico o catetere cardiaco.

La somministrazione e il sito di iniezione del VERDYE sono determinanti per la qualità delle misurazioni. In linea di principio, per ottenere curve di diluizione di qualità ottimale indicatrici

di primo passaggio, l'iniezione deve essere il più vicino possibile al letto vascolare, all'organo o al tessuto di interesse.

Per la somministrazione periferica, l'iniezione endovenosa deve essere fatta dopo l'applicazione di un laccio emostatico. Dopo la rimozione del laccio emostatico, VERDYE deve essere iniettato immediatamente e il braccio deve essere tenuto sollevato. Questo assicura un rapido trasporto del colorante dal sito di iniezione e l'iniezione periferica è poi praticamente equivalente all'iniezione nel sistema venoso centrale.

Metodi di misurazione

L'assorbimento e l'emissione massima di VERDYE sono entrambe intorno al range dell'infrarosso, l'assorbimento massimo a 800 nm e l'emissione massima per la misura della fluorescenza a 830 nm.

Nei test *in vitro* il verde indocianina rimane stabile per alcuni giorni nel siero umano.

Dissolto in acqua il verde indocianina mostra solo per poche ore una non rilevabile decomposizione.

Misurazione della funzione cardiaca, circolatoria, del flusso ematico cerebrale e della funzione epatica

Possono essere determinate le aree sotto la curva al primo passaggio, il tempo di transito, l'emivita, la velocità di scomparsa dal plasma e la velocità di ritenzione del VERDYE:

non-invasivamente attraverso la PDD (pulse dye densitometry) o con la spettroscopia intorno all'infrarosso

invasivamente attraverso sonde a fibroottica /cateteri in opportuni vasi

convenzionalmente con la determinazione della concentrazione sia con continuo prelievo di sangue eparinizzato per mezzo di cuvette densitometriche o con la raccolta di campioni di sangue e misurazioni della concentrazione plasmatica con un fotometro

Esame della perfusione del fondo dell'occhio nell'angiografia oftalmica

La perfusione del fondo dell'occhio può essere determinata e quantificata con l'angiografia oftalmica a fluorescenza.

Misurazione della perfusione tissutale

La perfusione tissutale degli strati superficiali tissutali può essere resa visibile e misurata con una video angiografia a fluorescenza intorno all'infrarosso.

4.3. Controindicazioni

Il VERDYE per ragioni di sicurezza è controindicato:

in pazienti con ipersensibilità al verde indocianina o allo ioduro di sodio senza che siano state prese precauzioni speciali,

in pazienti con ipersensibilità allo iodio

in pazienti con ipertiroidismo, pazienti con adenomi autonomi della tiroide

il VERDYE non deve essere utilizzato nei prematuri o nei neonati nei quali è indicata una exsanguinotrasfusione in seguito a iperbilirubinemia, poiché gli esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che il verde indocianina spiazzava la bilirubina dal suo legame con le proteine plasmatiche,

se precedentemente l'iniezione di VERDYE è stata poco tollerata non deve essere utilizzato di nuovo, dal momento che possono manifestarsi gravi reazioni anafilattiche.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Dal momento che dopo l'uso di VERDYE possono manifestarsi gravi reazioni anafilattiche, deve essere usato solo sotto la supervisione di un medico.

A causa di un'aumentata incidenza di reazioni avverse in pazienti con grave insufficienza renale, il VERDYE deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Le preparazioni a base di eparina contenenti sodio bisolfito riducono il picco di assorbimento del verde indocianina nel plasma e nel sangue, pertanto non deve essere utilizzato come anticoagulante per la raccolta di campioni per analisi.

Il verde indocianina è stabile nel plasma e nel sangue intero cosicché campioni ottenuti con tecniche di campionatura discontinua possono essere esaminati dopo alcune ore. Tecniche sterili devono essere usate maneggiando soluzioni di colorante.

Il contenuto di iodio del VERDYE può interferire con i test sulla tiroide eseguiti poco prima o dopo la somministrazione del colorante. Pertanto, gli studi sulla captazione dello iodio radioattivo non devono essere eseguiti per almeno una settimana dopo l'uso del VERDYE.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per la incompatibilità con solventi per la diluizione vedere il paragrafo 6.6.

La clearance del verde indocianina può essere alterata dai medicinali che interferiscono con la funzione epatica.

Il probenecid e alcuni dei suoi metaboliti possono essere secreti nella bile e possono deprimere la secrezione biliare del verde indocianina che può dar luogo a un peggioramento del test di funzionalità epatica con verde indocianina.

L'uso concomitante di alcuni medicinali e di iniettabili può alterare l'assorbimento. L'assorbimento è ridotto dagli iniettabili contenenti sodio bisolfito (in particolare in combinazione con eparina). L'elenco che segue dà una descrizione complessiva dell'interazione con altri medicinali:

Medicinali e sostanze che possono ridurre l'assorbimento:

- anticonvulsivanti
- bisolfiti
- aloperidolo
- eroina
- pethidina
- metamizolo
- metadone
- morfina
- nitrofurantoina
- alcaloidi dell'oppio
- fenobarbital
- fenilbutazone

Medicinali e sostanze che possono aumentare l'assorbimento:

- ciclopropano
- probenecid
- rifamicina

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati su un numero limitato (242) di gravidanze esposte indicano assenza di effetti indesiderati del verde indocianina sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Non sono disponibili studi negli animali sulla riproduzione, teratogenicità, o sulle proprietà cancerogene. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

E' necessario usare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza. Deve essere evitata la somministrazione ripetuta nell'arco di un giorno.

Allattamento

Non è noto se questo medicinale è escreto nel latte materno. Dal momento che numerosi medicinali sono escreti nel latte materno, è necessario usare cautela quando il verde indocianina è somministrato a donne che allattano.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto del verde indocianina sulla fertilità.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti categorie di frequenza:

Molto comune (1/10)

Comune (1/100, <1/10)

Non comune (1/1 000, <1/100)

Raro (1/10 000, <1/1 000)

Molto raro (<1/10 000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

In pazienti con o senza storie di allergia agli ioduri sono state riportate reazioni anafilattiche o orticariche.

In casi molto rari è stato descritto anche spasmo dell'arteria coronaria.

È noto che in casi molto rari l'iniezione di preparazioni di verde indocianina può causare nausea e reazioni anafilattoidi o anafilattiche (<1/10 000). In pazienti con insufficienza renale terminale la possibilità di verificarsi di una reazione anafilattica sembra essere aumentata. I sintomi a cui prestare attenzione sono: agitazione, sensazione di calore, prurito, orticaria, accelerazione del battito cardiaco, caduta della pressione sanguigna e riduzione del respiro, broncospasmo, rossore, arresto cardiaco, laringospasmo, edema facciale, nausea. Insieme alla reazione anafilattoide può manifestarsi ipereosinofilia.

Se contrariamente alle aspettative, si manifestano i sintomi di anafilassi, bisogna immediatamente prendere le seguenti misure di sicurezza:

interrompere l'ulteriore somministrazione di VERDYE lasciando il catetere o la cannula nella vena
tenere libere le vie aeree
iniettare 100-300 mg di idrocortisone o di una preparazione simile con iniezione endovenosa rapida
ripristinare il volume con soluzione isotonica di elettroliti
dare ossigeno, monitorare la circolazione
somministrare lentamente antistaminici per via endovenosa

In caso di shock anafilattico sono indicate le seguenti misure aggiuntive:

mettere il paziente in posizione supina con le gambe in alto
ripristinare rapidamente il volume con ad es. soluzioni elettrolitiche isotoniche (infusione pressoria), plasma expanders
somministrare immediatamente 0,1-0,5 mg di adrenalina (epinephrina) diluita a 10 ml con soluzione salina 0,9% per via endovenosa (ripetere dopo 10 minuti se necessario)

Molto raramente (<1/10 000) si manifestano reazioni orticarioidi della cute.

In seguito a somministrazione di verde indocianina durante cateterismo cardiaco sono state riportate due morti di natura anafilattica. Una di queste è avvenuta in un paziente con storia di allergia alla penicillina e ai sulfamidici. I decessi dovuti ad anafilassi si sono verificati con un'incidenza (stimata) minore di 1/330 000 includendo le segnalazioni isolate/individuali.

Elenco tabellare delle reazioni indesiderate

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione indesiderata
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazione anafilattoide, reazione anafilattica
Patologie cardiache	Molto raro	Spasmo coronarico
Patologie gastrointestinali	Molto raro	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Orticaria

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto benefico/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Fino ad ora non sono stati riportati casi di sovradosaggio o risultati di esami di laboratorio associati al sovradosaggio con VERDYE.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: Diagnostici, Altri diagnostici
Codice ATC: V04CX01

Il principio attivo contenuto in VERDYE è verde indocianina.

La formula molecolare è $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$. Il peso molecolare è 774.96 dalton.

Il verde indocianina ha un picco di assorbimento dello spettro ben definito intorno allo spettro dell'infrarosso a 800 nm nel plasma e nel sangue. Questa è la stessa lunghezza d'onda alla quale la densità ottica dell'emoglobina ossigenata nel sangue uguaglia all'incirca la densità ottica dell'emoglobina ridotta. Pertanto questo coincidente assorbimento della luce permette di misurare le concentrazioni di verde indocianina nel sangue, nel plasma e nel siero in termini della sua densità ottica a 800 nm, indipendentemente dalle variazioni dei livelli di saturazione dell'ossigeno.

Il verde indocianina permette di registrare le curve di diluizione di un indicatore sia per scopo diagnostico che di ricerca.

Il verde indocianina non mostra effetti farmacologici quando somministrato per via endovenosa.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa il verde indocianina è sottoposto a circolazione extraepatica o enteroepatica non significativa; valutazioni contemporanee sul sangue venoso ed arterioso hanno mostrato una captazione trascurabile del colorante a livello renale, periferico o polmonare. In volontari sani il verde indocianina non può essere rilevato né nelle urine né nel fluido cerebrospinale. Il verde indocianina non attraversa la barriera placentare. Il volume di distribuzione corrisponde al volume sanguigno. Dopo somministrazione orale o rettale il verde indocianina non è assorbito dall'intestino.

Legame con le proteine

In seguito a iniezione endovenosa il verde indocianina è rapidamente legato alle proteine plasmatiche di cui la beta-apolipoproteina B è la principale proteina di trasporto (95%).

Biotrasformazione

Il verde indocianina non è metabolizzato.

Eliminazione

La scomparsa dal sangue è bifasica, mostrando un'iniziale emivita di eliminazione $t_{1/2}$ di 3-4 minuti e una fase secondaria con un $t_{1/2}$ dose dipendente di circa 60-80 min.

Il verde indocianina è rimosso dal plasma quasi esclusivamente dalle cellule del parenchima epatico con una velocità massima di captazione (trasporto massimo: T_m di circa 0.1 mg/min/kg) ed è secreto interamente non metabolizzato e non coniugato nella bile. La concentrazione massima nella bile si raggiunge dopo circa $\frac{1}{2}$ -2 ore in base alla quantità iniettata.

Dopo l'ostruzione biliare il colorante appare nella linfa epatica, indipendentemente dalla bile, suggerendo che la mucosa biliare è sufficientemente intatta da prevenire la diffusione del colorante, pur permettendo la diffusione della bilirubina.

Dal momento che il verde indocianina non è riassorbito nell'intestino, non c'è circolazione enteroepatica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: la DL_{50} dopo singola dose per via endovenosa era di 87 mg/kg nel ratto, 60 mg/kg nel topo, e tra 50 mg/kg e 80 mg/kg nel coniglio. Dopo la dissoluzione in acqua per preparazioni iniettabili e la somministrazione con iniezione intraperitoneale nel topo la DL_{50} era di 650 mg/kg di peso corporeo. Non sono state osservate modifiche macroscopiche o istopatologiche.

Tossicità genetica: il verde indocianina non è risultato mutageno nei test eseguiti (test di Ames, test di mutazione genica – timidina chinasi/TK⁺ - nelle cellule di linfoma di topo L5178Y, test per la valutazione delle aberrazioni cromosomiche in cellule V79 del Chinese hamster).

Non sono disponibili studi sulla riproduzione, teratogenicità, o carcinogenicità negli animali, ma decenni di esperienza nell'uomo non hanno rilevato nessuna incidenza di questi effetti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2. Incompatibilità

Il medicinale non deve essere diluito con soluzioni contenenti sali (saline, soluzioni Ringer, etc.) dal momento che può portare a precipitazione del colorante. Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente, tenuta a riparo dalla luce.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per tenerli a riparo dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Contenitore: flaconcino di vetro ambrato (vetro tipo I)

Chiusura: tappo di gomma (bromobutile, grigio) fissato ad una capsula di alluminio ricoperta da una capsula blu di polipropilene.

Confezioni:

5 flaconcini, ciascuno dei quali contenente 25 mg di polvere per soluzione iniettabile.

5 flaconcini, ciascuno dei quali contenente 50 mg di polvere per soluzione iniettabile.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale deve essere ricostituito immediatamente prima dell'uso.

Questo medicinale è ricostituito aggiungendo 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente 25 mg di principio attivo o 10 ml acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente 50 mg di principio attivo, rispettivamente, dando in entrambi i casi una soluzione iniettabile verde scura con una concentrazione di 5 mg/ml (0.5% peso/volume).

Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita. Nel caso venga notata una incompatibilità come l'opacità della soluzione, la soluzione ricostituita deve essere eliminata.

Usare solo soluzioni chiare senza particelle visibili.

Questo medicinale è da utilizzare una sola volta.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

AIC n. 036930016/M (25 mg)

AIC n. 036930028/M (50 mg)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/07/2006

Data del rinnovo più recente: 15/10/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco