

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я країни

08.07.2021 № 1561
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17974/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВЕРДАЙ
(VERDYE)

Склад:

діюча речовина: indocyanine green;
1 флакон містить індоціаніну зеленого 25 мг.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.
Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок темно-зеленого кольору.

Фармакотерапевтична група. Діагностичні засоби. Індоціанін зелений.
Код АТХ V04CX01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Піки поглинання і випромінювання індоціаніну зеленого знаходяться в області (від 800 до 850 нм), де передача енергії світла пігментним епітелієм є більш інтенсивною, ніж у межі видимої енергії світла. Індоціанін зелений має властивість на 98 % зв'язуватись з білком плазми крові, завдяки чому не відбувається надмірне проникнення барвника в фенестровані капіляри хоріоїдного сплетіння. Тому він є практичним, як для абсорбційної так і для флуоресцентної інфрачервоної ангиографії хоріоїдного сплетіння при використанні відповідних фільтрів та плівки в фундус-камері.

Повідомлялося, що показник плазматичної фракційної екскреції з плазми крові у рекомендованій дозі 0,5 мг/кг маси тіла був значно більшим у жінок, ніж у чоловіків, однак значної різниці в розрахунковому значенні для кліренсу не було.

Фармакокінетика.

Індоціанін зелений дозволяє зчитувати криві розведення барвника як для діагностичних, так і для дослідницьких цілей незалежно від коливань насичення киснем. Після внутрішньовенної ін'єкції, індоціанін зелений швидко зв'язується з білком плазми крові, основним носієм якого є альбумін (95 %). Індоціанін зелений не потрапляє до екстрагепатичної або ентерогепатичної циркуляції у значній кількості. Одночасні дослідження артеріальної та венозної крові показали незначне поглинання барвника нирковим, периферичним, легенеvim або спинномозковим кровообігом. Індоціанін зелений виводиться з плазми виключно печінковими паренхіматозними клітинами і повністю секретується в жовч. Після закупорки жовчних протоків, барвник з'являється в печінковій лімфі, незалежно від жовчі, що свідчить про те, що слизова оболонка жовчного міхура є достатньо інтактною для запобігання дифузії барвника, проте, вона не перешкоджає дифузії білірубіну. Ці властивості індоціаніну зеленого є доречними при дослідженні функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

- визначення серцевого викиду, дослідження функції печінки та печінкового кровообігу;
- ангіографія в офтальмології.

Протипоказання.

Індоціанін зелений протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до діючої речовини.

Особливі заходи безпеки.

Індоціанін зелений є нестійким у водному розчині, тому його слід використати протягом 6 годин після приготування. Однак барвник є стабільним у плазмі і цільній крові, тому зразки, отримані через певні проміжки часу, можуть зчитуватись годинами пізніше. Для обробки розчину барвника, а також при підготовці кривих розведень необхідно дотримуватися методів стерильності. Розчин не використовують, якщо в ньому присутній осад.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що містять у своєму складі натрію бісульфіт, в тому числі деякі препарати гепарину, знижують пік поглинання індоціаніну зеленого у крові, тому їх не використовують як антикоагулянти при заборі зразків крові для аналізу.

Дослідження з використанням радіоактивного йоду не повинні проводитись принаймні протягом тижня після застосування індоціаніну зеленого.

Особливості застосування.

Препарат містить у своєму складі натрію йодид, тому пацієнтам у анамнезі яких є алергічні реакції на йодиди, слід з обережністю застосовувати, оскільки існує ризик виникнення анафілактичних реакцій.

Під час катетеризації серця, після введення індоціаніну зеленого було зареєстровано випадок смерті від анафілактичного шоку.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дослідження щодо репродуктивної функції у тварин не проводились. Також не має даних, щодо шкідливого впливу індоціаніну зеленого на розвиток плоду. Індоціанін зелений слід застосовувати у період вагітності лише за призначенням лікаря.

Годування груддю.

Не встановлено, чи виділяється цей препарат з грудним молоком. Оскільки багато лікарських засобів виділяється з грудним молоком, індоціанін зелений слід з обережністю застосовувати під час годуванню груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат не впливає на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Метод розведення барвника

Під час кривих розведень барвника відому кількість барвника вводять болюсно та якомога швидше за допомогою серцевого катетера до обраних ділянок судинної системи. Прилад для

зчитування (оксиметр або денситометр) прикріплюють до голки або катетера для забору зразка суміші барвник-кров у місці забору з системної артерії.

В стерильних умовах порошок індоціаніну зеленого розчиняють водою для ін'єкцій. Розчин слід використати протягом 6 годин після розведення. Розчин не можна використовувати, якщо в ньому присутній осад.

Звичайні дози індоціаніну зеленого для кривих розведень наступні:

- дорослі (у тому числі пацієнти літнього віку) і діти віком від 12 років – 5,0 мг;
- діти віком від 2 до 12 років – 2,5 мг;
- діти віком від 0 до 2 років – 1,25 мг.

Ці дози барвника зазвичай вводять в об'ємі 1 мл.

Для виконання діагностичної катетеризації серця рекомендовано в середньому п'ять кривих розведень. Загальна доза введеного барвника має бути нижчою 2 мг/кг маси тіла.

Для промивання шприца використовують воду для ін'єкцій.

Для видалення залишкового барвника з серцевого катетера слід використовувати ізотонічний фізіологічний розчин, щоб запобігти потраплянню барвника в кровообіг та уникненню гемолізу. Також, слід використовувати фізіологічний розчин у всіх інших етапах процедури катетеризації, за винятком промивання шприца для ін'єкції барвника.

Калібрувальні криві барвника

Для кількісного визначення барвника методом кривих розведень, стандартні розведення індоціаніну зеленого в цільній крові проводять наступним чином.

Необхідно використовувати той самий барвник, який був використаний для ін'єкцій для приготування стандартних розведень. Найбільш концентрований розчин барвника готують шляхом точного розведення 1 мл з концентрацією барвника 5 мг/мл у 7 мл дистильованої води. Потім концентрацію послідовно зменшують удвічі, розбавляючи 4 мл отриманого розчину у 4 мл дистильованої води.

Якщо для кривих розведень використовували концентрацію 2,5 мг/мл, то до 1 мл барвника з концентрацією 2,5 мг/мл додають 3 мл дистильованої води для отримання найбільш концентрованого стандартного розчину. Потім цю концентрацію послідовно зменшують удвічі, розбавляючи 2 мл отриманого розчину в 2 мл дистильованої води. Потім порції по 0,2 мл (точно виміряні за допомогою каліброваного шприца) цих розчинів барвника додають до 5 мл аліквоти крові пацієнта, що дає кінцеві концентрації барвника в крові, починаючи з 24,0 мг/л (фактична концентрація залежить від точного об'єму доданого барвника). Ця концентрація зазвичай зменшується удвічі в наступних аліквотах досліджуваної крові. Ці аліквоти крові, що містять відому кількість барвника, а також холостий розчин, з якого додавали 0,2 мл фізіологічного розчину, який не містить барвника, пропускають через детекторний прилад, і будують калібрувальну криву із зчитаних відхилень.

Дослідження функції печінки

Завдяки своєму спектру поглинання зміну концентрації індоціаніну зеленого в крові контролюють використовуючи денситометрію з вушним датчиком або шляхом забору зразків крові через певні проміжки часу. Методика для обох методів полягає в наступному.

Дослідження пацієнта повинно бути натщесерце. Пацієнта необхідно зважити та розрахувати дозу виходячи з концентрації 0,5 мг/кг маси тіла.

В стерильних умовах порошок індоціаніну зеленого слід розчинити водою для ін'єкцій.

5 мл води для ін'єкцій точно відмірюють та додають у флакон з 25 мг індоціаніну зеленого, що дає 5 мг барвника в 1 мл розчину.

Розраховану кількість барвника (0,5 мг/кг маси тіла) вводять у просвіт вени руки якомога швидше, не дозволяючи барвнику вийти поверх вени (Якщо використовують фотометричний метод, перед ін'єкцією індоціаніну зеленого відбирають 6 мл венозної крові з руки пацієнта для отримання холостої сироватки та побудови стандартної кривої. Кількість барвника вводять використовуючи ту саму голку).

Денситометрія з вушним датчиком.

Також використовують оксиметрію з вушним датчиком, яка дозволяє контролювати появу і зникнення індоціаніну зеленого без необхідності забору і спектрофотометричного аналізу зразків крові для калібрування. Слід використовувати денситометр, який представляє собою компенсаційний фотоелектричний елемент для корекції змін в об'ємі крові та гематокриті та фотоелектричний елемент, який реєструє рівні. Цей пристрій дозволяє одночасно вимірювати серцевий викид, об'єм крові та печінковий кліренс індоціаніну зеленого. Цей метод використовують у новонароджених, здорових дорослих та дітей, і у дорослих із захворюваннями печінки. У нормі швидкість виведення складає 18 – 24 % за хвилину. У зв'язку з відсутністю додаткового видалення печінки, індоціанін зелений підходить для послідовного вивчення важкого хронічного захворювання печінки та забезпечення стабільного вимірювання печінкового кровообігу. У більш високих дозах є особливо важливим при виявленні індукованих лікарськими засобами змін функції печінки та для виявлення легкого ураження печінки.

При використанні денситометра з вушним датчиком дозування 0,5 мг/кг у нормі дає наступну криву.

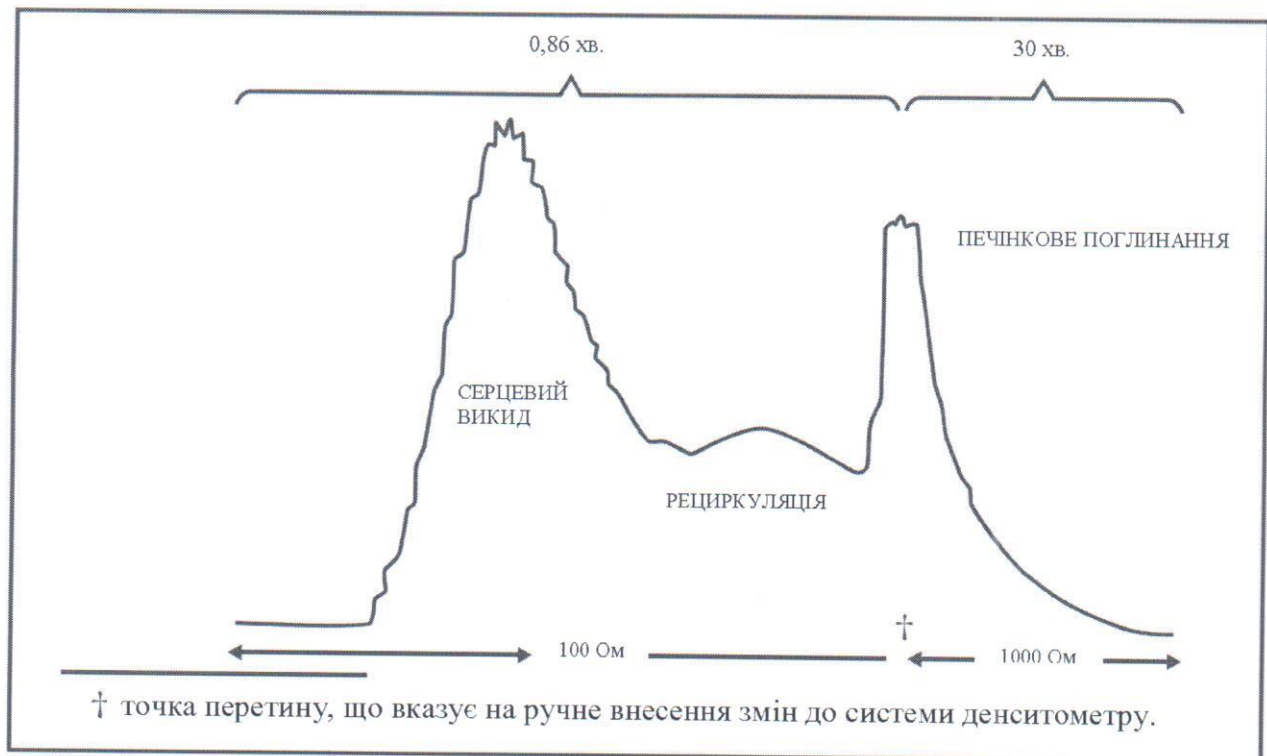


Рис. 1

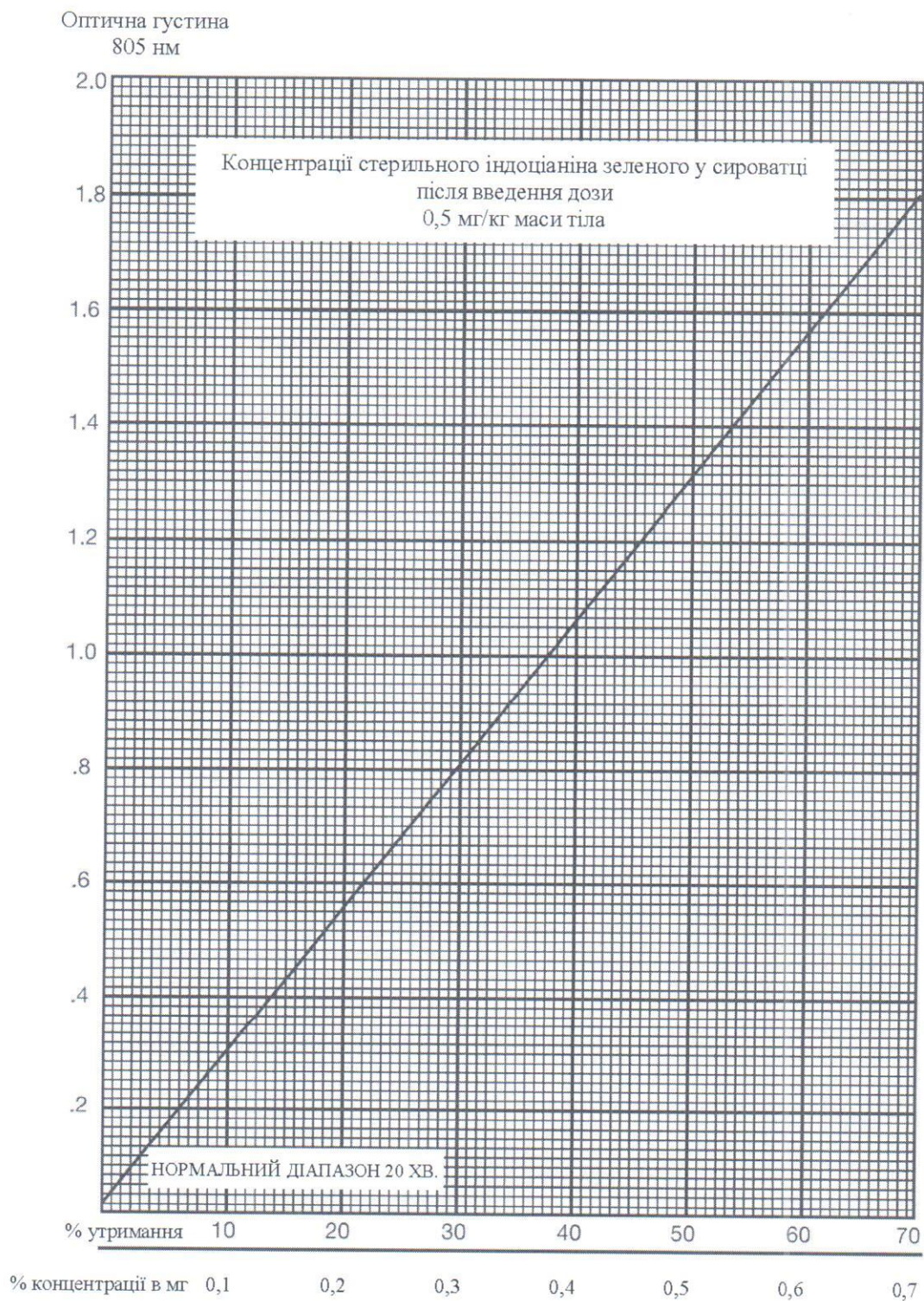


Рис. 2

Фотометричний метод

Визначення з використанням відсотку утримування барвника

- Показано типову криву, отриману шляхом побудови графіку залежності концентрації барвника від оптичної густини. Відсоток утримування може бути зчитано з цього графіку. Для більш точних результатів, криву з використанням крові пацієнта і флакону індоціаніну зеленого, що використовується у визначенні, може бути побудовано наступним чином:

1. Беруть 6 мл венозної крові, яка не містить барвника, з руки пацієнта та переносять у пробірку, дають крові згорнутися. Сироватку слід відділити за допомогою центрифугування.
2. 1 мл отриманої сироватки, поміщають піпеткою у мікрокувету.
3. Встановлюють першу довжину хвилі (λ) 805 нм для зчитування водного розчину стерильного індоціаніну зеленого з концентрацією 5 мг/мл у сироватці, яка дає розведення 5 мг/мл, стандартне для 50 % утримування. (2-га довжина хвилі (λ) 835 нм водного розчину індоціаніну зеленого з концентрацією 5 мг/мл дає стандартне утримування 100 %, однак дана концентрація не може бути зчитана спектрофотометром).
4. Вимірюють оптичну густину отриманого розчину за довжини хвилі 805 нм, використовуючи сироватку здорового пацієнта в якості холостого розчину.
5. Будують графік для 50 % утримування на міліметровому папері, як зображено на ілюстрації, використовуючи результати, отримані в п. 4. Проводять пряму, що з'єднує цю точку з нульовими координатами.

Визначення відсотка утримування

Через 20 хвилин після введення індоціаніну зеленого забирають зразок крові, взятий з вени протилежної руки, до тієї, у яку вводився препарат. Дають крові згорнутися, центрифугують її та визначають оптичну густину отриманої сироватки за довжини хвилі 805 нм, використовуючи сироватку здорового пацієнта. Концентрацію барвника визначають, використовуючи вищенаведену криву. Зразок сироватки, відібраний через 20 хвилин після введення індоціаніну зеленого, у здорових пацієнтів повинен містити не більше 4 % від початкової концентрації барвника. Метод визначення відсотка утримування є менш точним, аніж метод визначення з використанням відсоткового утримування барвника. Гемоліз не має заважати визначенню.

Визначення з використанням швидкості зникнення барвника

Для обчислення швидкості зникнення барвника у відсотках забирають зразки через 5, 10, 15 і 20 хвилин після ін'єкції індоціаніну зеленого. Готують зразок, використовуючи методику попереднього розділу, та вимірюють оптичну густину за довжини хвилі 805 нм, використовуючи сироватку здорового пацієнта в якості холостого розчину. Концентрацію кожного досліджуваного зразка індоціаніну зеленого визначають за допомогою проілюстрованої концентраційної кривої. Значення повинні бути нанесені на напівлогарифмічний папір.

Оптичну густину зразків, що містять індоціанін зелений, слід вимірювати при однаковій температурі, оскільки коливання температури можуть впливати на результати.

Стандартні значення: відсоткова швидкість зникнення у здорових пацієнтів становить від 18 до 24 % за хвилину. Стандартний біологічний напівперіод становить від 2,5 до 3,0 хвилин.

Офтальмологічна ангиографія

Спектри збудження та випромінювання (рис. 3) та спектри поглинання (рис. 4) індоціаніну зеленого є доречними в офтальмологічній ангиографії.

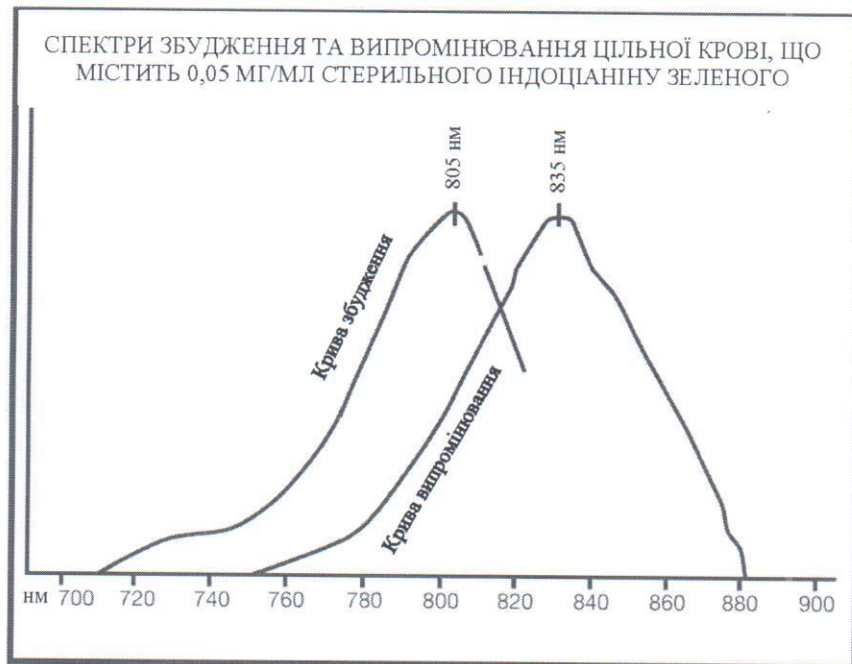


Рис. 3

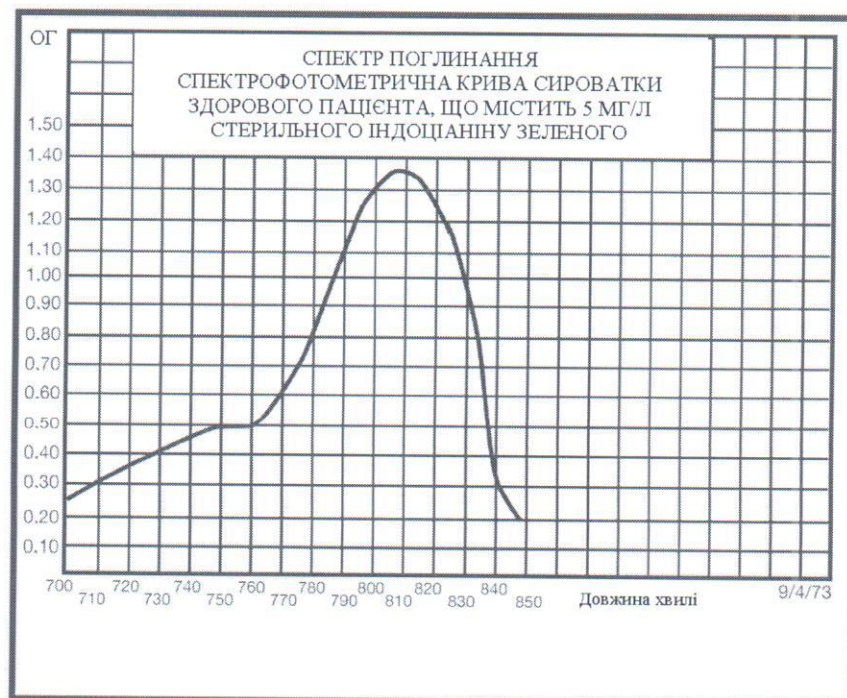


Рис. 4

Слід застосовувати дозування до 40 мг індоціаніну зеленого в 2 мл води для ін'єкцій залежно від обладнання для візуалізації та методики. Індоціанін зелений слід вводити болюсно в латеральну підшкірну вену руки, після чого необхідно негайно ввести болюсно 5 мл фізіологічного розчину.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям від народження (додатково див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Немає даних, що описують ознаки, симптоми або лабораторні дані щодо передозування. LD50 після внутрішньовенного введення коливається у межах 60-80 мг/кг для мишей, 50-70 мг/кг для пацюків та 50-80 мг/кг для кролів. На основі площі поверхні тіла ці дози у 2,4-13 разів перевищують максимально рекомендовану дозу для людини (MRHD), що складає 2 мг/кг для проведення досліджень методом розведення барвника, у 10-52 рази перевищують MRHD, що складає 0,5 мг/кг для проведення досліджень функції печінки, та у 7-39 разів перевищують MRHD, що складає 0,67 мг/кг для проведення досліджень офтальмологічної ангиографії.

Побічні реакції.

Незалежно від наявності в анамнезі алергічних реакцій на йодиди, у пацієнтів були зареєстровані кропив'янка або анафілактичні реакції. У разі виникнення таких реакцій, слід провести специфічну терапію, наприклад, адреналіном, антигістамінними препаратами та кортикостероїдами.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій необхідно повідомити ТОВ «ЕДЖАЙЛ АЙПІ ГРУП» за адресою: пров. Банний, 1, офіс № 7, Харків, 61003, Україна; цілодобовий тел.: +38-093-094-98-84; факс: +380577032165; e-mail: e.holina@mspcorporate.com

Термін придатності. 5 років.

Пропонований термін придатності після розведення 6 годин.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 20 °С до 25 °С.

Несумісність.

Лікарські засоби, що містять у своєму складі натрію бісульфіт, в тому числі деякі препарати гепарину, знижують пік поглинання індоціаніну зеленого у крові, тому їх не використовують як антикоагулянти для забору зразків крові для аналізу.

Упаковка.

По 25 мг у флаконі з темного скла; по 5 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Діагностик Грін ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Отто-Ган-Штрассе 20, Ашхайм-Дорнах, Баварія, 85609, Німеччина.

Заявник.

Діагностик Грін ГмбХ.

Місцезнаходження заявника.

Отто-Ган-Штрассе 20, 85609 Ашхайм-Дорнах, Німеччина.