

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

VERDYE 5 mg/ml prašak za otopinu za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 25 mg indocijaninskog zelenila (za rekonstituciju s 5 ml vode za injekcije).  
Jedna bočica sadrži 50 mg indocijaninskog zelenila (za rekonstituciju s 10 ml vode za injekcije).

1 ml rekonstituirane otopine za injekciju sadrži 5 mg indocijaninskog zelenila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.  
Tamnozeleni prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

#### Dijagnostičke indikacije

##### **Dijagnostika srca, krvožilnog i mikrokrvožilnog sustava:**

- mjerenje minutnog volumena i udarnog volumena
- mjerenje cirkulirajućeg volumena krvi
- mjerenje cerebralne perfuzije

##### **Dijagnostika funkcije jetre:**

- mjerenje protoka krvi u jetri
- mjerenje funkcije izlučivanja jetre

##### **Oftalmološka angiografska dijagnostika:**

- mjerenje perfuzije žilnice

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Jedna doza po mjerenju u odraslih, starijih osoba, adolescenata, djece:

**Dijagnostika koronarne, krvožilne, mikrokrvožilne i tkivne perfuzije kao i cerebralnog protoka krvi:** 0,1 do 0,3 mg/kg tjelesne težine u obliku bolus injekcije

**Dijagnostika funkcije jetre:** 0,25 do 0,5 mg/kg tjelesne težine u obliku bolus injekcije

**Oftalmološka angiografija:** 0,1 do 0,3 mg/kg tjelesne težine u obliku bolus injekcije

Ukupna dnevna doza:

**Odrasli, stariji, adolescenti 11 - 18 godina:**

Ukupnu dnevnu dozu VERDYE treba održavati na ispod 5 mg/kg tjelesne težine.

**Djeca 2 - 11 godina:**

Ukupnu dnevnu dozu treba održavati na ispod 2,5 mg/kg tjelesne težine.

**Djeca 0 - 2 godine:**

Ukupnu dnevnu dozu treba održavati na ispod 1,25 mg/kg tjelesne težine.

*Pedijatrijska populacija*

Jednokratne doze za primjenu u pedijatriji iste su kao za odrasle, ali ukupnu dnevnu dozu potrebno je držati ispod 2,5 mg/kg tjelesne težine u djece od 2 - 11 godina i ispod 1,25 mg/kg tjelesne težine u djece od 0 - 2 godine.

*Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

VERDYE nije bio formalno ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nisu dostupne preporuke o specifičnoj dozi za tu populaciju bolesnika. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je pažljivo nadzirati radi moguće pojave nuspojava (vidjeti dio 4.4).

*Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

VERDYE nije bio formalno ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Nisu dostupne preporuke o specifičnoj dozi za tu populaciju bolesnika. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (npr. alkoholna ili bilijarna ciroza) može biti smanjen klirens indocijaninske zelene boje iz plazme.

Način primjene

Prije primjene prašak se mora rekonstituirati vodom za injekcije. Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Rekonstituirana otopina bistra je i bez vidljivih čestica.

Dijagnostički postupci primjenom lijeka VERDYE moraju se obavljati pod nadzorom liječnika.

VERDYE je namijenjen intravenskom ubrizgavanju putem injekcijske igle, središnjeg ili perifernog katetera ili srčanog katetera.

Način i mjesto primjene VERDYE od presudne su važnosti za kvalitetu mjerenja. U pravilu, za postizanje optimalne kvalitete krivulja razrjeđivanja indikatora prvog prolaza, injekciju je potrebno ubrizgati što bliže vaskularnom sloju, organu ili željenom tkivu.

Kod ubrizgavanja u perifernu venu, venepunkciju treba izvesti nakon postavljanja podveze. VERDYE se mora ubrizgati odmah po otpuštanju podveze, a ruku treba podignuti. Time se osigurava brzi transport boje s mjesta primjene injekcije, a periferno ubrizgavanje tada je praktički ekvivalentno ubrizgavanju u središnju venu.

**Metode mjerenja**

Maksimumi apsorpcije i emisije indocijaninskog zelenila nalaze se u blizini infracrvenog područja, maksimum apsorpcije na 800 nm i maksimum emisije za mjerenje fluorescencije na 830 nm.

U *in vitro* testovima indocijaninsko zelenilo ostaje stabilno u ljudskom serumu nekoliko dana. Otopljeno u vodi, indocijaninsko zelenilo ne pokazuje detektabilnu razgradnju najmanje nekoliko sati.

**Mjerenje srčanog, krvožilnog i cerebralnog protoka krvi i funkcije jetre**

Područja ispod krivulje prvog prolaska, vrijeme prolaska, poluvijek, brzina nestajanja plazme i stopa zadržavanja VERDYE mogu se odrediti:

- a. neinvazivno, pulsno obojanom denzitometrijom ili bliskom infracrvenom spektroskopijom
- b. invazivno, fiberoptičkim sondama/kateterima u prikladnim krvnim žilama

- c. konvencionalno, određivanjem koncentracije bilo kontinuiranim povlačenjem heparinirane krvi pomoću denzitometra s kivetama ili uzimanjem uzoraka krvi i mjerenjem koncentracije u plazmi u fotometru.

### **Procjena perfuzije fundusa u oftalmološkoj angiografiji**

Perfuzija fundusa oka može se odrediti i kvantificirati oftalmološkom fluorescentnom angiografijom.

### **Mjerenje tkivne perfuzije**

Perfuzija tkiva površinskih slojeva tkiva može se učiniti vidljivom i kvantificirati pomoću videoangiografije bliskom infracrvenom fluorescencijom.

## **4.3 Kontraindikacije**

VERDYE je iz sigurnosnih razloga kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na indocijaninsko zelenilo ili na natrijev jodid, osim ako se ne poduzmu posebne mjere opreza
- u bolesnika s preosjetljivošću na jod
- u bolesnika s hipertiroidizmom, bolesnika s autonomnim adenomima štitnjače
- budući da su pokusi *in vitro* pokazali da indocijaninsko zelenilo utječe na sposobnost proteinskog vezivanja bilirubina (konjugacija), VERDYE se ne smije primjenjivati u nedonoščadi ili novorođenčadi u kojih je indicirana zamjenska transfuzija zbog hiperbilirubinemije
- ako se injekcija VERDYE u prošlosti loše podnijela ne smije se više primijeniti jer se mogu javiti ozbiljne anafilaktičke reakcije.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

- Budući da se nakon primjene VERDYE mogu javiti ozbiljne anafilaktičke reakcije, injekcija se smije primjenjivati samo pod nadzorom liječnika.
- Zbog povećane učestalosti nuspojava u bolesnika s ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom, VERDYE se smije primjenjivati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.
- Heparinski pripravci koji sadrže natrijev bisulfit smanjuju vršnu apsorpciju indocijaninskog zelenila u plazmi i krvi te se stoga ne smiju primjenjivati kao antikoagulans za prikupljanje uzoraka za analizu.
- Indocijaninsko zelenilo stabilno je u plazmi i punoj krvi, tako da se uzorci dobiveni postupcima neprekidnog uzimanja uzoraka mogu očitavati satima kasnije. Pri rukovanju otopinom boje moraju se primjenjivati sterilne tehnike.
- Sadržaj joda u lijeku VERDYE može ometati testove štitnjače provedene prije ili nakon primjene boje. Stoga se ispitivanja nakupljanja radioaktivnog joda ne smiju provoditi najmanje tjedan dana nakon primjene boje VERDYE.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U vezi s nekompatibilnostima s otopalima za razrjeđivanje vidjeti dio 6.6.

Klirens indocijaninskog zelenila mogu promijeniti lijekovi koji utječu na rad jetre.

Probenecid i neki od njegovih metabolita mogu se izlučiti u žuč i mogu smanjiti lučenje indocijaninskog zelenila što može za posljedicu imati nepouzdana rezultata testa funkcije jetre indocijaninskim zelenilom.

Istodobna primjena određenih lijekova i injekcija može promijeniti apsorpciju. Apsorpcija se smanjuje injekcijama koje sadrže natrijev bisulfit (naročito u kombinaciji s heparinom). U nastavku se daje pregled interakcije s drugim lijekovima:

- Lijekovi i tvari koji mogu smanjiti apsorpciju:

- antikonvulzivi
  - bisulfitni spojevi
  - haloperidol
  - heroin
  - petidin
  - metamizol
  - metadon
  - morfin
  - nitrofurantoin
  - opijumski alkaloidi
  - fenobarbital
  - fenilbutazon
- Lijekovi i tvari koji mogu povećati apsorpciju:
    - ciklopropan
    - probenacid
    - rifamicin

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Podaci na ograničenom broju (242) izloženih trudnoća ne ukazuju na štetne učinke indocijaninskog zelenila na trudnoću ili na zdravlje fetusa/novorođenčeta. Do danas nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Nisu dostupne studije o reprodukciji, teratogenosti ili kancerogenim svojstvima na životinjama. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Potreban je oprez pri propisivanju trudnicama. Višestruke primjene u jednom danu moraju se izbjegavati.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, treba biti oprezan kada se indocijaninsko zelenilo primjenjuje u dojljia.

##### Plodnost

Nema podataka o učinku indocijaninske zelene boje na plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Ocjena nuspojava temelji se na sljedećim definicijama učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Anafilaktičke ili urtikarijske reakcije zabilježene su u bolesnika s povijesti alergije na jodide ili bez nje.

Također je u vrlo rijetkim slučajevima opisan spazam koronarnih arterija.

Poznato je da injekcija pripravaka indocijaninskog zelenila u vrlo rijetkim slučajevima može izazvati mučninu i anafilaktoidne ili anafilaktičke reakcije ( $< 1/10000$ ). U bolesnika s terminalnom bubrežnom insuficijencijom čini se da je povećana mogućnost pojave anafilaktičke reakcije. Simptomi koje treba

spomenuti su: nemir, osjećaj topline, pruritus, urtikarija, ubrzan rad srca, pad krvnog tlaka i nedostatak zraka, bronhospazam, crvenilo, zastoj srca, laringospazam, edem lica, mučnina. Zajedno s anafilaktoidnom reakcijom može se pojaviti hipereozinofilija.

Ako se, suprotno očekivanjima, pojave simptomi anafilaksije, treba odmah poduzeti sljedeće:

- obustaviti daljnju primjenu lijeka VERDYE ostavljajući injekcijski kateter ili kanilu u veni
- održavati prohodnost dišnih putova
- ubrizgati 100-300 mg hidrokortizona ili sličnog pripravka brzom intravenskom injekcijom
- nadomjestiti volumen izotoničnom otopinom elektrolita
- davati kisik, nadgledati krvotok
- polako intravenski davati antihistaminike

Sljedeće dodatne mjere indicirane su u slučajevima anafilaktičkog šoka:

- postaviti bolesnika u ležeći položaj s podignutim nogama
- brzo nadomjestiti volumen npr. izotoničnom otopinom elektrolita (infuzija pod pritiskom), plazma ekspanerima.
- odmah intravenski primijeniti 0,1-0,5 mg adrenalina (epinefrina) razrijeđenog do 10 ml s 0,9% fiziološke otopine (ponoviti nakon 10 minuta ako je potrebno).

Urtikarijske reakcije kože javljale su se vrlo rijetko (<1/10000).

Prijavljena su dva smrtna ishoda anafilaktičkog šoka nakon primjene indocijaninskog zelenila tijekom kateterizacije srca. Jedan od njih bio je u bolesnika s alergijom na penicilin i sumpor u anamnezi. Smrti zbog anafilaksije dogodile su se u manje od 1/330000 bolesnika (procjena), uključujući pojedinačna izvješća.

Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Anafilaktoidna reakcija, Anafilaktička reakcija
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Koronarni arteriospazam
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo rijetko	Mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	Urtikarija

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Do sada nije zabilježen slučaj predoziranja ili laboratorijskih nalaza popraćenih predoziranjem lijekom VERDYE.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Dijagnostička sredstva, Ostala dijagnostička sredstva  
ATK oznaka: V04CX01

Djelatna tvar u lijeku VERDYE je indocijaninsko zelenilo.

Molekulska je formula je  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ . Molekulska masa je 774,96 daltona.

Indocijaninsko zelenilo ima oštro definiranu spektralnu vršnu apsorpciju bliske infracrvene svjetlosti na 800 nm u krvnoj plazmi ili krvi. To je jednaka valna duljina na kojoj je optička gustoća oksigeniranog hemoglobina u krvi približno jednaka gustoći smanjenog hemoglobina. Stoga ova koincidentna apsorpcija svjetlosti omogućuje mjerenje koncentracije indocijaninskog zelenila u krvi, plazmi i serumu u smislu njegove optičke gustoće na 800 nm, neovisno o varijacijama razine zasićenja kisikom.

Indocijaninsko zelenilo omogućava bilježenje krivulja razrjeđivanja indikatora u dijagnostičke i istraživačke svrhe.

Indocijaninsko zelenilo ne pokazuje farmakološke učinke kada se primjenjuje intravenski.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Distribucija

Nakon intravenske injekcije indocijaninsko zelenilo ne prolazi značajnu ekstrahepatičnu ili enterohepatičnu cirkulaciju; istodobne procjene arterijske i venske krvi pokazale su zanemariv unos boje bubrežnim, perifernim ili plućnim putem. U zdravih dobrovoljaca indocijaninsko zelenilo ne može se detektirati ni u mokraći ni u cerebrospinalnoj tekućini. Indocijaninsko zelenilo ne prelazi placentarnu barijeru. Volumen raspodjele odgovara volumenu krvi. Nakon oralne ili rektalne primjene indocijaninsko se zelenilo ne apsorbira iz crijeva.

### Vezivanje na proteine

Nakon intravenske injekcije, indocijaninsko zelenilo brzo se veže na proteine plazme, čiji je glavni nositelj beta-apolipoprotein B (95%).

### Biotransformacija

Indocijaninsko zelenilo se ne metabolizira.

### Eliminacija

Nestanak plazme je dvofazan, s početnim poluvijekom eliminacije  $t_{1/2}$  od 3-4 min i sekundarnom fazom s  $t_{1/2}$  od otprilike 60-80 min, ovisno o dozi.

Indocijaninsko zelenilo preuzima se iz plazme gotovo isključivo putem jetrenih parenhimskih stanica s maksimalnom brzinom preuzimanja (transportni maksimum:  $T_m$  približno 0,1 mg/minuta/kg), a izlučuje se nemetabolizirano i nekonjugirano u potpunosti u žuč. Maksimalna koncentracija u žuči postiže se nakon otprilike 1/2-2 sata, ovisno o ubrizganoj količini.

Nakon žučne opstrukcije, boja se pojavljuje u jetrenoj limfi, neovisno o žuči, što upućuje na to da je žučna sluznica dovoljno intaktna da spriječi difuziju boje, iako dopušta difuziju bilirubina.

Kako se indocijaninsko zelenilo ne reapsorbira u crijevima, nema enterohepatične cirkulacije.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost:  $LD_{50}$  nakon jedne i.v. doze iznosio je 87 mg/kg u štakora, 60 mg/kg u miševa i između 50 mg/kg i 80 mg/kg u kunića. Nakon otapanja u vodi za injekcije i primjene intraperitonealnom injekcijom u miševa utvrđeno je da je  $LD_{50}$  iznosio 650 mg/kg tjelesne težine. Nisu opažene makroskopske ili histopatološke promjene.

Genetska toksičnost: nije utvrđeno da je indocijaninsko zelenilo mutageno u provedenim testovima (Amesov test, test genske mutacije – lokus timidin kinaze/ $TK^{+/-}$  – na stanicama mišjega limfoma L5178Y, test aberacije kromosoma na stanicama kineskog hrčka V79).

Nisu dostupne studije o reprodukciji, teratogenosti ili kancerogenim svojstvima na životinjama, no desetljeća iskustva na ljudima nisu pokazala pojavu tih svojstava.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Nema.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Ovaj se lijek ne smije razrjeđivati otopinama koje sadrže soli (fiziološka otopina, Ringerova otopina itd.) jer to može izazvati taloženja boje. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

Nakon rekonstitucije otopinu treba upotrijebiti odmah, zaštićenu od svjetlosti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Spremnik: staklena bočica boje jantara (vrsta I)

Zatvaranje: gumeni čep (brombutil, sivi) učvršćen aluminijskim zatvaračem prekrivenim plavim zaštitnim zatvaračem od polipropilena

#### Veličine pakiranja:

5 bočica, svaka sa sadržajem od 25 mg praška za otopinu za injekcije

5 bočica, svaka sa sadržajem od 50 mg praška za otopinu za injekcije

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Lijek treba rekonstituirati neposredno prije primjene.

Ovaj se lijek rekonstituirira dodavanjem 5 ml vode za injekcije u bočicu koja sadrži 25 mg djelatne tvari ili 10 ml vode za injekcije u bočicu koja sadrži 50 mg djelatne tvari, dajući u oba slučaja tamnozelenu otopinu za injekcije koncentracije od 5 mg/ml (0,5% w/v).

Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu. Primijeti li se nekompatibilnost u obliku zamućene otopine, rekonstituiranu otopinu treba baciti.

Upotrebljavajte samo bistre otopine bez vidljivih čestica.

Ovaj je lijek samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Diagnostic Green Limited,  
Athlone Business & Technology Park,  
Garrycastle,  
Athlone,  
Co. Westmeath,  
N37 F680  
Irska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-966423082

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

29.06.2022/ 17.08.2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17. kolovoza 2023.