

---

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Verdye 5 mg/ml prašek za raztopino za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 25 mg indocianinsko zeleno (za rekonstitucijo s 5 ml vode za injekcije).  
Ena viala vsebuje 50 mg indocianin zelene (za rekonstitucijo z 10 ml vode za injekcije).

1 ml rekonstituirane raztopine za injiciranje vsebuje 5 mg indocianinsko zeleno.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.  
Temno zelen prašek.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

#### Diagnostične indikacije

##### **Kardiološka, cirkulacijska in mikrocirkulacijska diagnostika:**

- merjenje minutnega volumna srca in utripnega volumna
- merjenje volumna krvi v obtoku
- merjenje cerebralne perfuzije

##### **Diagnostika delovanja jeter:**

- merjenje pretoka krvi v jetrih
- merjenje jetrnega izločanja

##### **Oftalmološka angiografska diagnostika:**

- merjenje perfuzije žilnice

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Enkratni odmerek na meritev pri odraslih, starejših, mladostnikih in otrocih:

**Kardiološka, cirkulacijska, mikrocirkulacijska diagnostika in diagnostika tkivne perfuzije ter cerebralni pretok krvi:** od 0,1 do 0,3 mg/kg telesne mase v obliki bolusne injekcije

**Diagnostika delovanja jeter:** od 0,25 do 0,5 mg/kg telesne mase v obliki bolusne injekcije

**Oftalmološka angiografija:** od 0,1 do 0,3 mg/kg telesne mase v obliki bolusne injekcije

Skupni dnevni odmerek:

**Odrasli, starejši, mladostniki, stari 11 - 18 let:**

Skupni dnevni odmerek zdravila Verdye ne sme preseči 5 mg/kg telesne mase.

**Otroci, stari 2 - 11 let:**

Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 2,5 mg/kg telesne mase.

**Otroci, stari 0 - 2 let:**

Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 1,25 mg/kg telesne mase.

*Pediatrična populacija*

Enkratni odmerki, ki jih je treba uporabiti pri pediatričnih bolnikih, so enaki kot za odrasle, vendar mora biti skupni dnevni odmerek pri otrocih, starih od 2 do 11 let, manjši od 2,5 mg/kg telesne mase, pri otrocih, starih od 0 do 2 leti, pa manjši od 1,25 mg/kg telesne mase.

*Bolniki z okvaro ledvic*

Zdravila Verdye pri bolnikih z okvaro ledvic niso formalno preučevali. Posebna priporočila za odmerjanje za to populacijo bolnikov niso na voljo. Bolnike s hudo okvaro ledvic je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

*Bolniki z okvaro jeter*

Zdravila Verdye pri bolnikih z okvaro jeter niso formalno preučevali. Posebna priporočila za odmerjanje za to populacijo bolnikov niso na voljo. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (npr. z alkoholno ali biliarno cirozo) je plazemski očistek indocianinsko zelenega lahko zmanjšan.

Način uporabe

Pred odmerjanjem mora biti prašek rekonstituiran z vodo za injekcije. Za navodila glede rekonstitucije zdravila glejte poglavje 6.6.

Rekonstituirana raztopina je bistra in ne vsebuje vidnih delcev.

Diagnostične postopke z zdravilom Verdye je treba izvajati pod nadzorom zdravnika.

Zdravilo Verdye je namenjeno intravenskemu injiciranju z injekcijsko iglo, centralnim ali perifernim katetrom ali srčnim katetrom.

Dajanje in mesto dajanja zdravila Verdye sta ključnega pomena za kakovost meritev. Za doseganje krivulj redčenja indikatorja prvega prehoda optimalne kakovosti mora biti injiciranje čim bližje žilnemu povirju, organu ali tkivu, ki ga preiskujemo.

Pri perifernem injiciranju je treba venepunkcijo izvesti po namestitvi zažemke. Po sprostitvi zažemke je treba takoj injicirati zdravilo VERDYE in dvigniti roko. To zagotavlja hiter prenos barvila z mesta injiciranja, tako da je injiciranje v periferno veno nato praktično enakovredno injiciranju v centralno veno.

**Metode merjenja**

Absorpcijski in emisijski maksimum indocianinsko zelenega sta v bližnjem infrardečem območju, absorpcijski maksimum je pri 800 nm in emisijski maksimum za merjenje fluorescence je pri 830 nm.

Pri preiskavah *in-vitro* indocianinsko zeleno ostane stabilno v človeškem serumu več dni. Po raztapljanju indocianinsko zelenega v vodi vsaj nekaj ur ni bilo zaznati razgradnje.

**Merjenje kardiološkega, cirkulacijskega in cerebralnega pretoka krvi ter delovanja jeter**

Območja pod krivuljo prvega prehoda, čas prehoda, razpolovni čas, hitrost izginjanja indikatorja iz plazme in stopnjo zadrževanja zdravila Verdye je mogoče določiti:

- a. neinvazivno z denzitometrijo s pulznim vkapljanjem barvila ali bližnjo infrardečo spektroskopijo
- b. invazivno s fiberoptičnimi sondami/katetri v ustreznih žilah
- c. običajno z določitvijo koncentracije, bodisi s stalnim odvzemom heparinizirane krvi s kivetnim denzitometrom bodisi z odvzemom vzorcev krvi in merjenjem koncentracije v plazmi v fotometru

#### **Vrednotenje perfuzije fundusa v oftalmološki angiografiji**

Perfuzijo očesnega fundusa lahko določimo in izmerimo z oftalmično fluoresceinsko angiografijo.

#### **Merjenje perfuzije tkiva**

Perfuzijo tkiva površinskih tkivnih plasti lahko prikažemo in izmerimo s pomočjo infrardeče fluoresceinske video angiografije.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Verdye je iz varnostnih razlogov kontraindicirano:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na indocianinsko zeleno ali na natrijev jodid, razen če se upoštevajo posebni previdnostni ukrepi,
- pri bolnikih s preobčutljivostjo na jod,
- pri bolnikih s hipertiroidizmom, bolnikih z avtonomnimi adenomi ščitnice
- ker so poskusi *in-vitro* pokazali, da indocianinsko zeleno izpodriva bilirubin iz njegove vezave na beljakovine, se zdravila Verdye ne sme uporabljati pri nedonošenčkih ali novorojenčkih, pri katerih je zaradi hiperbilirubinemije indicirana izmenjalna transfuzija,
- če je bilo injiciranje zdravila Verdye v preteklosti slabo prenašano, se ga ne sme več uporabljati, ker se lahko pojavijo hude anafilaktične reakcije.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

- Ker se lahko po uporabi zdravila Verdye pojavijo hude anafilaktične reakcije, se sme uporabljati le pod nadzorom zdravnika.
- Zaradi povečane incidence neželenih učinkov pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je treba zdravilo Verdye uporabljati le po natančni oceni koristi/tveganja.
- Heparinski pripravki, ki vsebujejo natrijev bisulfit, zmanjšajo absorpcijski vrh indocianinsko zelenega v plazmi in krvi in se zato ne smejo uporabljati kot antikoagulant za odvzem vzorcev za analizo.
- Indocianinsko zeleno je stabilno v plazmi in polni krvi, tako da lahko vzorce, pridobljene s prekinitvenimi tehnikami vzorčenja, beremo tudi ure pozneje. Pri ravnanju z raztopino barvila je treba uporabiti sterilne tehnike.
- Vsebnost joda v zdravilu Verdye lahko vpliva na preiskave ščitnice, opravljene pred ali po dajanju barvila. Zato se študij privzema radioaktivnega joda ne sme izvajati vsaj en teden po uporabi zdravila Verdye.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Glede inkompatibilnosti s topili za redčenje glejte poglavje 6.6.

Na očistek indocianinsko zelenega lahko vplivajo zdravila, ki vplivajo na delovanje jeter.

Probenecid in nekateri njegovi presnovki se lahko izločajo v žolč in lahko zmanjšajo izločanje indocianinsko zelenega v žolču, kar lahko vpliva na rezultate preiskave delovanja jeter z indocianinsko zelenim.

Sočasna uporaba nekaterih zdravil in injekcij lahko spremeni absorpcijo. Absorpcijo zmanjšajo injekcije, ki vsebujejo natrijev bisulfit (zlasti v kombinaciji s heparinom). Sledi pregled medsebojnega delovanja z drugimi zdravili:

- Zdravila in snovi, ki lahko zmanjšajo absorpcijo:

- antikonvulzivi
- bisulfitne spojine
- haloperidol
- heroin
- petidin
- metamizol
- metadon
- morfij
- nitrofurantoin
- opijski alkaloidi
- fenobarbital
- fenilbutazon

- Zdravila in snovi, ki lahko povečajo absorpcijo:

- ciklopropan
- probenecid
- rifamicin

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o omejenem številu (242) izpostavljenih nosečnosti ne kažejo škodljivih učinkov indocianinsko zelenega na nosečnost ali na zdravje ploda/novorojenega otroka. Do danes ni drugih ustreznih epidemioloških podatkov. Študije razmnoževanja, teratogenosti ali rakotvornih lastnosti pri živalih niso na voljo. Potencialno tveganje za ljudi ni znano.

Pri predpisovanju nosečnicam je potrebna previdnost. Izogibati se je treba večkratni uporabi v enem dnevu.

##### Dojenje

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko, je pri dajanju indocianinsko zelenega doječim ženskam potrebna previdnost.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu indocianinsko zelenega na plodnost ni.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Ocena neželenih učinkov temelji na naslednjih opredelitvah pogostnosti:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )  
Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
Občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )  
Redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )  
Zelo redki ( $< 1/10\ 000$ )  
Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Poročali so o anafilaktičnih reakcijah ali reakcijah z urtikarijo pri bolnikih z ali brez anamneze alergije na jodide.

V zelo redkih primerih so opisali krče koronarnih arterij.

Znano je, da lahko injiciranje pripravkov indocianinsko zelenega v zelo redkih primerih povzroči slabost in anafilaktoidne ali anafilaktične reakcije ( $< 1/10.000$ ). Zdi se, da je pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo povečana možnost anafilaktične reakcije. Simptomi, ki jih je treba omeniti, so: nemir, občutek toplote, srbenje, urtikarija, pospešen srčni utrip, padec krvnega tlaka in zasoplost, bronhospazem, zardevanje, zastoj srca, laringospazem, obrazni edem, slabost. Skupaj z anafilaktoidno reakcijo se lahko pojavi hipereozinofilija.

Če se v nasprotju s pričakovanji pojavijo simptomi anafilaksije, je treba nemudoma sprejeti naslednje ukrepe:

- prenehajte z nadaljnjim dajanjem zdravila Verdye, injekcijski kateter ali kanilo pustite v veni
- poskrbite za proste dihalne poti
- injicirajte 100 - 300 mg hidrokortizona ali podobnega pripravka s hitrim intravenskim injiciranjem
- nadomestite volumen z izotonično raztopino elektrolita
- dajte kisik, spremljajte cirkulacijo
- intravensko počasi odmerite antihistaminike

Naslednji dodatni ukrepi so indicirani v primerih anafilaktičnega šoka:

- bolnika namestite v ležeči položaj z dvignjenimi nogami
- hitro nadomestite volumen z npr. izotonično raztopino elektrolita (infuzija pod tlakom), plazemskimi ekspanderji
- takoj injicirajte 10 ml adrenalina (epinefrina) 0,1–0,5 mg intravensko, razredčenega z 0,9 % fiziološko raztopino (po potrebi ponovite po 10 minutah)

Reakcije z urtikarijo na koži so se pojavile zelo redko ( $< 1/10.000$ ).

Poročali so o dveh anafilaktičnih smrtnih primerih po dajanju indocianinsko zelenega med srčno kateterizacijo. Eden od teh smrtnih primerov je bil bolnik z anamnezo alergije na penicilin in žveplo. Smrti zaradi anafilaksije so se zgodile pri manj kot 1/330.000 bolnikih (ocena), vključno s posameznimi poročili.

Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki	Anafilaktoidna reakcija, Anafilaktična reakcija
Srčne bolezni	Zelo redki	Koronarni arteriospazem
Bolezni prebavil	Zelo redki	Navzea
Bolezni kože in podkožja	Zelo redki	Urtikarija

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje: *Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).*

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Do zdaj niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja zdravila ali laboratorijskih ugotovitvah, ki bi spremljale preveliko odmerjanje zdravila Verdye.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Diagnostiki, Drugi diagnostiki  
Oznaka ATC: V04CX01

Učinkovina v zdravilu Verdye je indocianinsko zeleno.

Molekulska formula je  $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$ . Molekulska masa je 774.96 daltonov.

Indocianinsko zeleno ima ostro določeno spektralno maksimalno absorpcijo bližnje infrardeče svetlobe pri 800 nm v krvni plazmi ali krvi. To je enaka valovna dolžina, pri kateri je optična gostota oksigeniranega hemoglobina v krvi približno enaka gostoti zmanjšane količine hemoglobina. Zaradi te naključne absorpcije svetlobe je mogoče izmeriti koncentracije indocianinskega zelenega v krvi, plazmi in serumu glede na njegovo optično gostoto pri 800 nm, neodvisno od sprememb stopnje nasičenosti s kisikom.

Indocianinsko zeleno omogoča zapis krivulj redčenja indikatorjev tako za diagnostične kot raziskovalne namene.

Indocianinsko zeleno nima farmakoloških učinkov, če se daje intravensko.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Porazdelitev

Po intravenskem injiciranju indocianinsko zeleno nima bistvenega obtoka zunaj jeter ali enterohepatično; sočasne ocene arterijske in venske krvi so pokazale zanemarljiv privzem barvila v ledvice, periferne organe ali pljuča. Pri zdravih prostovoljcih indocianinskega zelenega ni mogoče zaznati ne v urinu ne v cerebrospinalni tekočini. Indocianinsko zeleno ne prehaja placentne pregrade. Volumen porazdelitve ustreza volumnu krvi. Po peroralnem ali rektalnem dajanju se indocianinsko zeleno ne absorbira iz črevesja.

#### Vezava na beljakovine

Po intravenskem injiciranju se indocianinsko zeleno hitro veže na beljakovine v plazmi, katerih glavni nosilec je beta-apolipoprotein B (95 %).

#### Biotransformacija

Indocianinsko zeleno se ne presnavlja.

#### Izločanje

Izginjanje iz plazme je dvofazno in kaže začetni razpolovni čas izločanja  $t_{1/2}$  3 – 4 minute in sekundarno fazo, ki je odvisna od odmerka  $t_{1/2}$  s približno 60 - 80 minutami.

Indocianinsko zeleno iz plazme privzamejo skoraj izključno jetrne parenhimske celice z največjo hitrostjo privzema (transportni maksimum:  $T_m$  približno 0,1 mg/minuto/kg) in se v celoti nepresnovljeno in nekonjugirano izloča v žolč. Najvišja koncentracija v žolču je dosežena po približno  $\frac{1}{2}$ –2 urah, odvisno od injicirane količine.

Po obstrukciji žolča se barvilo pojavi v jetrni limfi, neodvisno od žolča, kar kaže na to, da je žolčna sluznica dovolj nepoškodovana, da preprečuje difuzijo barvila, čeprav omogoča difuzijo bilirubina.

Ker se indocianinsko zeleno ne absorbira ponovno v črevesju, ne pride do enterohepatične cirkulacije.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost:  $LD_{50}$  po enkratnem i.v. odmerku je bila 87 mg/kg pri podganah, 60 mg/kg pri miših in med 50 mg/kg in 80 mg/kg pri kuncih. Po raztapljanju v vodi za injekcije in dajanju z intraperitonealnim injiciranjem pri miših je bil  $LD_{50}$  650 mg/kg telesne mase. Makroskopskih ali histopatoloških sprememb ni bilo opaziti.

Genetska toksičnost: v izvedenih testih se indocianinsko zeleno ni pokazalo kot mutageno (Amesov test, test genske mutacije – lokus za timidin kinazo/ $TK^{+/-}$  - v celicah mišjega limfoma L5178Y, test kromosomske aberacije v celicah V79 kitajskega hrčka).

Študije razmnoževanja, teratogenosti ali rakotvornih lastnosti pri živalih niso na voljo, vendar desetletne izkušnje pri ljudeh niso razkrile nobene pojavnosti teh lastnosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smete redčiti z raztopinami, ki vsebujejo soli (fiziološka raztopina, Ringerjeva raztopina itd.), saj lahko to povzroči obarjanje barvila. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

5 let.

Po rekonstituciji je treba raztopino takoj uporabiti, zaščiteno pred svetlobo.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik: rjavkasta steklena viala (tip I)  
Zaporka: gumijasti zamašek (brombutil, siv), pritrjen z aluminijastim pokrovčkom, prekritim z modrim polipropilenskim pokrovčkom

Velikosti paketov:

5 vial, vsaka z vsebnostjo 25 mg praška za raztopino za injiciranje

5 vial, vsaka z vsebnostjo 50 mg praška za raztopino za injiciranje

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je treba rekonstituirati tik pred uporabo.

To zdravilo se rekonstituira z dodajanjem 5 ml vode za injekcije v vialo, ki vsebuje 25 mg učinkovine, ali 10 ml vode za injekcije v vialo, ki vsebuje 50 mg učinkovine, v obeh primerih pa nastane temno zelena raztopina za injiciranje s koncentracijo 5 mg/ml (0,5 % m/v).

Rekonstituirano raztopino vizualno preglejte. Če opazite nezdržljivost v obliki motne raztopine, je treba rekonstituirano raztopino zavreči.

Uporabljajte samo bistro raztopino brez vidnih delcev.

Zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Diagnostic Green Ltd,  
Diagnostic Green Ltd,  
Athlone Business & Technology Park,  
Garrycastle,  
Athlone,  
Co. Westmeath,  
N37 F786,  
Irska

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02952/001-002

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 11. 2022

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 10. 2023

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 7. 2023