

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CARMIN D'INDIGO PROVINGO 40 mg/5 mL, solution injectable**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Carmin d'indigo (indigotine)..... 40 mg

Pour 5 mL de solution injectable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution injectable de couleur bleue à bleu-violet.

pH : 3,0 à 6,5

Osmolarité : 0,025-0,030 Osmol/L

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Carmin d'indigo Provingo est indiqué dans la détection per-opératoire des complications urétérales suspectées au cours de la chirurgie abdomino-pelvienne.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### **Posologie**

Ce médicament est à injecter par voie intraveineuse. La posologie initiale recommandée est de 1 ampoule de 5 mL en injection intraveineuse lente.

Une seconde ampoule peut être administrée 20 à 30 minutes après la première injection si nécessaire.

###### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Carmin d'indigo Provingo chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4).

###### Insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $\geq 10$  mL/min, Carmin d'indigo Provingo peut être administré.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine  $< 10$  mL/min, Carmin d'indigo Provingo ne doit pas être utilisé (voir rubrique 4.4).

###### Insuffisants hépatiques

L'excrétion de Carmin d'indigo Provingo est essentiellement rénale. Bien qu'il n'existe pas de données chez les patients insuffisants hépatiques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

###### Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

###### **Mode d'administration**

Injection intraveineuse lente sous surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

### Précaution à prendre avant d'administrer ce médicament

Carmin d'indigo Provingo étant d'une couleur bleue intense, l'utilisation d'un filtre est recommandée au moment de l'administration par voie intraveineuse (par exemple un filtre de 0,45 µm, d'une surface de filtration d'au moins 2,8 cm<sup>2</sup>, en membrane hydrophile polyethersulfone).

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

Le carmin d'indigo peut entraîner une élévation transitoire de la pression artérielle et une bradycardie réactionnelle en particulier chez les patients sous anesthésie générale ou sous rachianesthésie. De rares réactions de type idiosyncrasique avec bradycardie et hypotension ont également été rapportées. Il est donc nécessaire de surveiller la fréquence cardiaque et la pression artérielle au moment et dans les minutes suivant l'injection.

L'administration intraveineuse doit être interrompue en cas de survenue des symptômes suivants : bradycardie, tachycardie, hypotension, hypertension, survenue d'un rash ou érythème cutané, symptômes respiratoires à type de dyspnée ou de bronchospasme.

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 10 mL/min, le délai d'apparition du carmin d'indigo dans les urines peut être retardé de plusieurs minutes. Carmin d'indigo Provingo ne doit donc pas être utilisé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 10 mL/min.

Le carmin d'indigo peut interférer avec les méthodes oxymétriques au pouls.

Une coloration des urines peut être observée après administration du carmin d'indigo.

#### **Précautions d'emploi**

Le carmin d'indigo doit être utilisé avec précaution en cas :

- de prise concomitante de médicaments bradycardisants,
- de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque,
- d'une hypertension artérielle,
- d'une fréquence cardiaque basse,
- de troubles coronariens en raison de son effet vasoconstricteur périphérique.

L'utilisation du carmin d'indigo doit être évitée chez les patients présentant :

- une insuffisance cardiaque non équilibrée,
- des antécédents de manifestations allergiques,
- une instabilité hémodynamique.

#### **Population pédiatrique**

L'efficacité et la sécurité de Carmin d'indigo Provingo chez les enfants n'a pas été établie.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Il n'existe pas ou peu de donnée sur l'utilisation du carmin d'indigo chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Carmin d'indigo Provingo n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

#### **Allaitement**

Le passage du carmin d'indigo ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu.

Il devra être décidé soit d'arrêter l'allaitement soit de ne pas administrer le carmin d'indigo, en tenant compte de l'intérêt de l'allaitement pour l'enfant et l'intérêt du traitement pour la mère.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents du carmin d'indigo sont essentiellement liés à son activité alpha-adrénergique et sont d'ordre cardiovasculaire.

D'autres effets à type de réactions idiosyncrasiques comme des modifications de la pression artérielle ou du rythme cardiaque ou des réactions anaphylactoïdes ont également été décrits. Les effets indésirables graves du carmin d'indigo sont très rares.

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par système organe classe et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections cardiaques	Hypertension transitoire	Très fréquent
	Bradycardie	Très fréquent
	Tachycardie	Très rare
	Hypotension	Très rare
	Bloc auriculo-ventriculaire	Très rare
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Très rare
	Hyperréactivité bronchique	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Très rare
	Erythème cutané	Très rare
	Coloration des téguments	Très rare
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde	Très rare

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### 4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans la littérature pour des doses allant jusqu'à 80 mg de carmin d'indigo administré par voie intraveineuse.

#### **Symptômes**

Un surdosage pourrait provoquer une crise hypertensive et une bradycardie sévère.

#### **Traitement**

En cas de surdosage, un traitement par vasodilatateur périphérique peut être envisagé.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : agent de diagnostic, code ATC : V04CH02.**

Le carmin d'indigo est un médicament colorant utilisé en clinique à visée diagnostique. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, il provoque une coloration bleu foncé des urines dans un délai de 5 à 15 minutes suivant l'injection. Cette coloration intense permet de détecter d'éventuelles lésions du tractus urinaire.

Aucune étude clinique n'a été réalisée. Cependant une méta-analyse d'études publiées a permis d'évaluer les performances diagnostiques du carmin d'indigo dans la détection des lésions urétérales au cours de la chirurgie abdomino-pelvienne. Cette méta-analyse a montré que la sensibilité et la spécificité du test à l'indigo carmin étaient élevées (respectivement 89,2% et 99,7%), de même que son impact sur le processus diagnostique (valeur prédictive positive de 86,7% et valeur prédictive négative de 99,7% dans une population avec une incidence de lésions urétérales de 2,3%).

Les rapports de vraisemblance obtenus permettent également de confirmer que le test diagnostique au carmin d'indigo est utile pour confirmer aussi bien la présence (rapport de vraisemblance positif de 285) que l'absence (rapport de vraisemblance négatif de 0,111) d'une complication urétérale au cours d'une chirurgie abdomino-pelvienne.

Le carmin d'indigo possède des propriétés alpha-adrénergiques se traduisant par une augmentation des résistances vasculaires périphériques entraînant une augmentation modérée et transitoire de la pression artérielle ainsi qu'une baisse modérée et probablement réactionnelle de la fréquence cardiaque.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Le carmin d'indigo a une demi-vie plasmatique de 4,5 minutes. Le carmin d'indigo est en grande partie lié aux protéines plasmatiques. Il est rapidement éliminé du compartiment plasmatique et il est facilement et largement éliminé par le rein. Une faible partie est excrétée dans la bile.

En cas d'altération de la fonction rénale, le délai moyen d'excrétion peut être prolongé de plusieurs minutes.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Des données de toxicité aiguë sont disponibles chez le rat et la souris avec le carmin d'indigo. Chez le rat, la DL50 (dose unique létale moyenne) est de 93 mg/kg par voie intraveineuse alors que chez la souris la DL50 est de 405 mg/kg par voie sous-cutanée.

Aucune étude de carcinogénicité par voie intraveineuse n'a été réalisée avec le carmin d'indigo. Cependant, des études à long terme chez le rat (voie orale) et chez la souris (voie sous-cutanée) n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène.

Les études menées chez le rat et le lapin par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène pour des doses d'indigotine (carmin d'indigo) allant jusqu'à 250 mg/kg/jour. Cependant, la biodisponibilité orale est d'environ 3%, de sorte que le risque d'administration intraveineuse du carmin d'indigo pendant la grossesse ne peut être évalué à partir de ces données disponibles.

# **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1. Liste des excipients**

Eau pour préparation injectable.

Acide citrique monohydraté (pour ajustement du pH).

Citrate de sodium (pour ajustement du pH).

## **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3. Durée de conservation**

2 ans

Après ouverture : D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture écarte le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les durées et conditions d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 5 ml en verre brun de type I. Boîte de 5 ampoules.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### PROVEPHARM SAS

22, RUE MARC DONADILLE

13013 MARSEILLE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 875 0 2 : ampoule (verre) de 5mL ; boîte de 5.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier