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 de 5 mL (1 ampoule) en injection intraveineuse lente.

Une seconde ampoule de 5 mL 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.

Insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 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 cm², 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 rachi-anesthésie. 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.

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 de données ou il existe de données limitées 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

On ne sait pas si le carmin d’indigo ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre/de s’abstenir du traitement avec le carmin d’indigo en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

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 (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 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-venticulaire | 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 : <https://signalement.social-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 4 à 9 minutes suivant l’injection. Cette coloration intense permet de détecter d’éventuelles lésions du tractus urinaire.

Le carmin d’indigo, de par ses propriétés alpha-adrénergiques, déclenche 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.

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.

La sécurité et l’efficacité du carmin d’indigo ont également été évaluées dans le cadre d’une étude intra-patient randomisée, multicentrique, contrôlée, à dose aveugle de Carmin d’indigo Provingo, chez 118 patients adultes subissant des interventions chirurgicales urologiques ou gynécologiques.

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir 2,5 ml ou 5 ml de carmin d’indigo par voie intraveineuse avant la fin de la procédure chirurgicale. Chaque patient a subi une cystoscopie et a reçu 5 ml d’injection de chlorure de sodium à 0,9 % suivie de la dose de carmin d’indigo randomisée pour la visualisation du flux urinaire à partir des orifices urétéraux. La dose de 2,5 ml n'est pas approuvée (voir section 4.2).

La visualisation de l’écoulement urinaire a montré des résultats significativement meilleurs après l’injection du carmin d’indigo (à des doses de 5 mL et/ou 2,5 mL) qu'après l'injection de solution saline.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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.

Le profil pharmacocinétique du carmin d’indigo a été évalué dans le cadre d’une étude pharmacocinétique réalisée sur des volontaires sains ; dans cette étude, la demi-vie plasmatique du carmin d’indigo était de 12 minutes.

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

3 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

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

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 MARCHE

PROVEPHARM SAS

22, RUE MARC DONADILLE

13013 MARSEILLE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

* 34009 550 875 0 2 : ampoule (verre) de 5mL ; boite de 5.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 février 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12 octobre 2023

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