

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Indigokarmijn Provingo 40 mg/5 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Indigokarmijn (indigotine) 40 mg
Voor 5 ml oplossing voor injectie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Blauwe tot blauwpaarse oplossing voor injectie.

pH: 3,6 tot 6,5

Osmolariteit: 0,025-0,030 Osmol/l

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor diagnostisch gebruik.

Indigokarmijn Provingo is geïndiceerd voor de intra-operatieve opsporing van vermoedelijke ureterale letsels tijdens abdominale en bekkenchirurgie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie

Dit geneesmiddel moet intraveneus worden toegediend. De aanbevolen aanvangsdosering is 5 ml (1 ampul) door langzame intraveneuze injectie.

Indien nodig kan 20 tot 30 minuten na de eerste injectie een tweede ampul van 5 ml worden geïnjecteerd.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Indigokarmijn Provingo bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Indigokarmijn Provingo kan worden toegediend bij patiënten met een creatinineklaring ≥ 10 ml/min.

Indigokarmijn Provingo mag echter niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

De uitscheiding van indigokarmijn gebeurt voornamelijk via de nieren. Er zijn geen gegevens bij patiënten met leverfunctieinsufficiëntie, maar de dosering hoeft niet te worden aangepast.

Ouderen

Aanpassing is niet nodig.

Wijze van toediening

Langzame intraveneuze injectie onder controle van arteriële druk en hartslag.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voordat dit geneesmiddel wordt toegediend

Aangezien Provingo indigokarmijn een intens blauwe kleur heeft, wordt het gebruik van een filter aanbevolen op het moment van intraveneuze toediening (bijv. een 0,45 µm filter, met een filtratieoppervlak van ten minste 2,8 cm², in hydrofiel polyethersulfonmembraan).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale waarschuwingen

Indigokarmijn kan een voorbijgaande verhoging van de bloeddruk en reflexmatige bradycardie veroorzaken, vooral bij patiënten onder algehele anesthesie of onder spinale anesthesie. Zeldzame idiosyncratische reacties met bradycardie en hypotensie zijn ook gemeld. Het is daarom noodzakelijk de hartslag en de bloeddruk tijdens en enkele minuten na de injectie te controleren.

Intraveneuze injectie moet worden gestopt als de volgende symptomen optreden: bradycardie, tachycardie, hypotensie, hypertensie, huiduitslag of erytheem, ademhalingsymptomen zoals dyspneu of bronchospasme.

Bij patiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min kan de tijd tot het verschijnen van indigokarmijn in de urine enkele minuten vertraagd zijn. Daarom mag het niet worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min.

Indigokarmijn kan interfereren met pulsoxymetrie methoden.

Na toediening van indigokarmijn kan een verkleuring van de urine worden waargenomen.

Voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Indigokarmijn moet met voorzichtigheid worden gebruikt in geval van:

- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die bradycardie induceren,
- hartslag en hartgeleidingsstoornissen,
- hoge bloeddruk,
- lage hartslag,
- coronaire stoornissen door zijn perifere vasoconstrictoreffect.

Het gebruik van indigokarmijn moet worden vermeden bij patiënten met:

- ongecontroleerd hartfalen,
- geschiedenis van allergische reacties,
- hemodynamische instabiliteit.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van indigokarmijn bij zwangere vrouwen.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Indigokarmijn Provingo wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of indigokarmijn of de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Indigokarmijn Provingo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van indigokarmijn houden voornamelijk verband met de alfa-adrenerge activiteit en zijn van cardiovasculaire oorsprong.

Andere idiosyncratische reacties zoals veranderingen in de bloeddruk of de hartslag of anafylactoïde reacties zijn ook beschreven. Ernstige bijwerkingen van indigokarmijn zijn zeer zeldzaam.

Bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem orgaanklasse en frequentie. De frequenties hieronder zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); zelden ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden geschat op basis van beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Systeem Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Hartaandoeningen	Hypertensie (voorbijgaand)	Zeer vaak
	Bradycardie	Zeer vaak
	Tachycardie	Zeer zelden
	Hypotensie	Zeer zelden
	Atrioventriculair blok	Zeer zelden
Respiratoire, thoracale en mediastinale aandoeningen	Dyspneu	Zeer zelden
	Bronchiale hyperreactiviteit	Zeer zelden
Huid- onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Zeer zelden
	Erytheem	Zeer zelden
	Huidverkleuring	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactoïde reactie	Zeer zelden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het melden van vermoedelijke bijwerkingen na toelating van het geneesmiddel is belangrijk. Het maakt een voortdurende bewaking van de baten/risicoverhouding van het geneesmiddel mogelijk.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt gevraagd vermoedelijke bijwerkingen te melden via het in [aanhangsel V](#) van het nationale meldsysteem.

4.9 Overdosis

In de literatuur zijn geen gevallen van overdosering gemeld voor intraveneus toegediende doses tot 80 mg indigokarmijn.

Symptomen

Een overdosis zou een hypertensieve crisis en ernstige bradycardie kunnen veroorzaken.

Behandeling

In geval van overdosering kan een perifere vaatverwijdende therapie worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: DIAGNOSTISCHE AGENTIA, ATC-code: V04CH02

Indigokarmijn is een kleurstof die klinisch wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden. Wanneer het intraveneus wordt toegediend, veroorzaakt het binnen 4-9 minuten na de injectie een donkerblauwe verkleuring van de urine. Deze intense kleuring maakt het mogelijk eventuele laesies van de urinewegen op te sporen.

Indigokarmijn met zijn alfa-adrenerge eigenschappen veroorzaakt een verhoging van de perifere vasculaire weerstand, wat resulteert in een matige en voorbijgaande stijging van de bloeddruk en een waarschijnlijk reactieve matige daling van de hartfrequentie.

Een meta-analyse van gepubliceerde studies werd gebruikt om de diagnostische prestaties van indigokarmijn bij de opsporing van ureteraal letsel bij abdominale en bekkenchirurgie te evalueren. Deze meta-analyse toonde aan dat de gevoeligheid en de specificiteit van de test met indigokarmijn hoog waren (respectievelijk 89,2% en 99,7%), evenals het effect op het diagnoseproces (positieve voorspellende waarde van 86,7% en negatieve voorspellende waarde van 99,7% in een populatie met een incidentie van ureterale laesies van 2,3%). De verkregen waarschijnlijkheidsratio maakt het ook mogelijk te bevestigen dat de diagnostische test met indigokarmijn nuttig is om zowel de aanwezigheid (positieve waarschijnlijkheidsratio van 285) als de afwezigheid (negatieve waarschijnlijkheidsratio van 0,111) van ureteraal letsel tijdens abdominale en bekkenchirurgie te bevestigen.

De veiligheid en werkzaamheid van indigokarmijn werden ook geëvalueerd in een gerandomiseerde intra-patiënt gecontroleerde, blind voor de dosis van indigokarmijn Provingo, multicenter studie bij 118 volwassen patiënten die urologische of gynaecologische chirurgische procedures ondergingen.

Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1 ratio om 2,5 ml of 5 ml indigokarmijn intraveneus te ontvangen vóór het einde van de chirurgische procedure. Elke patiënt onderging een cystoscopie en ontving 5 ml natriumchloride-injectie 0,9% gevolgd door de gerandomiseerde indigokarmijndosis voor visualisatie van de urinestroom uit de ureterale openingen. De dosis van 2,5 ml is niet goedgekeurd (zie rubriek 4.2).

De visualisatie van de urinelozing was significant beter na injectie van indigokarmijn (in doses van 5 ml en 2,5 ml) dan na injectie van een zoutoplossing.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Indigokarmijn is na IV-injectie grotendeels reversibel gebonden aan plasma-eiwit. Het wordt snel geëlimineerd uit het plasmacompartiment en het wordt gemakkelijk en grotendeels geëlimineerd door de nier. Een kleine hoeveelheid wordt uitgescheiden in de gal.

Het farmacokinetische profiel van indigokarmijn werd beoordeeld in een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers; in dit onderzoek bedroeg de plasmatische halfwaardetijd van indigokarmijn 12 minuten.

In geval van nierfunctiestoornissen kan de gemiddelde tijd van uitscheiding met enkele minuten worden verlengd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteitsgegevens voor indigokarmijn zijn beschikbaar uit studies bij ratten en muizen. Bij ratten bedraagt de LD50 (mediane letale enkelvoudige dosis) 93 mg/kg via intraveneuze weg, terwijl de LD50 bij muizen 405 mg/kg bedraagt via subcutane weg.

Er is geen carcinogeniteitsonderzoek langs intraveneuze weg met indigotine (indigokarmijn) uitgevoerd. Langetermijnstudies bij ratten (oraal) en muizen (onderhuids) hebben echter geen carcinogene effecten aan het licht gebracht.

In orale doseringsstudies bij ratten en konijnen leidden doses indigokarmijn tot 250 mg/kg/dag niet tot teratogene effecten. De orale beschikbaarheid is echter ongeveer 3%, zodat het risico van intraveneuze toediening van indigokarmijn tijdens de zwangerschap op grond van de beschikbare gegevens niet kan worden beoordeeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties.
Citroenzuurmonohydraat (voor pH-aanpassing).
Natriumcitraat (voor pH-aanpassing).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar de verenigbaarheid mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na het openen: Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en de omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml bruine glazen ampullen type I. Verpakking van 5 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte geneesmiddelen of afvalmaterialen dienen te worden afgevoerd in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PROVEPHARM SAS
22, Rue Marc Donadille
13013 Marseille
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 130077

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 5.1, 5.2, 6.3 en 6.4: 4 oktober 2023