

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim

INDIGOCARMIN/ Provingo 40mg/5ml

Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indigocarmin Provingo 40 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Injektionslösung enthält 8 mg Indigocarmin. Jede Ampulle enthält 5 ml mit 40 mg Indigocarmin. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Blaue bis bläulich-violette Injektionslösung.
pH-Wert: 3,6 bis 6,5
Osmolarität: 0,025 - 0,030 Osmol/l

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Indigocarmin Provingo wird für die intraoperative Erkennung von vermuteten Harnleiterverletzungen während Bauch- und Beckenoperationen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dieses Arzneimittel ist zur intravenösen Injektion bestimmt. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 Ampulle mit 5 ml für langsame intravenöse Injektion. Bei Bedarf kann 20 bis 30 Minuten nach der ersten Injektion eine zweite Ampulle injiziert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Indigocarmin Provingo bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Indigocarmin Provingo kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 10 ml/min verabreicht werden.

Indigocarmin Provingo darf jedoch nicht bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Ausscheidung von Indigocarmin erfolgt vornehmlich über die Nieren. Es liegen keine Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor, eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.

Ältere Menschen

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich

Art der Anwendung

Langsame intravenöse Injektion unter Überwachung von arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Verabreichung dieses Arzneimittels

Da Indigocarmin Provingo eine intensive blaue Farbe hat, wird die Verwendung eines Filters zum Zeitpunkt der intravenösen Verabreichung empfohlen (z.B. ein 0,45- μ m-Filter mit einer Filtrationsfläche von mindestens 2,8 cm², in einer hydrophilen Polyethersulfon-Membran).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Indigocarmin kann einen vorübergehenden Blutdruckanstieg und eine Reflexbradykardie verursachen, insbesondere bei Patienten unter Vollnarkose oder Spinalanästhesie. Es wurde auch über seltene idiosynkratische Reaktionen mit Bradykardie und Hypotonie berichtet. Daher müssen die Herzfrequenz und der Blutdruck während und einige Minuten nach der Injektion überwacht werden.

Die intravenöse Injektion muss abgebrochen werden, wenn folgende Symptome auftreten: Bradykardie, Tachykardie, Hypotonie, Hypertonie, Hautausschlag oder Erythem, Atembeschwerden wie Atemnot oder Bronchospasmus.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min kann das Indigocarmin im Urin mit mehreren Minuten Verzögerung auftreten. Daher darf es bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min nicht angewendet werden. Indigocarmin kann mit pulsoxymetrischen Methoden interferieren. Nach Verabreichung von Indigocarmin kann eine Verfärbung des Urins beobachtet werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Indigocarmin sollte mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden bei:

- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die eine Bradykardie hervorrufen,
- Herzfrequenz und Erregungsleitungsstörungen,
- Bluthochdruck,
- niedriger Herzfrequenz,
- Koronarerkrankungen aufgrund der peripherin gefäßverengenden Wirkung.

Die Verwendung von Indigocarmin sollte bei Patienten vermieden werden mit:

- unkontrollierter Herzinsuffizienz,
- allergischen Reaktionen in der Vorgeschichte,
- hämodynamischer Instabilität.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Indigocarmin Provingo bei Kindern ist nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim

INDIGOCARMIN/ Provingo 40mg/5ml

Injektionslösung

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur wenige Daten aus der Anwendung von Indigocarmin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien sind hinsichtlich der Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Indigocarmin Provingo wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Indigocarmin oder seine Metaboliten in die menschliche Milch ausgeschieden werden. Eine Gefährdung des Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder auf die Verabreichung von Indigocarmin verzichtet werden soll, wobei die Vorteile des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Indigocarmin stehen hauptsächlich im Zusammenhang mit seiner alpha-adrenergen Aktivität und sind kardiovaskulären Ursprungs.

Andere idiosynkratische Reaktionen wie Veränderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz oder anaphylaktische Reaktionen sind ebenfalls beschrieben worden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind bei Indigocarmin sehr selten. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei folgende Konvention gilt:

- sehr häufig ($\geq 1/10$);
- häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- selten ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- sehr selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Herzbeschwerden	Bluthochdruck (vorübergehend)	Sehr häufig
	Bradykardie	Sehr häufig
	Tachykardie	Sehr selten
	Hypotonie	Sehr selten
	AV-Block	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums	Atemnot	Sehr selten
	Bronchiale Hyperreaktivität	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Sehr selten
	Erythem	Sehr selten
	Hautverfärbung	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	Sehr selten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Literatur ist kein Fall einer Überdosierung bei intravenös verabreichten Dosen von bis zu 80 mg Indigocarmin bekannt.

Symptome

Überdosierung kann zu einer hypertensiven Krise und schwerer Bradykardie führen.

Management

Bei Überdosierung kann eine periphere gefäßerweiternde Therapie in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diagnostika, ATC-Code: V04CH02

Indigocarmin ist ein Farbstoff, der für klinisch-diagnostische Zwecke verwendet wird. Wird es intravenös verabreicht, führt es innerhalb von 5-15 Minuten nach der Injektion zu einer dunkelblauen Verfärbung des Urins. Diese intensive Färbung ermöglicht die Erkennung von Läsionen der Harnwege.

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt. Die diagnostische Leistung von Indigocarmin bei der Erkennung von Harnleiterläsionen in der Abdominal- und Beckenchirurgie wurde jedoch anhand einer Metaanalyse veröffentlichter Studien bewertet. Diese Metaanalyse hat aufgezeigt, dass die Sensitivität sowie die Spezifität des Indigocarmin-tests hoch sind (89,2 % bzw. 99,7 %) und dass er sich positiv auf die Diagnose auswirkt (positiver prädiktiver Wert von 86,7 % und negativer prädiktiver Wert von 99,7 % in einer Population mit einer Inzidenz von Ureterläsionen von 2,3 %). Die ermittelte Likelihood Ratio bestätigt, dass der diagnostische Test mit Indigocarmin nützlich ist, um sowohl das Vorhandensein (positive Likelihood Ratio von 285) als auch das Nichtvorhandensein (negative Likelihood Ratio von 0,111) einer Harnleiterläsion in der Abdominal-

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim

**INDIGOCARMIN/
Provingo 40mg/5ml**
Injektionslösung

und Beckenchirurgie zu bestätigen. Indigocarmin löst mit seinen alpha-adrenergen Eigenschaften eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes aus, was zu einem moderaten und vorübergehenden Anstieg des Blutdrucks und einer wahrscheinlich reaktionsbedingten moderaten Senkung der Herzfrequenz führt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Indigocarmin hat eine Plasmahalbwertszeit von 4,5 Minuten. Indigocarmin wird nach intravenöser Injektion weitgehend reversibel an Proteinplasma gebunden. Es wird schnell aus dem Plasmakompartiment ausgeschieden und kann leicht und weitgehend über die Nieren eliminiert werden. Eine kleine Menge wird über die Galle ausgeschieden. Bei Nierenfunktionsstörungen kann sich die durchschnittliche Ausscheidungszeit um mehrere Minuten verlängern.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten zur akuten Toxizität von Indigocarmin liegen aus Studien an Ratten und Mäusen vor. Bei Ratten beträgt die LD50 (mediane tödliche Einzeldosis) 93 mg/kg bei intravenöser Verabreichung, während die LD50 bei Mäusen 405 mg/kg bei subkutaner Verabreichung beträgt.

Es wurde keine Karzinogenitätsstudie mit Indigotin (Indigocarmin) mit intravenösem Verabreichungsweg durchgeführt. Langzeitstudien an Ratten (oral) und Mäusen (subkutan) haben jedoch keine krebserregenden Wirkungen ergeben.

In Studien mit oraler Verabreichung an Ratten und Kaninchen haben Dosen von Indigocarmin bis zu 250 mg/kg/Tag keine teratogene Wirkung gezeigt. Die orale Verfügbarkeit liegt jedoch bei etwa 3%, sodass das Risiko einer intravenösen Verabreichung von Indigocarmin während der Schwangerschaft anhand der vorliegenden Daten nicht bewertet werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Wasser für Injektionszwecke
- Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Wert Einstellung)
- Natriumcitrat (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungsdauer und die Lagerbedingungen vor der Verwendung beim Benutzer.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Produkt erfordert keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml-Braunglasampullen Typ I.
Packung mit 5 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Provepharm SAS
22 Rue Marc Donadille les Baronnie
13013 Marseille
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

7009525.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

31.07.2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig