

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VERDYE 5 mg/ml poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de solution injectable contient 25 mg de vert d'indocyanine (à reconstituer avec 5 ml d'eau pour injections).

Chaque flacon de solution injectable contient 50 mg de vert d'indocyanine (à reconstituer avec 10 ml d'eau pour injections).

1 ml de solution injectable préparée contient 5 mg de vert d'indocyanine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre vert foncé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est destiné à usage diagnostique uniquement.

Indications diagnostiques

Diagnostic cardiaque, circulatoire et microcirculatoire :

- évaluation du débit cardiaque et de la contraction
- évaluation de la circulation sanguine
- évaluation de l'irrigation sanguine cérébrale

Diagnostic des fonctions du foie :

- évaluation de l'irrigation sanguine du foie
- évaluation de la fonction excrétrice du foie

Angiographie ophtalmologique :

- évaluation de l'irrigation sanguine de la choroïde

Identification peropératoire des ganglions sentinelles et repérage peropératoire des vaisseaux lymphatiques dans le cancer du sein

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose individuelle par mesure pour adultes, personnes âgées, adolescents, enfants :

Diagnostic de la circulation cardio-vasculaire, de la microcirculation et de la perfusion des tissus et de l'irrigation sanguine cérébrale : 0,1 à 0,3 mg par kg de poids corporel sous forme d'injection intraveineuse en bolus.

Diagnostic des fonctions du foie : 0,25 à 0,5 mg par kg de poids corporel sous forme d'injection intraveineuse en bolus.

Angiographie ophtalmologique : 0,1 à 0,3 mg par kg de poids corporel sous forme d'injection intraveineuse en bolus.

Identification des ganglions sentinelles et repérage des vaisseaux lymphatiques, quel que soit le poids corporel :

5 à 10 mg par injection (intradermique, sous-cutanée ou péritumorale). Cela correspond à 1 à 2 ml de solution reconstituée à 5 mg/ml. Le volume par injection ne doit pas excéder 2 ml. Si le produit est dilué davantage (< 5 mg/ml), des volumes supérieurs peuvent être administrés (p. ex., pour obtenir une concentration de vert d'indocyanine de 2,5 mg/ml, la solution reconstituée peut être diluée dans 5 ml ou 10 ml d'eau pour préparations injectables, en fonction de la taille du flacon).

Dose quotidienne totale chez les adultes, les personnes âgées, les adolescents et les enfants :

Adultes, personnes âgées, adolescents de 11 à 18 ans :

La dose quotidienne totale du VERDYE ne doit pas dépasser 5 mg par kg de poids de l'adulte ou de l'adolescent.

Enfants de 2 à 11 ans :

La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 2,5 mg par kg de poids corporel.

Enfants de 0 à 2 ans :

La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 1,25 mg par kg de poids corporel.

Population pédiatrique

Les doses uniques à utiliser dans la population pédiatrique sont identiques à celles destinées aux adultes, mais la dose quotidienne totale doit rester inférieure à 2,5 mg/kg de poids corporel chez les enfants âgés de 2 à 11 ans et inférieure à 1,25 mg/kg de poids corporel chez les enfants âgés de 0 à 2 ans.

Patients présentant une insuffisance rénale

VERDYE n'a pas été étudié de manière formelle chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune recommandation posologique particulière n'est disponible dans cette population de patients. La survenue d'effets indésirables doit être étroitement surveillée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

VERDYE n'a pas été étudié de manière formelle chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique particulière n'est disponible dans cette population de patients. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (par exemple, en cas de cirrhose alcoolique ou biliaire), la clairance plasmatique du vert d'indocyanine peut être réduite.

Identification des ganglions sentinelles et repérage des vaisseaux lymphatiques

Pour l'identification des ganglions sentinelles et le repérage des vaisseaux lymphatiques, la dose journalière totale de VERDYE ne doit pas dépasser 10 mg ; l'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée, car les données sur la sécurité et l'efficacité sont insuffisantes.

Mode d'administration

Avant administration, dissoudre la poudre avec de l'eau pour injection afin d'obtenir la préparation injectable. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration voir les rubriques 6.2 et 6.6. La solution reconstituée est limpide et exempte de particules.

VERDYE doit être administré en injection intraveineuse, intradermique, sous-cutanée ou péri-tumorale.

Méthodes de mesure

Les valeurs maximales d'absorption et d'émission du vert d'indocyanine sont proches du spectre infrarouge ; la valeur d'absorption maximale atteint 800 nm et la valeur d'émission maximale atteint 830 nm pour les mesures de fluorescence.

Dans le test *in vitro*, le vert d'indocyanine demeure stable durant quelques jours dans le sérum humain. En dissolution dans l'eau, il n'y a pas une décomposition visible du vert d'indocyanine dans les premières heures.

Les examens diagnostiques avec du VERDYE doivent toujours se faire sous surveillance médicale.

Mesure de l'irrigation sanguine cardio-vasculaire et cérébrale, évaluation diagnostique des fonctions du foie et angiographie ophtalmologique

Pour l'évaluation diagnostique de la fonction cardiaque, circulatoire, microcirculatoire ou hépatique et pour l'angiographie ophtalmologique, VERDYE est destiné aux injections intraveineuses à l'aide d'une aiguille à injection, d'un cathéter central ou périphère ou d'un cathéter cardiaque.

Le mode d'administration et le lieu d'administration du VERDYE sont déterminants pour la qualité des évaluations. L'injection devrait en principe toujours se faire à proximité directe de la paroi du vaisseau sanguin, de l'organe ou du tissu à examiner, afin d'obtenir des courbes de concentration de l'indicateur au premier passage d'une qualité optimale.

Lors d'une injection intraveineuse périphérique, la ponction veineuse doit être effectuée après le placement d'un garrot. Après le desserrage du garrot, VERDYE doit être injecté immédiatement et le bras doit être levé. Ce positionnement assure une répartition rapide du colorant au départ du lieu de l'injection et l'injection périphérique est alors similaire à une injection intraveineuse centrale.

La détermination des surfaces sous la courbe au premier passage, la durée d'écoulement, la demi-vie, la vitesse d'élimination plasmatique et le degré de rétention du VERDYE est possible à l'aide des méthodes ci-après :

- a. méthode non invasive par des densimétries intermittentes des couleurs ou une spectroscopie proche infrarouge ;
- b. méthode invasive par des sondes optiques ou des cathéters introduits dans des veines appropriées ;
- c. méthode conventionnelle par la détermination de la concentration respectivement par des prélèvements continus de sang traité à l'héparine à l'aide d'un densitomètre en cuvette ou par des prélèvements sanguins et la mesure de la concentration plasmatique à l'aide d'un photomètre.

Interprétation des examens par perfusion du fond de l'œil

La détermination et l'évaluation de l'irrigation sanguine du fond de l'œil sont possibles par angiographie rétinienne en fluorescence.

Mesure de la perfusion des tissus

La visualisation et la mesure des couches tissulaires superficielles des tissus soumis à la perfusion sont possibles par angiographie en fluorescence infrarouge à monitoring vidéo.

Identification des ganglions sentinelles et repérage des vaisseaux lymphatiques

Au vu du taux de fixation protéique de VERDYE dans la lymphe, l'angiographie à la fluorescéine peut être utilisée pour identifier les ganglions sentinelles.

Pour l'identification des ganglions sentinelles et le repérage des vaisseaux lymphatiques dans l'indication de cancer de sein, VERDYE doit être injecté en amont des ganglions lymphatiques concernés, dans une région drainée par ces ganglions. L'injection peut se faire par voie intradermique, sous-cutanée (interstitielle) ou péri-tumorale. Il est possible d'accélérer le transport du vert d'indocyanine dans les ganglions sentinelles par un massage du sein. L'examen d'imagerie peut débuter dans les 15 minutes après l'injection.

La détection transcutanée des ganglions sentinelles est réalisée au moyen d'un système d'imagerie par fluorescence proche infrarouge qui détecte la fluorescence de l'ICG. Il doit être vérifié au préalable que le système d'imagerie par fluorescence proche infrarouge est adapté à la détection des ganglions sentinelles.

4.3 Contre-indications

VERDYE est contre-indiqué pour des raisons de sécurité :

- aux patients ayant une hypersensibilité au vert d'indocyanine ou à l'iode sodique – sauf en cas de mesures préventives spéciales,
- aux patients ayant une hypersensibilité à l'iode,
- aux patients souffrant d'une hyperthyroïdie, patients souffrant d'un adénome thyroïdien autonome,
- les expérimentations *in vitro* ont montré que l'emploi du VERDYE est interdit chez les prématurés et nouveau-nés nécessitant une exsanguino-transfusion due à une hyperbilirubinémie,
- une injection de VERDYE mal tolérée par le passé a pour effet d'interdire tout nouvel emploi, qui risquerait de provoquer des réactions anaphylactiques.

4.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

- L'administration du médicament doit impérativement se faire sous surveillance médicale et du matériel de réanimation d'urgence doit être immédiatement disponible, étant donné que l'emploi du VERDYE peut provoquer des réactions anaphylactiques graves. Les patients doivent rester en observation pendant au moins une heure après l'administration de vert d'indocyanine afin de détecter la survenue de réactions d'hypersensibilité.
- La survenue plus fréquente d'effets indésirables chez des patients souffrant d'une insuffisance rénale grave impose de soumettre l'administration du VERDYE à une évaluation bénéfice-risque.
- Les préparations d'héparine contenant du bisulfite de sodium diminuent l'absorption du vert d'indocyanine dans le plasma sanguin et le sang, elles ne peuvent donc pas servir d'anticoagulants lors du prélèvement d'échantillons d'analyses.
- Le vert d'indocyanine est stable dans le plasma et le sang complet et permet donc d'interpréter les échantillons issus de techniques de prélèvement discontinues, même après quelques heures. Le traitement des solutions de colorant doit toujours se faire dans des conditions d'asepsie parfaite.
- La teneur en iode du VERDYE peut provoquer des interactions avec d'autres produits pour les tests thyroïdiens mis en œuvre peu avant ou après l'administration du colorant. Les examens par absorption d'iode radioactif devraient donc uniquement se faire avec un décalage d'une semaine consécutive à l'administration de VERDYE.
- Lorsque VERDYE est administré par voie intradermique ou sous-cutanée, il doit être conseillé au patient d'éviter toute exposition directe au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant au moins une semaine ou jusqu'à la disparition complète de la coloration verdâtre au site d'injection.

- Il peut être plus difficile d'identifier les ganglions sentinelles et de repérer les vaisseaux lymphatiques lorsque ceux-ci sont situés dans des couches plus profondes ou recouverts de tissu adipeux. Il en est de même en cas d'obésité marquée (IMC > 40).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Consulter la rubrique 6.6 en cas d'incompatibilité avec les solvants utilisés pour la dilution.

La clairance du vert d'indocyanine peut être modifiée par des médicaments qui interfèrent avec la fonction hépatique.

La probénécide et certains métabolites de cette substance peuvent être éliminés dans la bile et empêcher l'élimination du vert d'indocyanine par les voies biliaires, ce qui est susceptible d'avoir un effet affaibli sur le test de la fonction hépatique au vert d'indocyanine.

L'administration concomitante de certains médicaments et liquides injectables peut modifier l'absorption. L'absorption diminue en cas d'administration de liquides injectables contenant du bisulfite sodique (surtout combiné à l'héparine). La liste ci-après contient un aperçu des interactions avec d'autres médicaments :

- Médicaments susceptibles de diminuer l'absorption :
 - anticonvulsivants
 - composés de bisulfite
 - halopéridol
 - héroïne
 - péthidine
 - métamizole
 - méthadone
 - morphine
 - nitrofurantoïne
 - alcaloïdes d'opium
 - phénobarbital
 - phénylbutazone
- Médicaments susceptibles d'accroître l'absorption :
 - cyclopropane
 - probénécide
 - rifamycine

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats d'une étude effectuée sur un nombre restreint de grossesses exposées aux médicaments (242) n'ont pas fait état d'effets indésirables dus au vert d'indocyanine sur la grossesse ou la santé du fœtus/nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique notoire n'a été relevée pour ce médicament jusqu'à présent. Aucune étude portant sur la reproduction, la tératogénicité ou les propriétés cancérogènes n'a été effectuée chez l'animal. Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

La prescription de ce médicament impose des précautions pendant la grossesse. Eviter toujours tout emploi répété le même jour.

Allaitement

Aucune donnée relative au passage de ce médicament dans le lait maternel n'est connue. Il est cependant toujours recommandé de prendre des précautions en cas d'administration de vert d'indocyanine durant l'allaitement, étant donné que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du vert d'indocyanine sur la fertilité.

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

Aucune étude concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines a été conduite.

4.8 Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les définitions de fréquence suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Des réactions anaphylactiques ou d'urticaire ont été rapportées chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie à l'iode.

Des spasmes coronaires se sont présentés dans certains cas très rares. Par ailleurs, une coloration verdâtre réversible de la peau peut être observée au niveau du site d'injection après l'administration paravasale (intradermique, sous-cutanée) de vert d'indocyanine.

Il est connu que les injections de préparations au vert d'indocyanine peuvent provoquer des malaises ou des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques dans des cas très rares ($< 1/10\ 000$). Il semblerait que la survenue de réactions anaphylactiques soit accrue chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale terminale. Les symptômes ci-après ont été relevés : nervosité, bouffées de chaleur, prurit, urticaire, accélération du rythme cardiaque, chute de la pression artérielle et essoufflements, bronchospasme, rougeurs cutanées, arrêt cardiaque, laryngospasmes, œdème du visage, nausées. Une hyperéosinophilie peut se produire en combinaison avec une réaction anaphylactique.

Procéder immédiatement aux mesures ci-après dans l'hypothèse de la survenue inattendue de symptômes anaphylactiques :

- interrompre toute administration du VERDYE
- laisser le cathéter d'injection ou la canule dans la veine
- maintenir les voies respiratoires libres
- procéder rapidement à une injection intraveineuse de 100 à 300 mg d'hydrocortisone ou d'une préparation équivalente
- substitution des volumes par une solution électrolytique isotonique
- administration d'oxygène, surveillance de la circulation sanguine
- administration intraveineuse lente d'un antihistaminique

Un choc anaphylactique impose les mesures complémentaires suivantes :

- faire adopter une position couchée au patient, jambes relevées
- substitution rapide des volumes, p. ex. à l'aide d'une solution électrolytique isotonique (perfusion sous pression), d'un expandeur du volume plasmatique
- administration intraveineuse immédiate de 0,1 à 0,5 mg d'adrénaline (épinéphrine) diluée dans du sérum physiologique à 0,9 % à 10 ml de produit à injecter (répéter l'administration après 10 minutes si nécessaire)

Les réactions cutanées, tel l'urticaire, ont été très rares ($< 1/10\ 000$).

Tableau des réactions indésirables

System Organ Class	Frequency	Undesirable reaction
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique
Affections cardiaque	Très rare	Artériospasme coronaire
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Coloration de la peau au niveau du site d'injection

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 *Agence fédérale des médicaments et des produits de santé*, www.afmps.be, *Division Vigilance*, *Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be*, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ni aucun résultat de tests en laboratoire relatif à un surdosage du VERDYE n'a été rapporté à ce jour.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents diagnostiques, Autres agents diagnostiques.
Code ATC : V04CX01

La substance active du VERDYE est le vert d'indocyanine.

Sa formule chimique est : $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$. Le poids moléculaire comporte 774,96 Dalton.

Le vert d'indocyanine possède un spectre d'absorption rigoureusement défini de lumière infrarouge proche de 800 nm dans le sang, le plasma et la lymphe. Ceci correspond à une longueur d'ondes d'une densité optique de l'hémoglobine oxydée dans le sang approximativement égale à celle de l'hémoglobine réduite. Cette même absorption de la lumière permet aux concentrations de vert d'indocyanine de mesurer sa densité à 800 nm dans le sang, le plasma, le sérum et la lymphe indépendamment des variations intervenant dans la saturation en oxygène.

Le vert d'indocyanine permet de déterminer l'indicateur des courbes de dilution, autant dans le domaine diagnostique que pour des examens.

Le vert d'indocyanine ne présente pas d'effets pharmacologiques après administration intraveineuse, intradermique, sous-cutanée ou péri-tumorale.

Concernant l'utilisation du vert d'indocyanine pour l'identification des ganglions sentinelles dans le cancer du sein, les données bibliographiques de 21 études ont été analysées. Une imagerie au vert d'indocyanine a été réalisée chez plus de 2 168 patients. Le taux moyen de détection des ganglions sentinelles était de 97,4 %, et le nombre moyen de ganglions sentinelles

détectés par patient était généralement compris entre 2.0 et 3.0. Les données de sécurité clinique issues de cette population de patients n'ont mis en évidence aucun nouveau problème de sécurité dans ce contexte clinique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection intradermique, sous-cutanée et péritumorale, le vert d'indocyanine pénètre dans les ganglions lymphatiques par les vaisseaux lymphatiques puis est drainé vers la circulation sanguine.

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez l'être humain, mais les données obtenues chez l'animal indiquent que les concentrations plasmatiques de vert d'indocyanine sont très faibles.

Distribution

Après injection le vert d'indocyanine ne passe de façon négligeable dans le circuit extrahépatique ou entérohépatique. Il découle des estimations simultanées artérielles et veineuses que l'absorption du colorant est très faible au niveau des reins, des organes périphériques et des poumons. Le vert d'indocyanine n'est ni décelable dans l'urine ni dans le liquide céphalo-rachidien de volontaires sains. Le vert d'indocyanine ne traverse pas la barrière placentaire. Le volume de distribution correspond au volume sanguin. Le vert d'indocyanine n'est pas absorbé dans le tube digestif après une administration orale ou rectale.

Liaison aux protéines plasmatiques

Après injection intraveineuse, le vert d'indocyanine se fixe rapidement à l'albumine plasmatique, qui a la bêta-apolipoprotéine B pour principal agent (95 %). Dans la lymphe et l'interstitium, le vert d'indocyanine se lie préférentiellement à l'albumine.

Biotransformation

Le vert d'indocyanine n'est pas métabolisé.

Élimination

Après administration intraveineuse, l'élimination plasmatique du vert d'indocyanine est biphasique à raison d'une demi-vie d'élimination initiale $t_{1/2}$ de 3 à 4 minutes et d'une phase secondaire $t_{1/2}$ d'environ 60 à 80 minutes dose-dépendante. Après injection intradermique, sous-cutanée ou péritumorale, le $t_{1/2}$ peut être plus long.

Le vert d'indocyanine est presque exclusivement absorbé du plasma par les cellules parenchymatiques du foie à raison d'une vitesse maximale d'absorption (transport maximum : T_m d'environ 0,1 mg/minute/kg), il n'est ni métabolisé ni conjugué et totalement éliminé par les voies biliaires. La concentration maximale dans la bile dépend du volume injecté et sera atteinte après environ 1/2 à 2 heures.

Après l'obstruction des voies biliaires, le colorant apparaît dans la circulation lymphatique du foie, indépendamment du liquide biliaire. Cette étude montre que la muqueuse de la vésicule biliaire empêche une diffusion du colorant – bien qu'elle puisse diffuser la bilirubine.

Le vert d'indocyanine n'étant pas réabsorbé par l'intestin, il n'y a donc pas de circulation entérohépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toxicité aiguë : la LD_{50} après dosage isolé in vitro s'élevait à 87 mg/kg chez les rats, à 60 mg/kg chez les souris et entre 50 mg/kg et 80 mg/kg chez les lapins. La LD_{50} s'élevait à 650 mg par kg du poids des souris après la dissolution dans le solvant en ampoule et l'administration par

injection intrapéritonéale. Aucune modification macroscopique ou histopathologique n'a été relevée.

Génotoxicité : le vert d'indocyanine n'était pas mutagène dans les tests effectués (test Ames, analyse de mutation génétique - locus thymidine kinase /TK^{+/-} - dans des cellules de lymphomes de souris L5178Y, test de divergence chromosomale sur des cellules V79 de cobayes).

Il n'y a pas d'études fiables disponibles sur la reproduction, la tératogénicité ou les propriétés cancérigènes chez l'animal. Les expériences acquises sur l'être humain durant des décennies n'ont jamais prêté à supposer de telles propriétés.

Évaluation du risque environnemental (ERA) : l'utilisation clinique du vert d'indocyanine ne devrait pas présenter de risque pour l'environnement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant.

6.2 Incompatibilités

Il est interdit de diluer ce médicament avec des solutions contenant des sels (sérum physiologique, solutions de Ringer etc.), étant donné que ces solutions provoquent la précipitation du colorant. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement, à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Récipient : Flacon de verre brun (type I)

Fermeture : Bouchon de caoutchouc (bromobutyle, gris) fixé avec un capuchon d'aluminium et revêtu d'un capuchon de protection bleu en polypropylène.

Tailles d'emballage :

5 flacons contenant chacun 25 mg de poudre pour solution injectable

5 flacons contenant chacun 50 mg de poudre pour solution injectable

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être reconstitué immédiatement avant emploi.

Le médicament est reconstitué par l'ajout de 5 ml d'eau dans le flacon contenant 25 mg de substance active respectivement par l'ajout de 10 ml d'eau dans le flacon contenant 50 mg de substance active. La préparation obtenue dans les deux cas est une solution injectable vert foncé d'une concentration de 5 mg/ml (0,5 % m/v).

Inspecter visuellement la solution reconstituée. La solution reconstituée est à éliminer dès la survenue d'une incompatibilité sous forme d'une solution trouble ou opaque. Administrer uniquement des solutions limpides exemptes de particules visibles.

Ce médicament est à usage unique.

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

Diagnostic Green Limited
Athlone Business and Technology Park
Garrycastle, Athlone, Co. Westmeath
N37 F786, Irlande

Tel. : +353 90 646 5499

E-mail : info@diagnosticgreen.com

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

BE274671 (25 mg)

BE273892 (50 mg)

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

Date de première autorisation : 04/07/05

Date de dernier renouvellement : 15/10/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 06/2025

Date d'approbation : 06/2025