

SPY AGENT^{MC} Green

Vert d'indocyanine pour injection, USP

25 mg/fiole

Poudre lyophilisée pour injection intraveineuse ou interstitielle

Agent d'imagerie fluorescent

Novadaq Technologies ULC. (une entreprise faisant
maintenant partie de Stryker)
8329, Eastlake Dr., local 101
Burnaby (Colombie-Britannique)
V5A 4W2

Date de l'ébauche :
28 novembre 2018

Date d'approbation initiale :

Date de révision :

N° de contrôle de la présentation : 213662

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
3.3 Administration	6
3.4 Reconstitution	7
3.5 Dose oubliée	7
4 SURDOSAGE	8
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	8
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
6.1 Populations particulières	9
6.1.1 Femmes enceintes	9
6.1.2 Allaitement	10
6.1.3 Enfants.....	10
6.1.4 Personnes âgées	10
7 EFFETS INDÉSIRABLES	10
7.1 Aperçu des effets indésirables	10
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	10
7.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	10
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
8.1 Aperçu.....	11
8.2 Interactions médicament-médicament.....	11
8.3 Interactions médicament-aliment.....	11
8.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	11
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	11
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
9.1 Mode d'action.....	11
9.2 Pharmacodynamique	11
9.3 Pharmacocinétique.....	11
10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	12
11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
13 ESSAIS CLINIQUES.....	13
13.1 Conception des essais et aspects démographiques des études.....	13
13.2 Résultat des études.....	14

13.2.1	Imagerie de la circulation sanguine et de la perfusion tissulaire	14
13.2.2	Imagerie de l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques	15
13.2.3	Imagerie des ganglions et vaisseaux lymphatiques au cours d'une cartographie lymphatique.....	15
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	17
14.1	Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité	17
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

En administration intraveineuse, SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP) est indiqué pour :

- l'imagerie en fluorescence de la circulation sanguine et de la perfusion des tissus et des organes pendant des interventions de chirurgie vasculaire, de chirurgie digestive, de transplantation d'organe, de chirurgie plastique, de microchirurgie et de chirurgie reconstructrice, y compris des interventions minimalement invasives de chirurgie générale. Utilisée conjointement au système d'imagerie en fluorescence PINPOINT^{MD}, l'administration intraveineuse de SPY AGENT^{MC} Green est aussi indiquée pour l'imagerie en fluorescence des voies biliaires et, lorsque indiqué, pendant une cholangiographie peropératoire. SPY AGENT^{MC} Green est utilisé avec les systèmes d'imagerie en fluorescence de Novadaq SPY^{MD} Elite et PINPOINT^{MD} pour l'angiographie en fluorescence peropératoire.

En administration interstitielle, SPY AGENT^{MC} Green est indiqué pour :

- l'imagerie en fluorescence des ganglions lymphatiques et le traçage des vaisseaux lymphatiques du col de l'utérus et de l'utérus pendant une cartographie lymphatique chez des patientes atteintes de tumeurs solides pour lesquelles cette procédure fait partie de la prise en charge peropératoire. SPY AGENT^{MC} Green est utilisé avec le système d'imagerie en fluorescence de Novadaq PINPOINT^{MD} pour l'imagerie en fluorescence peropératoire pendant la cartographie lymphatique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SPY AGENT^{MC} dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 60 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience après la mise en marché laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le vert d'indocyanine est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

- SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP) contient de l'iodure de sodium et ne devrait pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux iodures en raison du risque d'anaphylaxie.

- SPY AGENT^{MC} Green et les systèmes d'imagerie en fluorescence de Novadaq SPY^{MD} Elite et PINPOINT^{MD} ne doivent pas être utilisés pour des interventions chez des patients que l'on sait sensibles aux iodures ou aux agents de contraste iodés utilisés en imagerie.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

- La dose totale de SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP) injectée doit rester inférieure à 2 mg/kg de poids corporel du patient.
- La dose est établie à la discrétion du chirurgien recourant à l'imagerie.
- SPY AGENT^{MC} Green peut être reconstitué et préparé pour être administré par injection au début ou au cours de l'intervention chirurgicale, au choix de l'équipe chirurgicale.
- Ne pas utiliser SPY AGENT^{MC} Green s'il a été reconstitué depuis plus de 6 heures.
- Jeter toute quantité inutilisée de SPY AGENT^{MC} Green reconstitué à la fin de chaque chirurgie ou une fois 6 heures écoulées depuis la reconstitution.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Pour l'évaluation de la circulation sanguine et de la perfusion tissulaire

La dose recommandée pour une séquence d'images unique est de 1,25 mg à 5,0 mg de SPY AGENT^{MC} Green (0,5 mL à 2,0 mL d'une solution à 2,5 mg/mL). Pour la visualisation de la perfusion dans les extrémités à travers la peau, la dose recommandée est de 3,75 à 10 mg (1,5 à 4,0 mL d'une solution à 2,5 mg/mL).

Des doses supplémentaires de SPY AGENT^{MC} Green (2-3 doses) peuvent être administrées à la discrétion du chirurgien recourant à l'imagerie afin d'obtenir des séquences d'images supplémentaires pendant l'intervention.

Un bolus de 10 mL de solution isotonique de chlorure de sodium doit immédiatement suivre l'injection de SPY AGENT^{MC} Green.

Pour l'imagerie de l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques

La dose recommandée pour une séquence d'images unique est de 2,5 mg de SPY AGENT^{MC} Green (1,0 mL de solution à 2,5 mg/mL).

Des doses supplémentaires de SPY AGENT^{MC} Green (2-3 doses) peuvent être administrées à la discrétion du chirurgien recourant à l'imagerie afin d'obtenir des séquences d'images supplémentaires pendant l'intervention.

Pour l'imagerie des ganglions et vaisseaux lymphatiques au cours d'une cartographie lymphatique

La dose recommandée pour l'imagerie des ganglions et vaisseaux lymphatiques au cours d'une cartographie lymphatique est de 5 mg de SPY AGENT^{MC} Green (4,0 mL, divisés en 4 parties aliquotes de 1,0 mL d'une solution à 1,25 mg/mL).

L'indication d'utilisation chez les patients pédiatriques n'est pas autorisée par Santé Canada.

3.3 Administration

Pour l'évaluation de la circulation sanguine et de la perfusion tissulaire

Administration de SPY AGENT^{MC} Green (par voie veineuse centrale ou périphérique)

Avant l'examen d'imagerie, il faut prélever dans des seringues appropriées la dose voulue de solution de SPY AGENT^{MC} Green à 2,5 mg/mL.

L'administration de SPY AGENT^{MC} Green doit se faire par voie veineuse centrale ou périphérique à l'aide d'un robinet à trois voies raccordé à un port d'injection sur le tube de perfusion. La seringue préparée contenant SPY AGENT^{MC} Green et une seringue préparée contenant 10 mL de solution saline sont raccordées au robinet.

La solution préparée de SPY AGENT^{MC} Green doit être injectée dans le tube sous la forme d'un bolus rapide. La voie du robinet doit immédiatement être changée pour celle raccordée à la seringue de solution saline afin de rincer rapidement le bolus de SPY AGENT^{MC} Green dans le tube avec 10 mL de solution saline stérile.

Délai de la réponse de fluorescence à SPY AGENT^{MC} Green

Une réponse de fluorescence devrait être visible dans les vaisseaux sanguins situés dans le champ de visualisation des dispositifs d'imagerie SPY^{MD} Elite ou PINPOINT^{MD} en 5 à 15 secondes après l'injection.

Pour l'imagerie de l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques

Moment de l'administration de SPY AGENT^{MC} Green

SPY AGENT^{MC} Green (2,5 mg/mL) doit être injecté par voie intraveineuse approximativement 45 minutes avant l'intervention chirurgicale pour que le vert d'indocyanine se retrouve dans les voies biliaires.

Délai de la réponse de fluorescence à SPY AGENT^{MC} Green

Une réponse de fluorescence devrait être visible dans les vaisseaux sanguins situés dans le champ de visualisation du dispositif d'imagerie PINPOINT^{MD} environ 45 minutes après l'injection.

Pour l'imagerie des ganglions et vaisseaux lymphatiques au cours d'une cartographie lymphatique

SPY AGENT^{MC} Green (1,25 mg/mL) est injecté dans le col de l'utérus de la patiente alors qu'elle est sous anesthésie. SPY AGENT^{MC} Green est injecté dans le col de l'utérus en position 3 heures et 9 heures, sous la forme d'une injection superficielle (1-3 mm) et d'une injection profonde (1-3 cm) à chaque position, soit un total de quatre (4) injections de 1,25 mg (quatre [4] injections de 1 mL) pour une dose totale de 5 mg.

Délai de la réponse de fluorescence à SPY AGENT^{MC} Green

Les vaisseaux lymphatiques et les ganglions lymphatiques fluorescents devraient commencer à être visibles dans le champ de visualisation du dispositif d'imagerie PINPOINT^{MD} en 1 minute après l'injection.

3.4 Reconstitution

Produits parentéraux

Dans des conditions stériles, il faut reconstituer SPY AGENT^{MC} Green avec l'eau stérile pour injection, USP fournie avec SPY AGENT^{MC} Green, selon les modalités décrites dans les Tableaux [1](#) et [2](#).

Tableau 1 : Reconstitution pour administration intraveineuse pour utilisation dans l'imagerie de la circulation sanguine, de la perfusion tissulaire et de l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
25 mg	10 mL	10 mL	2,5 mg/mL

Tableau 2 : Reconstitution pour administration interstitielle pour utilisation dans la visualisation des ganglions lymphatiques et le traçage des voies lymphatiques dans le col de l'utérus et l'utérus pendant les procédures de cartographie lymphatique

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
25 mg	20 mL	20 mL	1,25 mg/mL

- Bien mélanger le contenu de la fiole de SPY AGENT^{MC} Green et inspecter la solution reconstituée pour détecter une précipitation.
- Si un précipité est observé, continuer d'agiter délicatement la fiole jusqu'à ce que SPY AGENT^{MC} Green soit dissout dans la solution.
- Si un précipité persiste après la reconstitution, ne pas utiliser le mélange. Jeter la fiole reconstituée et préparer une nouvelle fiole de solution de SPY AGENT^{MC} Green.
- La solution reconstituée doit être conservée entre 20°C et 25°C et utilisée dans les 6 heures suivant sa préparation (se reporter à la Section 10 : Entreposage, stabilité et mise au rebut).
- Toute solution préparée non utilisée après 6 heures doit être jetée.

3.5 Dose oubliée

Non applicable : SPY AGENT^{MC} Green est administré par un professionnel de la santé avant ou pendant un examen d'imagerie, selon les modalités décrites plus haut dans la Section 3.3, Administration.

4 SURDOSAGE

Il n'y a aucune donnée disponible décrivant les signes, les symptômes ou les paramètres de laboratoire associés à un surdosage.

La DL₅₀ après administration intraveineuse de vert d'indocyanine est comprise entre 60 et 80 mg/kg chez la souris, entre 50 et 70 mg/kg chez le rat, et entre 50 et 80 mg/kg chez le lapin. Proportionnellement à la surface corporelle, ces doses représentent 2,4 à 13 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 2 mg/kg.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse, interstitielle	Poudre lyophilisée pour injection / 25 mg	Iodure de sodium

SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP) est une poudre verte, lyophilisée, stérile, contenant 25 mg de vert d'indocyanine et pas plus de 5 % d'iodure de sodium. SPY AGENT^{MC} Green est destiné à une administration intraveineuse ou interstitielle.

Conditionnement

SPY AGENT^{MC} Green est conditionné avec de l'eau stérile pour injection USP, utilisée pour reconstituer SPY AGENT^{MC} Green, et des fournitures jetables qui sont des dispositifs médicaux de classe 1 (p. ex., des champs opératoires, des seringues, des aiguilles stériles), dans des trousse pratiques à utiliser avec les systèmes d'imagerie en fluorescence SPY^{MD} de Novadaq précisés :

- La trousse SPY^{MD} Elite contenant une fiole de 25 mg de SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP), une fiole en plastique de 10 mL d'eau stérile pour injection, USP, un champ opératoire stérile ND8000, un dépliant des renseignements d'ordonnance de SPY AGENT^{MC} et un mode d'emploi du système SPY^{MD} Elite.
- La trousse PINPOINT^{MD} contenant une fiole de 25 mg de SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP), une fiole en plastique de 10 mL d'eau stérile pour injection, USP, deux seringues (stériles) de 3 mL, deux seringues (stériles) de 10 mL, un robinet à 3 voies (stérile), deux aiguilles de 18G de 2,5 cm (1 pouce) (stériles), des

étiquettes pour les seringues, un dépliant des renseignements d'ordonnance de SPY AGENT^{MC} et un mode d'emploi du système PINPOINT^{MD}.

- La trousse de cartographie lymphatique PINPOINT^{MD} contenant une fiole de 25 mg de SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP), deux fioles en plastique de 10 mL d'eau stérile pour injection, USP, une seringue (stérile) de 10 mL, une seringue Luer Lock de 10 mL avec poignée permettant l'injection contrôlée (stérile), deux aiguilles de 22G de 8,9 cm (3,5 pouces) (stériles), des étiquettes pour les seringues, un dépliant des renseignements d'ordonnance de SPY AGENT^{MC} et un mode d'emploi du système PINPOINT^{MD} pour la cartographie lymphatique.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralité

Des morts de cause anaphylactique ont été signalées à la suite de l'administration de SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP) pendant un cathétérisme cardiaque.

SPY AGENT^{MC} Green est instable en solution aqueuse et doit être utilisé dans un délai de 6 heures. Cependant, l'agent de contraste est stable dans le plasma et le sang complet.

Des techniques stériles doivent être utilisées pour manipuler la solution de SPY AGENT^{MC} Green.

Si un précipité persiste après la reconstitution, ne pas utiliser le mélange. Jeter la fiole reconstituée et préparer une nouvelle fiole de solution de SPY AGENT^{MC} Green.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de SPY AGENT^{MC} Green ou du vert d'indocyanine.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec SPY AGENT^{MC} Green ou du vert d'indocyanine. On ne sait pas non plus si le vert d'indocyanine peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut altérer la capacité de reproduction. SPY AGENT Green doit être administré à une femme enceinte uniquement s'il est clairement indiqué.

On n'a aucune expérience de l'exposition à SPY AGENT^{MC} Green pendant la grossesse dans les essais cliniques.

6.1.2 Allaitement

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque de nombreux autres médicaments le sont, la prudence est de mise lorsqu'on administre SPY AGENT^{MC} Green à une femme qui allaite.

6.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de SPY AGENT^{MC} dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

6.1.4 Personnes âgées

Aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Sur les 176 patientes admises dans l'étude clinique évaluant SPY AGENT^{MC} Green pour l'identification des ganglions lymphatiques pendant la cartographie lymphatique chez des femmes atteintes de tumeurs malignes du col de l'utérus et de l'utérus, 106 (60 %) étaient âgées de 60 ans ou plus. Un examen des données cliniques, y compris une évaluation de la fréquence des effets indésirables, n'a mis en évidence aucune différence d'efficacité ou d'innocuité entre les patientes âgées (60-88 ans) et les patientes plus jeunes (30-59 ans).

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Des réactions anaphylactiques ou urticariennes ont été signalées chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergie aux iodures. Si de telles réactions se manifestent, traiter avec les agents appropriés, p. ex., de l'épinéphrine, des antihistaminiques et des corticostéroïdes.

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans un essai clinique en ouvert de comparaison intra-sujet, 176 patientes atteintes de tumeurs malignes de l'utérus ou du col de l'utérus ont reçu SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP). Aucun sujet n'a présenté d'effet indésirable ou d'effet indésirable grave.

7.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Des réactions anaphylactiques ou urticariennes ont été rapportées dans la littérature, chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergie aux iodures. Si de telles réactions se

manifestent, traiter avec les agents appropriés, p. ex., de l'épinéphrine, des antihistaminiques et des corticostéroïdes.

L'expérience tirée de la surveillance après la mise en marché dans le cadre de 400 études publiées dans la littérature et représentant une exposition de 21 000 patients au vert d'indocyanine à des doses uniques allant jusqu'à 12,5 mg comprend un cas signalé de réaction anaphylactique à une dose intraveineuse unique de 5 mg de vert d'indocyanine.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP) est généralement administré par une ligne intraveineuse partagée sans difficulté ni résultat inattendu signalé à ce jour.

8.2 Interactions médicament-médicament

Les préparations contenant du bisulfite de sodium, y compris certains produits d'héparine, réduisent le pic d'absorption du vert d'indocyanine dans le sang, et, par conséquent, ne doivent pas être utilisées comme anticoagulant pour le prélèvement d'échantillons pour analyse.

8.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec de la nourriture n'ont pas été établies.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il ne faut pas faire d'études de captation de l'iode radioactif pendant au moins une semaine après l'utilisation de SPY AGENT^{MC} Green.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le vert d'indocyanine n'est pas actif sur le plan pharmacologique.

9.2 Pharmacodynamique

Le vert d'indocyanine n'a aucune activité thérapeutique.

9.3 Pharmacocinétique

Le vert d'indocyanine, l'ingrédient contenu dans SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP), est un agent d'imagerie intravasculaire soluble dans l'eau couramment utilisé.

Lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse, le vert d'indocyanine se lie rapidement et en forte proportion aux protéines plasmatiques (près de 98 %) et il est confiné au compartiment intravasculaire avec une fuite minimale dans l'interstitium. Après une injection interstitielle chez les humains, les propriétés de liaison du vert d'indocyanine font qu'il est capté par la lymphe, par laquelle il entre dans le système circulatoire avant de suivre la même voie d'excrétion que dans le cas de l'administration intraveineuse. Lorsqu'il est lié aux protéines plasmatiques ou aux protéines dans le liquide lymphatique, le vert d'indocyanine absorbe la lumière dans le domaine du proche infrarouge à 806 nm et émet une fluorescence (lumière) à une longueur d'onde légèrement plus longue, avec une émission maximale à 830 nm. Il est par conséquent utile pour l'angiographie en fluorescence infrarouge du système vasculaire et pour la cartographie des ganglions et des vaisseaux lymphatiques.

Le vert d'indocyanine n'est pas soumis à une circulation extra-hépatique ou entéro-hépatique significative; des estimations simultanées du sang artériel et veineux ont montré une captation rénale, périphérique, pulmonaire, ou cérébro-spinale négligeable de l'agent de contraste. Le vert d'indocyanine est capté à partir du plasma presque exclusivement par les cellules parenchymateuses hépatiques et il est entièrement sécrété dans la bile. Après une obstruction des voies biliaires, l'agent de contraste apparaît dans la lymphe hépatique, indépendamment de la bile, ce qui laisse penser que la muqueuse biliaire est suffisamment intacte pour prévenir la diffusion de l'agent de contraste en permettant toutefois la diffusion de la bilirubine.

À la dose de 0,5 mg/kg, la vitesse de disparition fractionnaire du plasma a été rapportée comme étant significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes, bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative dans la valeur de la clairance calculée.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer à une température ambiante de 20 °C à 25 °C.

La solution reconstituée doit être conservée entre 20°C et 25° C pendant un maximum de 6 heures après la reconstitution.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Des techniques stériles doivent être utilisées pour manipuler la solution de SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP).

L'emballage extérieur des fioles de SPY AGENT^{MC} Green n'est pas stérile. Le contenu des fioles est stérile, puisqu'elles contiennent un produit injectable.

Si un précipité persiste après la reconstitution, ne pas utiliser le mélange. Jeter la fiole reconstituée et préparer une nouvelle fiole de solution de SPY AGENT^{MC} Green.

Ne pas utiliser les fioles de SPY AGENT^{MC} dont les sceaux semblent endommagés de quelque façon que ce soit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

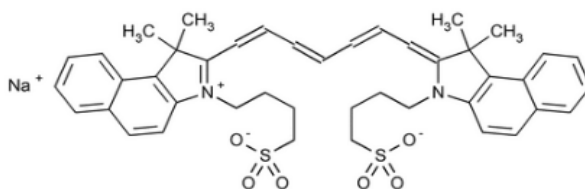
Substance pharmaceutique

Nom propre : Vert d'indocyanine

Nom chimique : 4-[(2E)-2-[(2E,4E,6E)-7-[1,1-Diméthyl-3-(4-sulfonatobutyl)-1H-benzo[e]indolium-2-yl]-2,4,6-heptatrién-1-ylidène]-1,1-diméthyl-1,2-dihydro-3H-benzo[e]indol-3-yl]-1-butanesulfonate de sodium

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₄₃H₄₇N₂NaO₆S₂; 774,96

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le vert d'indocyanine est un agent de contraste tricarbocyanine soluble dans l'eau, avec une absorption spectrale maximale à 800 nm. SPY AGENT Green a un pH d'environ 7,0 lorsqu'il est reconstitué.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception des essais et aspects démographiques des études

L'innocuité et l'efficacité de SPY AGENT^{MC} Green (vert d'indocyanine pour injection, USP) ont été évaluées dans une étude de cartographie lymphatique en ouvert, contrôlée, multicentrique, à un seul groupe de traitement, avec comparaison intra-patient, auprès de patientes atteintes d'un cancer de l'utérus ou du col de l'utérus (l'étude FILM) et dans quatre (4) revues sommaires systématiques, sous la forme de méta-analyses, de la littérature publiée sur l'utilisation du vert d'indocyanine comme agent de contraste avec les systèmes d'imagerie en fluorescence de Novadaq et avec le robot chirurgical da Vinci^{MD}. Les quatre (4) méta-analyses comprenaient une cartographie lymphatique chez des patientes atteintes d'un cancer de l'utérus et du col de l'utérus (étude LNM-UC01), et trois revues sommaires systématiques liées, l'une portant sur la visualisation de la circulation sanguine macrovasculaire, une autre portant sur la visualisation de la perfusion tissulaire microvasculaire, et la dernière portant sur la visualisation de l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques (les études Macro-IAM-01, Micro-IAM-01 et Biliary-IAM-01, respectivement).

Un total de 176 patientes ont reçu SPY AGENT^{MC} Green dans l'étude FILM, et l'étude LNM-UC01 a enrichi l'expérience clinique en utilisant le vert d'indocyanine pour la cartographie lymphatique chez 1 512 patientes atteintes de cancer de l'utérus ou du col de l'utérus.

Les données de 1 184 et 2 055 patients soumis à diverses interventions chirurgicales nécessitant une visualisation de la circulation sanguine et de la perfusion tissulaire proviennent des études Macro-IAM-01 et Micro-IAM-01, respectivement. L'expérience clinique de la visualisation des principales voies biliaires extra-hépatiques à l'aide du vert d'indocyanine et des systèmes d'imagerie en fluorescence SPY chez 314 patients provient de l'étude Biliary-IAM-01.

13.2 Résultat des études

13.2.1 Imagerie de la circulation sanguine et de la perfusion tissulaire

Étude Macro-IAM-01

L'étude Macro-IAM-01 était une revue systématique, sous la forme d'une méta-analyse, de 13 études examinant l'utilisation des systèmes d'imagerie en fluorescence de Novadaq, y compris le système da Vinci^{MD}, pour la visualisation de la circulation sanguine macrovasculaire (c.-à-d., artères, veines et pontages) pendant diverses procédures, entre autres les suivantes : chirurgie de pontage coronarien, transplantation d'organe, chirurgie plastique reconstructrice utilisant des lambeaux autologues, chirurgie pour un cancer rénal et chirurgie vasculaire. Un total de 1 184 patients ont été évalués dans cette méta-analyse. Le vert d'indocyanine avait été administré en une seule administration préopératoire ou peropératoire et pouvait être administré une nouvelle fois pendant la chirurgie. Les doses de vert d'indocyanine allaient de 0,0125 mg à 25 mg dans les 13 études. Le critère d'évaluation principal était le taux de réussite de la visualisation peropératoire de la circulation sanguine macrovasculaire dans les vaisseaux.

Les résultats ont montré un taux global de visualisation réussie de 97,0 %, avec un IC à 95 % de 96,3 % à 97,6 %, atteignant le critère d'efficacité de l'étude. Au total, il y a eu 2 854 visualisations tentées et 2 768 visualisations réussies. Sur les 13 études examinées, 12 études ont dépassé le critère d'efficacité d'un taux de visualisation de 90 %, et 10 études sur 13 ont montré un taux de visualisation de 100 %.

Étude Micro-IAM-01

L'étude Micro-IAM-01 était une revue systématique, sous la forme d'une méta-analyse de 33 études examinant l'utilisation de systèmes d'imagerie en fluorescence de Novadaq, y compris le système da Vinci^{MD}, pour la visualisation de la circulation sanguine microvasculaire dans les tissus pendant diverses interventions, entre autres les suivantes : perfusion myocardique pendant les chirurgies cardiaques et cardiovasculaires, perfusion de lambeau tissulaire pendant une chirurgie plastique reconstructrice, perfusion en chirurgie vasculaire (p. ex., plaie, amputation et vaisseaux coronaires), perfusion du tube digestif pendant une chirurgie du côlon, de l'estomac ou de l'œsophage, et perfusion de glande parathyroïde pendant une chirurgie endocrinienne. Un total de 2 055 patients ont été évalués dans cette méta-analyse. Le vert d'indocyanine avait été administré en une seule administration préopératoire ou peropératoire et pouvait être administré une nouvelle fois pendant la chirurgie. Les doses de vert d'indocyanine allaient de 2,5 mg à 17,5 mg dans les 33 études. Le critère d'évaluation principal était le taux de réussite de la visualisation peropératoire de la circulation sanguine microvasculaire dans les tissus.

Les résultats ont montré un taux de visualisation réussie de 99,9 % avec un IC à 95 % de 99,7 % à 100,0 %. Toutes les études ont montré un taux de réussite supérieur à 90 % et ont donc atteint le critère d'efficacité de l'étude. Au total, il y a eu 2 696 visualisations tentées et 2 693 visualisations réussies. Sur les 33 études examinées, toutes ont dépassé le critère d'efficacité d'un taux de visualisation de 90 %, et 31 études sur 33 ont montré un taux de visualisation de 100 %.

13.2.2 Imagerie de l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques

Étude Biliary-IAM-01

L'étude Biliary-IAM-01 était une revue systématique, sous la forme d'une méta-analyse, de 4 études examinant l'utilisation de systèmes d'imagerie en fluorescence de Novadaq, y compris le système da Vinci^{MD}, pour la visualisation de l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques. Un total de 314 patients ont été évalués dans cette méta-analyse. Le vert d'indocyanine avait été administré en une seule administration préopératoire et pouvait être administré une nouvelle fois pendant la chirurgie. Les doses de vert d'indocyanine allaient de 1,4 mg à 17,5 mg dans les 4 études. Le critère d'évaluation principal était le taux de visualisation peropératoire réussie d'au moins une des principales voies biliaires extra-hépatiques (canal cystique, canal cholédoque ou canal hépatique).

Les résultats ont montré un taux de visualisation réussie de 99,3 % avec un IC à 95 % de 97,3 % à 100,0 %. Au total, il y a eu 286 visualisations tentées et 284 visualisations réussies. Les 4 études ont montré un taux de réussite supérieur à 90 % et ont donc atteint le critère d'efficacité de l'étude.

13.2.3 Imagerie des ganglions et vaisseaux lymphatiques au cours d'une cartographie lymphatique

Étude FILM

L'étude FILM était une étude de comparaison intra-patient à répartition aléatoire, prospective, multicentrique et en ouvert chez des patientes aux premiers stades d'un cancer de l'utérus ou du col de l'utérus, sans maladie ganglionnaire régionale ou maladie métastatique détectée à l'évaluation clinique standard. L'efficacité de SPY AGENT^{MC} Green et du système d'imagerie en fluorescence PINPOINT^{MD} pour la détection des vaisseaux lymphatiques et des ganglions lymphatiques pendant les interventions de cartographie lymphatique a été déterminée par le nombre de ganglions lymphatiques confirmés par histologie détectés par SPY AGENT^{MC} Green et/ou l'agent de contraste bleu servant de comparateur. SPY AGENT^{MC} Green et l'agent de contraste bleu servant de comparateur ont été injectés dans le col de l'utérus des patientes au début de l'intervention chirurgicale. La cartographie lymphatique a été faite pendant l'intervention à l'aide du système d'imagerie en fluorescence PINPOINT^{MD}, suivie d'une exérèse des ganglions lymphatiques identifiés par SPY AGENT^{MC}, par le colorant bleu, ou par examen visuel ou palpation du chirurgien. Les ganglions lymphatiques réséqués ont été évalués par histopathologie. On a également déterminé le taux de ganglions lymphatiques avec un résultat de pathologie positif identifiés par SPY AGENT^{MC} Green et le système d'imagerie en fluorescence PINPOINT^{MD}.

Un total de 176 patientes ont reçu soit SPY AGENT^{MC} Green suivi de l'agent de contraste bleu, soit l'agent de contraste bleu suivi de SPY AGENT^{MC} Green. Un total de quatre (4) injections de 1 mL d'une solution à 1,25 mg/mL de SPY AGENT^{MC} Green ont été administrées dans le col de

l'utérus en position 3 heures et 9 heures, soit une injection superficielle (1-3 mm) et une injection profonde (1-3 cm) à chaque position, pour une dose totale de 5 mg par patiente. Pendant la cartographie lymphatique, les ganglions lymphatiques évaluables ont été réséqués. Le [Tableau 4](#) montre la distribution des ganglions lymphatiques réséqués confirmés, en fonction de la présence ou de l'absence de SPY AGENT^{MC} Green ou de l'agent de contraste bleu. La plupart des ganglions lymphatiques réséqués ont été identifiés par SPY AGENT^{MC} Green ou l'agent de contraste bleu ou les deux. Significativement plus de ganglions lymphatiques réséqués ont été identifiés par SPY AGENT^{MC} Green comparativement à l'agent de contraste bleu. Sur les ganglions lymphatiques confirmés, 96,5 % ont été identifiés en utilisant SPY AGENT^{MC}, et 46,4 % ont été trouvés en utilisant l'agent de contraste bleu, une différence de 50,1 % avec un intervalle de confiance à 95 % de 39,2 % à 46,4 %.

Tableau 4 : Nombre de ganglions lymphatiques confirmés réséqués détectés par SPY AGENT^{MC} Green (SPY) et/ou l'agent de contraste bleu (ACB) chez des patientes atteintes de cancers de l'utérus et du col de l'utérus

Population de l'analyse	Ganglions (n)	% détectés par ACB	% détectés par SPY	% de différence	Limites de l'IC à 95 %
mITT	545	46,4 %	96,5 %	50,1 %	39,2 %, 60,1 %
PP	517	46,6 %	97,1 %	50,5 %	39,3 %, 61,7 %

mITT = *Modified Intent-to-Treat* (population en intention de traiter modifiée); PP = *Per protocole* (population conforme au protocole)

Les intervalles de confiance (IC) à 95 % représentent l'étendue de la différence entre chacun des traitements.

Les Tableaux [5](#) et [6](#) montrent le nombre de patientes avec plus d'un ganglion lymphatique confirmé réséqué et le nombre de patientes avec des ganglions lymphatiques bilatéraux confirmés réséqués identifiés par SPY AGENT^{MC} Green ou par l'agent de contraste bleu.

Tableau 5 : Nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'utérus ou du col de l'utérus avec plus de 1 ganglion lymphatique confirmé réséqué détecté par SPY AGENT^{MC} Green (SPY) et/ou l'agent de contraste bleu (ACB)

Méthode d'identification	Nombre de patientes avec ≥ 1 ganglion lymphatique détecté	Pourcentage de patientes avec ≥ 1 ganglion lymphatique détecté
SPY	168	95,5 %
ACB	131	74,4 %
Total	176	100,0 %

Différence	Limite inférieure de l'IC à 95 %	Limite supérieure de l'IC à 95 %	Valeur p
21,0	14,2	27,8	< 0,0001

Test de McNemar pour la différence du pourcentage de patientes ayant des ganglions lymphatiques identifiés par SPY comparativement à ACB et intervalle de confiance à 95 % de la différence.

Tableau 6 : Nombre de patientes atteintes d'un cancer de l'utérus ou du col de l'utérus avec ganglions lymphatiques bilatéraux confirmés réséqués détectés par SPY AGENT^{MC} Green (SPY) et/ou l'agent de contraste bleu (ACB)

Méthode d'identification	Nombre de patientes avec des ganglions lymphatiques bilatéraux détectés	Pourcentage de patientes avec des ganglions lymphatiques bilatéraux détectés
SPY	130	73,9 %
ACB	51	29,0 %
Total	176	100,0 %

Différence	Limite inférieure de l'IC à 95 %	Limite supérieure de l'IC à 95 %	Valeur p
49,9	37,0	52,7	< 0,0001

Test de McNemar pour la différence du pourcentage de patientes ayant des ganglions lymphatiques identifiés par SPY comparativement à ACB et intervalle de confiance à 95 % de la différence.

Étude LNM-UC01

L'étude LNM-UC01 était une méta-analyse de 11 études publiées qui a examiné l'utilisation du vert d'indocyanine comme agent expérimental pour la cartographie lymphatique chez des patientes subissant une chirurgie pour un cancer de l'utérus ou du col de l'utérus. Les 11 études ont fourni des données cliniques sur 1 512 patientes, la moitié environ des données provenant d'études comparant le vert d'indocyanine à des agents de contraste bleus, et la moitié des études étant conçues seulement pour évaluer les taux de détection des ganglions lymphatiques par le vert d'indocyanine. La majorité (70 %) des données cliniques comparatives venaient de rapports publiés portant sur l'utilisation de la même dose de vert d'indocyanine (5 mg) et la même technique d'injection que celles utilisées dans l'étude FILM.

Les résultats ont montré un taux de détection global des ganglions lymphatiques par le vert d'indocyanine de 81 % comparativement au taux de détection des ganglions lymphatiques par l'agent de contraste bleu de 52 %, avec un rapport des cotes de 3,83 et un IC à 95 % de 2,82 à 5,21 ($p < 0,0001$). Il a été montré que la détection des ganglions lymphatiques était supérieure avec le vert d'indocyanine comparativement à l'agent de contraste bleu, avec une réussite statistique rapportée par les auteurs de la publication dans le cas de quatre des cinq études.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

14.1 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la carcinogénicité, la mutagénicité ou l'altération de la fertilité.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

SPY AGENT^{MC} GREEN **Vert d'indocyanine pour injection, USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **SPY AGENT^{MC} GREEN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SPY AGENT^{MC} GREEN**.

Pourquoi SPY AGENT^{MC} GREEN est-il utilisé?

SPY AGENT^{MC} GREEN est utilisé avec les dispositifs médicaux SPY Elite ou Pinpoint pendant que vous subissez une opération chirurgicale pour aider votre médecin à voir:

- la circulation sanguine dans vos tissus et organes,
- les voies biliaires, situées en dehors de votre foie, ou
- ganglions lymphatiques et vaisseaux lymphatiques lors du traitement du cancer de l'utérus ou du col utérin.

Comment SPY AGENT^{MC} GREEN agit-il?

SPY AGENT GREEN est un colorant fluorescent qui s'allume dès qu'une certaine lumière est allumée. En vous donnant SPY AGENT GREEN, votre médecin pourra voir l'intérieur de votre corps à l'aide d'un matériel d'imagerie spécialisé.

Quels sont les ingrédients de SPY AGENT^{MC} GREEN?

Ingrédients médicinaux : vert d'indocyanine

Ingrédients non médicinaux : iodure de sodium

SPY AGENT^{MC} GREEN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

SPY AGENT GREEN est fourni sous forme de flacon à usage unique contenant 25 mg d'une poudre lyophilisée. Chaque flacon de SPY AGENT GREEN ne peut être utilisé que pendant une intervention chirurgicale chez un patient.

Ne prenez pas SPY AGENT^{MC} GREEN si:

- vous êtes allergique au vert d'indocyanine ou à l'iodure de sodium.
- vous avez des antécédents d'allergie aux iodures en raison du risque de réaction allergique grave (anaphylaxie).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SPY AGENT^{MC} GREEN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- sont sensibles aux iodures ou aux agents d'imagerie iodés
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- allaitez ou prévoyez allaiter

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SPY AGENT^{MC} GREEN:

- bisulfite de sodium, y compris certains produits à base d'héparine

Comment prendre SPY AGENT^{MC} GREEN:

Votre professionnel de la santé vous donnera SPY AGENT^{MC} GREEN au bloc opératoire avant ou pendant votre chirurgie.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la quantité de SPY AGENT^{MC} GREEN qui vous sera administrée. En fonction de votre intervention chirurgicale, vous recevrez les quantités suivantes de SPY AGENT^{MC} GREEN :

- Pour voir le flux sanguin dans et dans les tissus et organes, une injection dans la veine de 1,25 mg à 5,0 mg.
- Pour voir les voies biliaires, une injection dans la veine de 2,5 mg.
- Pour voir les ganglions lymphatiques, une injection de 4 mg dans le col utérin.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de SPY AGENT^{MC} GREEN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SPY AGENT^{MC} GREEN?

En prenant SPY AGENT^{MC} GREEN, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE Réaction allergique (réaction d'hypersensibilité): vertiges potentiellement fatals, démangeaisons sévères, urticaire, nausée, difficulté à respirer, éruption cutanée, hypotension artérielle		√	√

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante, entre 20° et 25 ° C.

Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de SPY AGENT^{MC} GREEN, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant www.stryker.com, ou en téléphonant le 1-800-624-4422.

Le présent dépliant a été rédigé par Novadaq Technologies ULC, une entreprise faisant maintenant partie de Stryker

Dernière révision 2018, NOV, 28