

Indocyanine Green for Injection, USP

Lyophilized green powder containing 25 mg of indocyanine green, Intravenous Injection

Diagnostic Agent

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

1 INDICATIONS

Indocyanine Green for Injection, USP is indicated for:

- determining cardiac output, hepatic function and liver blood flow
- ophthalmic angiography.

1.1 Pediatrics

Safety and effectiveness in pediatric patients have been established. See **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for specific dosing information in pediatric patients.

1.2 Geriatrics

No overall differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and younger patients.

2 CONTRAINDICATIONS

Indocyanine Green for Injection, USP is contraindicated in patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation, including any non-medical ingredient, or component of the container.

Indocyanine Green for Injection, USP contains sodium iodide and should be used with caution in patients who have a history of allergy to iodides because of the risk of anaphylaxis. For a complete listing, see **DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING (Section 5)**.

3 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3.1 Recommended Dose and Dosage Adjustment

3.1.1 Indicator-Dilution Studies

In the performance of dye dilution curves, a known amount of dye is injected as a single bolus as rapidly as possible via a cardiac catheter into selected sites in the vascular system. A recording instrument (oximeter or densitometer) is attached to a needle or catheter for sampling of the dye-blood mixture from a systemic arterial sampling site.

Under sterile conditions, the Indocyanine Green for Injection, USP powder should be dissolved with the Sterile Water for Injection, USP provided for this product, and the solution used within 6 hours after it is prepared. If a precipitate is present, discard the solution.

The usual doses of Indocyanine Green for Injection, USP for dilution curves are as follows:

- Adults - 5.0 mg
- Children - 2.5 mg
- Infants - 1.25 mg

These doses of the dye are usually injected in 1 mL volume. An average of five dilution curves are recommended in the performance of a diagnostic cardiac catheterization. The total dose of dye injected should be kept below 2 mg/kg.

While sterile water for injection may be used to rinse the syringe, isotonic saline should be used to flush the residual dye from the cardiac catheter into the circulation so as to avoid hemolysis. With the exception of the rinsing of the dye injection syringe, saline should be used in all other parts of the catheterization procedure.

Calibrating Dye Curves: To quantitate the dilution curves, standard dilutions of Indocyanine Green for Injection, USP in whole blood are made as follows. It is strongly recommended that the same dye that was used for the injections be used in the preparation of these standard dilutions. The most concentrated dye solution is made by accurately diluting 1 mL of the 5 mg/mL dye with 7 mL of distilled water. This concentration is then successively halved by diluting 4 mL of the previous concentration with 4 mL of distilled water.

If a 2.5 mg/mL concentration was used for the dilution curves, 1 mL of the 2.5 mg/mL dye is added to 3 mL of distilled water to make the most concentrated "standard" solution. This concentration is then successively halved by diluting 2 mL of the previous concentration with 2 mL of distilled water. Then 0.2 mL portions (accurately measured from a calibrated syringe) of these dye solutions are added to 5 mL aliquots of the subject's blood, giving final concentrations of the dye in blood beginning with 24.0 mg/liter, approximately (actual concentration depends on the exact volume of dye added). This concentration is, of course, successively halved in the succeeding aliquots of the subject's blood. These aliquots of blood containing known amounts of dye, as well as a blank sample to which 0.2 mL of saline containing no dye has been added, are then passed through the detecting instrument and a calibration curve is constructed from the deflections recorded.

3.1.2 Hepatic Function Studies

Due to its absorption spectrum, changing concentrations of Indocyanine Green for Injection, USP in the blood can be monitored by ear densitometry or by obtaining blood specimens at timed intervals. The technique for both methods is as follows.

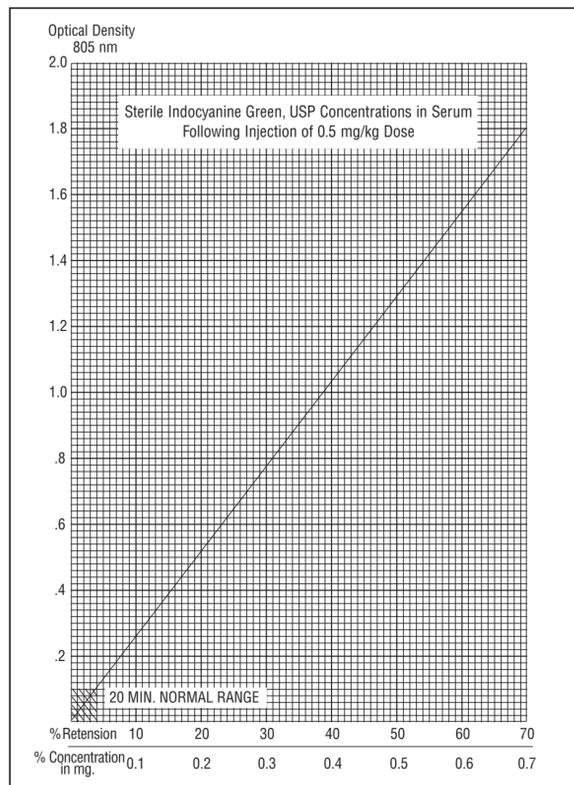
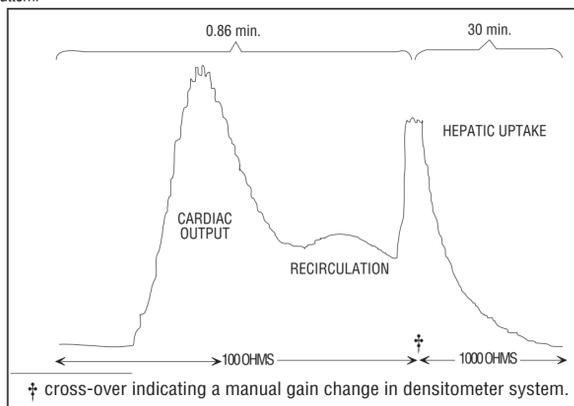
The patient should be studied in a fasting, basal state. The patient should be weighed and the dosage calculated on the basis of 0.5 mg/kg of body weight.

Under sterile conditions, the Indocyanine Green for Injection, USP powder should be dissolved with the Sterile Water for Injection, USP provided. Exactly 5 mL of Sterile Water for Injection, USP should be added to the 25 mg vial giving 5 mg of dye per mL of solution.

Inject the calculated amount of dye (0.5 mg/kg of body weight) into the lumen of an arm vein as rapidly as possible, without allowing the dye to escape outside the vein. (If the photometric method is used, prior to injecting Indocyanine Green for Injection, USP, withdraw 6 mL of venous blood from the patient's arm for serum blank and standard curve construction, and through the same needle, inject the correct amount of dye.)

Ear Densitometry: Ear oximetry has also been used and makes it possible to monitor the appearance and disappearance of Indocyanine Green for Injection, USP without the necessity of withdrawal and spectrophotometric analysis of blood samples for calibration. An ear densitometer which has a compensatory photo-electric cell to correct for changes in blood volume and hematocrit, and a detection photo cell which registers levels should be used. This device permits simultaneous measurement of cardiac output, blood volume and hepatic clearance of Indocyanine Green for Injection, USP*. This technique has been employed in newborn infants, healthy adults and in children and adults with liver disease. The normal subject has a removal rate of 18 to 24% per minute. Due to the absence of extra-hepatic removal, Indocyanine Green for Injection, USP was found to be suited for serial study of severe chronic liver disease and to provide a stable measurement of hepatic blood flow. In larger doses, Indocyanine Green for Injection, USP can be used in detecting drug-induced alterations of hepatic function and in the detection of mild liver injury.

Using the ear densitometer, a dosage of 0.5 mg/kg in normal subjects gives the following clearance pattern.



* Dichromatic earpiece densitometer supplied by The Waters Company, Rochester, Minnesota.

Photometric Method

Determination Using Percentage Retention of Dye:

A typical curve obtained by plotting dye concentration versus optical density is shown. The percent retention can be read from this plot. If more accurate results are desired, a curve using the patient's blood and the vial of Indocyanine Green for Injection, USP being used in the determination can be constructed as follows:

- Take 6 mL of non-dye-containing venous blood from the patient's arm. Place in a test tube and allow the blood to clot. The serum should be separated by centrifugation.
- Pipette 1 mL of the serum into a microcuvette.
- Add 1 lambda (λ) of the 5 mg/mL aqueous Indocyanine Green for Injection, USP (sterile indocyanine green) solution to the serum, giving a dilution of 5 mg/liter, the standard for 50% retention. (The addition of 2 lambda (λ) of the 5 mg/mL Indocyanine Green for Injection, USP solution would give 100% retention; however, this concentration cannot be read on the spectrophotometer.)
- The optical density of this solution should be read at 805 nm, using normal serum as the blank.
- Using graph paper similar to that used in the illustration, plot the 50% figure obtained in Step 4, and draw a line connecting this point with the zero coordinates.

Percentage Retention: A single 20-minute sample (withdrawn from a vein in the opposite arm to that injected) should be collected and allowed to clot, centrifuged and its optical density determined at 805 nm using the patient's normal serum as the blank. The dye concentration can be read from the curve above. A single 20-minute sample of serum in healthy subjects should contain no more than 4% of the initial concentration of the dye. The use of percentage retention is less accurate than percentage disappearance rate. Hemolysis is not expected to interfere with a reading.

Determination Using Disappearance Rate of Dye: To calculate the percentage disappearance rate, obtain samples at 5, 10, 15 and 20 minutes after injecting the dye. Prepare the sample as in the previous section and measure the optical densities at 805 nm, using the patient's normal serum as the blank. The Indocyanine Green for Injection, USP concentration in each timed specimen should be determined by using the concentration curve illustrated. Values should be plotted on semilogarithmic paper.

Specimens containing Indocyanine Green for Injection, USP should be read at the same temperature since its optical density is influenced by temperature variations.

Normal Values: Percentage disappearance rate in healthy subjects is 18 to 24% per minute. Normal biological half-time is 2.5 to 3.0 minutes.

3.1.3 Ophthalmic Angiography Studies

The excitation and emission spectra (Figure 1) and the absorption spectra (Figure 2) of Indocyanine Green for Injection, USP make it useful in ophthalmic angiography.

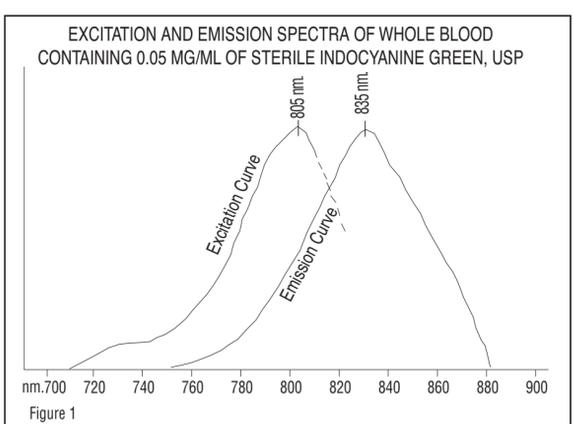


Figure 1

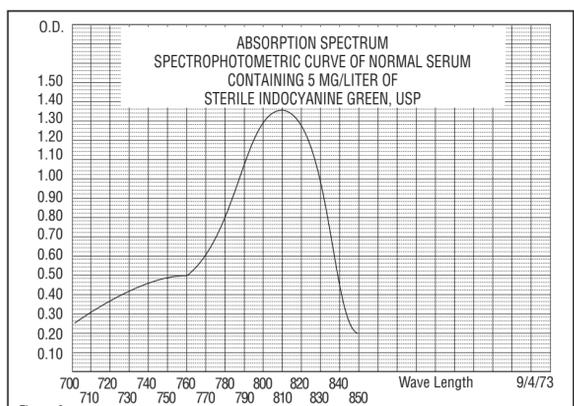


Figure 2

Dosages up to 40 mg Indocyanine Green for Injection, USP dye in 2 mL of Sterile Water for Injection, USP should be used, depending on the imaging equipment and technique used. The antecubital vein can be injected with an Indocyanine Green for Injection, USP dye bolus and should immediately be followed by a 5 mL bolus of normal saline.

4 OVERDOSAGE

There are no data available describing the signs, symptoms, or laboratory findings accompanying overdose. The LD50 after intravenous administration ranges between 60 and 80 mg/kg in mice, 50 and 70 mg/kg in rats and 50 and 80 mg/kg in rabbits. Based on body surface area, these doses are 2.4 to 13-fold the maximum recommended human (MRHD) dose of 2 mg/kg for indicator-dilution studies, 10 to 52-fold the MRHD of 0.5 mg/kg for hepatic-function studies, and 7 to 39-fold the MRHD of 0.67 mg/kg for ophthalmic angiography studies.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

5 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING

Indocyanine Green for Injection, USP is a sterile, lyophilized green powder containing 25 mg of indocyanine green with no more than 5% sodium iodide.

6 WARNINGS AND PRECAUTIONS

6.1 Anaphylaxis

Deaths from anaphylaxis have been reported following Indocyanine Green for Injection, USP administration during cardiac catheterization.

6.2 Drug Instability

Indocyanine Green for Injection, USP is unstable in aqueous solution and must be used within 6 hours. However, the dye is stable in plasma and whole blood so that samples obtained in discontinuous sampling techniques may be read hours later. Sterile techniques should be used in handling the dye solution as well as in the performance of the dilution curves. If a precipitate is present, discard the solution.

6.3 Drug/Laboratory Test Interactions

Radioactive iodine uptake studies should not be performed for at least a week following the use of Indocyanine Green for Injection, USP.

6.4 Special Populations

6.4.1 Pregnant Women

Animal reproduction studies have not been conducted with Indocyanine Green for Injection, USP. It is also not known whether Indocyanine Green for Injection, USP can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Indocyanine Green for Injection, USP should be given to a pregnant woman only if clearly indicated.

6.4.2 Breast-feeding

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Indocyanine Green for Injection, USP is administered to a nursing woman.

6.3 Pediatrics

Safety and effectiveness in pediatric patients have been established. See **DOSAGE AND ADMINISTRATION (Section 3)** for specific dosing information in pediatric patients.

6.4 Geriatrics

No overall differences in safety or effectiveness have been observed between elderly and younger patients.

7 ADVERSE REACTIONS

7.1 Adverse Reaction Overview

Anaphylactic or urticarial reactions have been reported in patients with or without history of allergy to iodides. If such reactions occur, treat with the appropriate agents, e.g., epinephrine, antihistamines, and corticosteroids.

8 DRUG INTERACTIONS

8.1 Overview

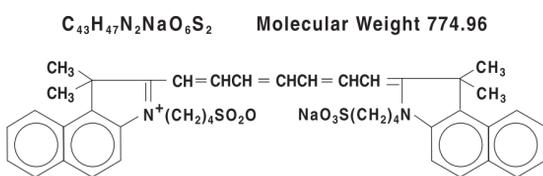
Preparations containing sodium bisulfite, including some heparin products reduce the absorption peak of Indocyanine Green for Injection, USP in blood and, therefore, should not be used as an anticoagulant for the collection of samples for analysis.

9 ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Indocyanine Green for Injection, USP is a sterile, lyophilized green powder containing 25 mg of indocyanine green with no more than 5% sodium iodide. It is packaged with Sterile Water for Injection, USP used to dissolve the indocyanine green. Indocyanine Green for Injection, USP is to be administered intravenously.

Indocyanine green is a water soluble, tricarbo-cyanine dye with a peak spectral absorption at 800 nm. The chemical name for Indocyanine Green is 1 H-Benz[e]indolium, 2-[7-[1,3-dihydro-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-2H-benz[e]indol-2-ylidene]-1,3,5-heptatrienyl]-1,1-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-, hydroxide, inner salt, sodium salt. Indocyanine Green for Injection, USP has a pH of approximately 6.5 when reconstituted.

Each vial of Indocyanine Green for Injection, USP contains 25 mg of indocyanine green as a sterile lyophilized powder.



Indocyanine Green for Injection, USP permits recording of the indicator-dilution curves for both diagnostic and research purposes independently of fluctuations in oxygen saturation. Following intravenous injection, Indocyanine Green for Injection, USP is rapidly bound to plasma protein, of which albumin is the principle carrier (95%). Indocyanine Green for Injection, USP undergoes no significant extrahepatic or enterohepatic circulation; simultaneous arterial and venous blood estimations have shown negligible renal, peripheral, lung or cerebro-spinal uptake of the dye. Indocyanine Green for Injection, USP is taken up from the plasma almost exclusively by the hepatic parenchymal cells and is secreted entirely into the bile. After biliary obstruction, the dye appears in the hepatic lymph, independently of the bile, suggesting that the biliary mucosa is sufficiently intact to prevent diffusion of the dye, though allowing diffusion of bilirubin. These characteristics make Indocyanine Green for Injection, USP a helpful index of hepatic function.

The peak absorption and emission of Indocyanine Green for Injection, USP lie in a region (800 to 850 nm) where transmission of energy by the pigment epithelium is more efficient than in the region of visible light energy. Indocyanine Green for Injection, USP also has the property of being nearly 98% bound to blood protein, and therefore, excessive dye extravasation does not take place in the highly fenestrated choroidal vasculature. It is, therefore, useful in both absorption and fluorescence infrared angiography of the choroidal vasculature when using appropriate filters and film in a fundus camera.

The plasma fractional disappearance rate at the recommended 0.5 mg/kg dose has been reported to be significantly greater in women than in men, although there was no significant difference in the calculated value for clearance.

10 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL

Indocyanine Green for Injection, USP supplied in a kit containing six 25 mg Indocyanine Green for Injection, USP vials and six 10 mL Sterile Water for Injection, USP vials:

- Indocyanine Green for Injection, USP vial. 25 mg fill in 25 mL vial.
- Sterile Water for Injection, USP vial. 10 mL fill in 10 mL vial.

Store at 15° to 25°C.

11 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

No special handling instructions.

READ THIS FOR SAFE AND EFFECTIVE USE OF YOUR MEDICINE PATIENT MEDICATION INFORMATION INDOCYANINE GREEN FOR INJECTION, USP

Read this carefully before you start taking Indocyanine Green for Injection, USP and each time you get a refill. This leaflet is a summary and will not tell you everything about this drug. Talk to your healthcare professional about your medical condition and treatment and ask if there is any new information about Indocyanine Green for Injection, USP.

What is Indocyanine Green for Injection, USP used for?

- determining the amount of blood pumped by the heart, liver function, and liver blood flow
- imaging the blood vessels in the eye

How does Indocyanine Green for Injection, USP work?

Indocyanine Green for Injection, USP is a fluorescent dye that lights up, when a certain light is shone on it. By giving you Indocyanine Green for Injection, USP, your doctor will be able to see inside your body using specialized imaging equipment.

What are the ingredients in Indocyanine Green for Injection, USP?

Medicinal ingredients: Indocyanine Green, Monosodium Salt, USP
Non-medicinal ingredients: Water for Injection, USP

Indocyanine Green for Injection, USP comes in the following dosage forms:
Sterile Powder, 25 mg

Do not use Indocyanine Green for Injection, USP if:

- You are allergic to this medicine or any of its ingredients
- You have a history of allergy to iodides

To help avoid side effects and ensure proper use, talk to your healthcare professional before you take Indocyanine Green for Injection, USP. Talk about any health conditions or problems you may have, including if you:

- Are pregnant or think that you may be pregnant.
- Are breastfeeding or planning to breastfeed.

Other warnings you should know about:

Allergic reactions

Deaths from serious life-threatening allergic reactions have been reported following Indocyanine Green for Injection, USP administration during heart procedures.

Medical Tests

Indocyanine Green for Injection, USP may interfere with certain test results for at least one week. Remind your healthcare professional that you were given Indocyanine Green for Injection, USP if you are given a medical test within this time.

Tell your healthcare professional about all the medicines you take, including any drugs, vitamins, minerals, natural supplements or alternative medicines.

The following may interact with Indocyanine Green for Injection, USP:

- Sodium bisulfite
- Heparin products

How to take Indocyanine Green for Injection, USP:

Indocyanine Green for Injection, USP will be prepared and given to you by your healthcare professional.

Usual doses:

Your doctor will determine how much Indocyanine Green for Injection, USP to give you. The usual doses are:
Adults – 5.0 mg
Children – 2.5 mg
Infants – 1.25 mg

Overdose:

If you think you have taken too much Indocyanine Green for Injection, USP contact your healthcare professional, hospital emergency department or regional poison control centre immediately, even if there are no symptoms.

What are possible side effects from using Indocyanine Green for Injection, USP?

These are not all the possible side effects you may feel when taking Indocyanine Green for Injection, USP. If you experience any side effects not listed here, contact your healthcare professional.

Serious side effects and what to do about them			
Symptom / effect	Talk to your healthcare professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if severe	In all cases	
Allergic Reaction Hives, Itchy skin, Rash, Swelling of the Face and Wheezing		X	
Reporting Side Effects You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by: <ul style="list-style-type: none">Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php) for information on how to report online, by mail or by fax; orCalling toll-free at 1-866-234-2345. <i>NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.</i>			

Storage:

Indocyanine Green for Injection, USP is supplied in a kit containing six 25 mg Indocyanine Green for Injection, USP vials and six 10 mL Sterile Water for Injection, USP vials:

- Indocyanine Green for Injection, USP vial. 25 mg fill in 25 mL vial.
- Sterile Water for Injection, USP vial. 10 mL fill in 10 mL vial.

Store at 15° to 25°C.

Keep out of reach and sight of children.

If you want more information about Indocyanine Green for Injection, USP:

- Talk to your healthcare professional
- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Patient Medication Information by visiting the Health Canada website (<http://hc-sc.gc.ca/index-eng.php>), the importer's website <www.seaford.ca>, or by calling 1-888-292-3192.

This leaflet was prepared by Diagnostic Green GmbH

Last Revised DEC 2, 2020

50547

Vert d'indocyanine pour injection, USP

Poudre verte lyophilisée contenant 25 mg de vert d'indocyanine, injection intraveineuse

Agent diagnostique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le vert d'indocyanine pour injection, USP est indiqué pour :

- déterminer le débit cardiaque, la fonction hépatique et le débit sanguin hépatique;
- l'angiographie oculaire.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques ont été établies. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour les renseignements posologiques propres aux patients pédiatriques.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRAINDICATIONS

Le vert d'indocyanine pour injection, USP 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 médicinaux, ou à un composant du contenant.

Le vert d'indocyanine pour injection, USP contient de l'iode de sodium et il doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents d'allergie aux iodes en raison du risque d'anaphylaxie. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** (section 5).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et modification posologique

3.1.1 Étude de dilution d'un indicateur

Pour la réalisation de courbes de dilution du colorant, une quantité connue de colorant est injectée en bolus unique aussi rapidement que possible par le biais d'un cathéter cardiaque à des points sélectionnés du système vasculaire. Un instrument d'enregistrement (oxymètre ou densitomètre) est fixé à une aiguille ou à un cathéter pour le prélèvement du mélange colorant-sang depuis un point de prélèvement artériel dans la circulation systémique.

La poudre de vert d'indocyanine pour injection, USP doit être dissoute dans des conditions stériles avec l'eau stérile pour injection, USP fournie pour ce produit, et la solution doit être utilisée dans les six heures suivant sa préparation. Jeter la solution en présence d'un précipité.

Les doses habituelles de vert d'indocyanine pour injection, USP pour courbes de dilution sont les suivantes :
Adultes – 5,0 mg
Enfants – 2,5 mg
Nourissons – 1,25 mg

Ces doses de colorant sont habituellement injectées dans un volume de 1 ml. Il est recommandé d'obtenir, en moyenne, cinq courbes de dilution lors de la réalisation d'un cathétérisme cardiaque diagnostique. La dose totale de colorant injectée doit être maintenue à moins de 2 mg/kg.

Bien que de l'eau stérile pour injection puisse être utilisée pour rincer la seringue, une solution saline isotonique doit être utilisée pour rincer le colorant résiduel du cathéter cardiaque dans la circulation de manière à éviter une hémolyse. À l'exception du rinçage de la seringue d'injection de colorant, une solution saline doit être utilisée dans toutes les autres parties de la procédure de cathétérisme.

Étalonnage des courbes de colorant : Pour quantifier les courbes de dilution, des dilutions standard de vert d'indocyanine pour injection, USP sont préparées de la manière suivante dans le sang entier. Il est fortement recommandé d'utiliser pour la préparation de ces dilutions standard le même colorant que celui utilisé pour les injections. La solution de colorant la plus concentrée est préparée en diluant avec exactitude 1 ml du colorant à 5 mg/ml dans 7 ml d'eau distillée. Cette concentration est ensuite réduite successivement de moitié en diluant 4 ml de la concentration précédente dans 4 ml d'eau distillée.

Si une concentration de 2,5 mg/ml a été utilisée pour les courbes de dilution, 1 ml du colorant de 2,5 mg/ml est ajouté à 3 ml d'eau distillée pour obtenir la solution « standard » la plus concentrée. Cette concentration est ensuite réduite successivement de moitié en diluant 2 ml de la concentration précédente dans 2 ml d'eau distillée. Ensuite, des parties de 0,2 ml (mesurées avec exactitude à l'aide d'une seringue calibrée) de ces solutions de colorant sont ajoutées à des parties aliquotes de 5 ml du sang du sujet, ce qui donne des concentrations finales du colorant dans le sang commençant à 24,0 mg/litre environ (la concentration réelle dépend du volume exact de colorant ajouté). Cette concentration est évidemment réduite successivement de moitié dans les parties aliquotes subséquentes du sang du sujet. Ces parties aliquotes de sang contenant des quantités connues de colorant, ainsi qu'un échantillon témoin auquel 0,2 ml de solution saline ne contenant aucun colorant a été ajouté, sont ensuite passées dans l'instrument de détection et une courbe d'étalonnage est réalisée à partir des déviations enregistrées.

3.1.2 Études de la fonction hépatique

Du fait de son spectre d'absorption, des concentrations changeantes de vert d'indocyanine pour injection, USP dans le sang peuvent être surveillées par densitométrie auriculaire ou en obtenant des échantillons sanguins à intervalles réguliers. Ces deux méthodes sont détaillées ci-dessous.

Le patient doit être étudié à l'état basal, à jeun. Le patient doit être pesé et la dose doit être calculée à raison de 0,5 mg/kg de poids corporel.

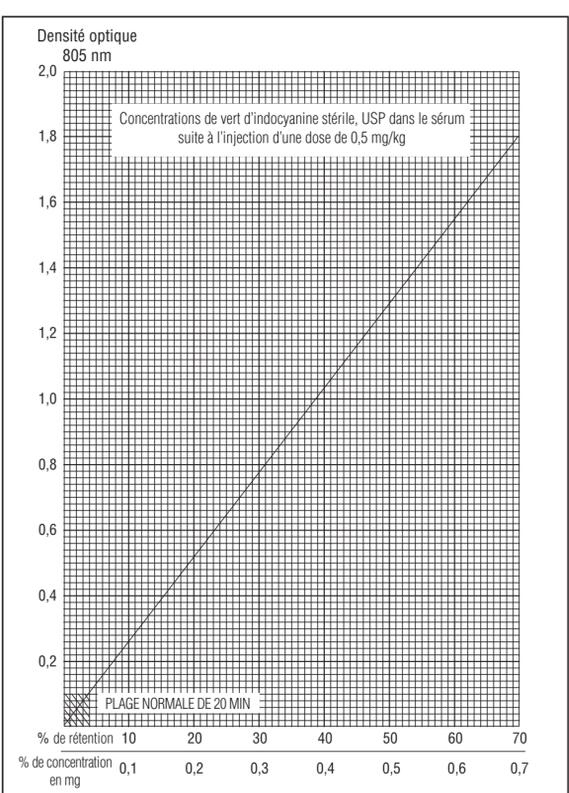
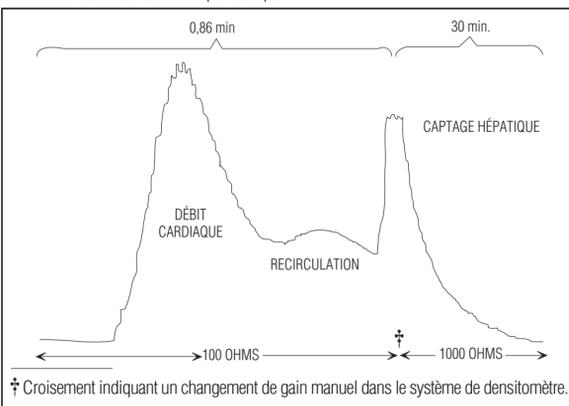
La poudre de vert d'indocyanine pour injection, USP doit être dissoute dans des conditions stériles dans l'eau stérile pour injection, USP fournie. Une quantité précise de 5 ml d'eau stérile pour injection, USP doit être ajoutée au flacon de 25 mg, ce qui donne 5 mg de colorant par ml de solution.

Injecter la quantité calculée de colorant (0,5 mg/kg de poids corporel) dans la lumière d'une veine d'un bras aussi rapidement que possible, sans permettre au colorant de s'échapper à l'extérieur de la veine. *(Si la méthode photométrique est utilisée, avant d'injecter le vert d'indocyanine pour injection, USP, prélever 6 ml de sang veineux du bras du patient pour obtenir un échantillon sérique témoin en vue de l'obtention de courbes standard, et, en utilisant la même aiguille, injecter la bonne quantité de colorant.)*

Densitométrie auriculaire : L'oxymétrie auriculaire a également été utilisée et permet de surveiller l'apparition et la disparition du vert d'indocyanine pour injection, USP sans avoir à effectuer de prélèvement et d'analyse spectrophotométrique d'échantillons sanguins pour étalonnage. Il faut utiliser un densitomètre auriculaire avec une cellule photo-électrique qui compense les variations du volume sanguin et de l'hématocrite et une photocellule de détection pour la lecture des niveaux. Cet appareil permet la mesure simultanée du débit cardiaque, du volume sanguin et de la clairance hépatique du vert d'indocyanine pour injection, USP*. Cette technique a été employée chez les nourissons, les adultes en santé ainsi que chez les enfants et les adultes atteints de maladie hépatique. Le sujet normal a un taux d'élimination de 18 à 24 % par minute. En raison de l'absence d'élimination extrahépatique, le vert d'indocyanine pour injection, USP s'est révélé adéquat pour l'étude séquentielle de maladie hépatique chronique grave et pour procurer une mesure stable du débit sanguin hépatique. À doses plus fortes, le vert d'indocyanine pour injection, USP peut être utilisé pour détecter des modifications de la fonction hépatique attribuables aux médicaments et pour détecter une faible lésion hépatique.

Avec l'utilisation du densitomètre auriculaire, une dose de 0,5 mg/kg chez des sujets normaux produit le schéma de clairance suivant.

* Densitomètre auriculaire bichromatique fourni par



The Waters Company, Rochester, Minnesota.

Méthode photométrique

Détermination à l'aide du pourcentage de rétention du colorant :

Une courbe type obtenue en portant sur un graphique la concentration de colorant par rapport à la densité optique est montrée. Le pourcentage de rétention peut être relevé à partir de ce graphique. Si on désire des résultats plus exacts, une courbe utilisant le sang du patient et le flacon de vert d'indocyanine pour injection, USP peut être obtenue de la manière suivante :

- Prélever, du bras du patient, 6 ml de sang veineux ne contenant aucun colorant. Placer le sang dans une éprouvette et le laisser coaguler. Le sérum doit être séparé par centrifugation.
- Pipetter 1 ml du sérum dans une microcuvette.
- Ajouter 1 lambda (λ) de la solution aqueuse de 5 mg/ml de vert d'indocyanine pour injection, USP (vert d'indocyanine stérile) au sérum, ce qui donne une dilution de 5 mg/ml, le standard pour la rétention de 50 %. (L'ajout de 2 lambda [λ] de la solution de 5 mg/ml de vert d'indocyanine pour injection, USP donnerait une rétention de 100 %; cette concentration ne peut être lue sur le spectrophotomètre.)
- La densité optique de cette solution doit être relevée à 805 nm, en utilisant le sérum normal comme témoin.
- En utilisant un papier graphique similaire à celui utilisé dans l'illustration, porter sur le graphique le chiffre de 50 % obtenu à l'étape 4, et tracer une ligne raccordant ce point aux coordonnées zéro.

Pourcentage de rétention : Il faut prélever un échantillon unique à 20 minutes (d'une veine du bras opposé à celui utilisé pour l'injection) et le laisser coaguler, puis le centrifuger. Sa densité optique doit être déterminée à 805 nm en utilisant le sérum normal du patient comme témoin. La concentration de colorant peut être relevée à partir de la courbe ci-dessus. Un échantillon unique de sérum prélevé chez des sujets en santé à 20 minutes ne doit pas contenir plus de 4 % de la concentration initiale du colorant. L'utilisation du pourcentage de rétention est moins exacte que celle du taux de disparition en pourcentage. On ne s'attend pas à ce que l'hémolyse ait une incidence sur un relevé.

Détermination à l'aide du taux de disparition du colorant : Pour calculer le taux de disparition en pourcentage, obtenir des échantillons à 5, 10, 15 et 20 minutes après l'injection du colorant. Préparer l'échantillon de la manière indiquée dans la section précédente et mesurer les densités optiques à 805 nm, en utilisant le sérum normal du patient comme témoin. La concentration de vert d'indocyanine pour injection, USP dans chaque échantillon périodique doit être déterminée à l'aide de la courbe de concentration illustrée. Les valeurs doivent être portées sur du papier semi-logarithmique.

Les échantillons contenant du vert d'indocyanine pour injection, USP doivent être lus à la même température, car sa densité optique est affectée par les fluctuations de température.

Valeurs normales : Le taux de disparition en pourcentage chez les sujets en santé est de 18 à 24 % par minute. La demi-vie biologique normale est de 2,5 à 3,0 minutes.

3.1.3 Études angiographiques oculaires

Les spectres d'excitation et d'émission (Figure 1) et les spectres d'absorption (Figure 2) du vert d'indocyanine pour injection, USP le rendent utile dans l'angiographie oculaire.

Des doses allant jusqu'à 40 mg de colorant de vert d'indocyanine pour injection, USP dans 2 ml d'eau

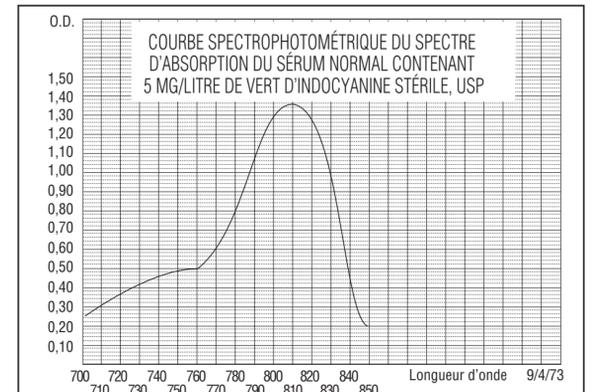
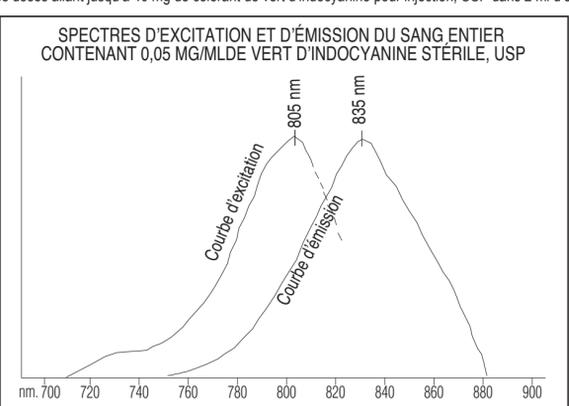


Figure 2

stérile pour injection, USP doivent être utilisées, suivant le matériel et la technique d'imagerie. La veine antécubitale peut recevoir un bolus de vert d'indocyanine pour injection, USP qui doit être immédiatement suivi d'un bolus de 5 ml de solution saline normale.

4 SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée disponible décrivant les signes, les symptômes ou les résultats de laboratoire associés à un surdosage. La DL50 après administration intraveineuse varie entre 60 et 80 mg/kg chez les souris, entre 50 et 70 mg/kg chez les rats, et entre 50 et 80 mg/kg chez les lapins. Selon la surface corporelle, ces doses sont de 2,4 à 13 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 2 mg/kg pour les études de dilution de l'indicateur, de 10 à 52 fois la DMRH de 0,5 mg/kg pour les études de la fonction hépatique, et de 7 à 39 fois la DMRH de 0,67 mg/kg pour les études d'angiographie oculaire.

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

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le 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'iode de sodium.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

6.1 Anaphylaxie

Des décès par anaphylaxie ont été signalés à la suite de l'administration de vert d'indocyanine pour injection, USP durant le cathétérisme cardiaque.

6.2 Instabilité du médicament

Le vert d'indocyanine pour injection, USP est instable en solution aqueuse et il doit être utilisé dans un délai de six heures. Toutefois, le colorant est stable dans le plasma et le sang entier de sorte que les échantillons obtenus par des techniques de prélèvement discontinu peuvent être lus des heures plus tard. Des techniques stériles doivent être employées dans la manipulation de la solution de colorant ainsi que dans la réalisation des courbes de dilution. Jeter la solution en présence d'un précipité.

6.3 Interactions médicamenteuses -épreuves de laboratoire

Aucun examen de captation d'iode radioactif ne doit être réalisé pendant au moins une semaine suivant l'utilisation du vert d'indocyanine pour injection, USP.

6.4 Populations particulières

6.4.1 Femmes enceintes

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec le vert d'indocyanine pour injection, USP. On ne sait pas non plus si le vert d'indocyanine pour injection, USP peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité à se reproduire. Le vert d'indocyanine pour injection, USP ne doit être administré à une femme enceinte que s'il est clairement indiqué.

6.4.2 Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait humain. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de vert d'indocyanine pour injection, USP à une femme qui allaite.

6.4.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité ont été établies chez les patients pédiatriques. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** (section 3) pour des renseignements posologiques propres aux patients pédiatriques

6.4.4 Personnes âgées

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

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Des réactions anaphylactiques ou urticariennes ont été signalées chez des patients avec ou sans antécédents d'allergie aux iodes. Si ces réactions surviennent, traiter à l'aide des agents appropriés, p. ex., épinéphrine, antihistaminiques et corticostéroïdes.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

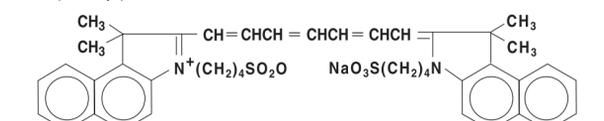
Les préparations contenant du bisulfite de sodium, y compris certains produits d'héparine, réduisent le pic d'absorption du vert d'indocyanine pour injection, USP dans le sang et elles ne doivent donc pas être utilisées comme anticoagulant pour le prélèvement d'échantillons aux fins d'analyse.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le vert d'indocyanine pour injection, USP est une poudre verte lyophilisée, stérile contenant 25 mg de vert d'indocyanine avec pas plus de 5 % d'iode de sodium. Il est fourni avec de l'eau stérile pour injection, USP servant à dissoudre le vert d'indocyanine. Le vert d'indocyanine pour injection, USP doit être administré par voie intraveineuse.

Le vert d'indocyanine est un colorant hydrosoluble à base de tricarbocyanine qui présente une absorption spectrale maximale à 800 nm. Le nom chimique du vert d'indocyanine est 1 h-benz[e]indolium, 2-[7-[1,3-dihydro-1,1-diméthyl-3-(4-sulfobutyl)-2H-benz[e] indol-2-ylidène]-1,3,5-heptatriényl]-1,1-diméthyl-3-(4-sulfobutyl)- hydroxide, sel interne, sel sodique. Le vert d'indocyanine pour injection, USP a un pH d'environ 6,5 lorsqu'il est reconstitué.

Chaque fiole de vert d'indocyanine pour injection, USP contient 25 mg de vert d'indocyanine sous forme de poudre lyophilisée stérile.



Le vert d'indocyanine pour injection, USP permet l'enregistrement des courbes de dilution de l'indicateur aux fins de diagnostic et de recherche, indépendamment des fluctuations de la saturation en oxygène. À la suite de l'injection intraveineuse, le vert d'indocyanine pour injection, USP se fixe rapidement à la protéine plasmatique, dont l'albumine est le principal porteur (95 %). Le vert d'indocyanine pour injection, USP ne subit aucune circulation extrahépatique ou entérohépatique importante; des estimations simultanées du sang artériel et veineux ont montré un captage rénal, périphérique, pulmonaire ou céphalorachidien négligeable du colorant. Le vert d'indocyanine pour injection, USP est capté depuis le plasma presque exclusivement par les cellules parenchymateuses hépatiques et il est sécrété entièrement dans la bile. Après une obstruction biliaire, le colorant apparaît dans la lymphe hépatique, indépendamment de la bile, ce qui suggère que la muqueuse biliaire est suffisamment intacte pour empêcher la diffusion du colorant, bien qu'elle permette la diffusion de la bilirubine. Ces caractéristiques font du vert d'indocyanine pour injection, USP un indicateur utile de la fonction hépatique.

L'absorption et l'émission maximales du vert d'indocyanine pour injection, USP se situent dans une région (800 à 850 nm) où la transmission d'énergie par l'épithélium pigmentaire est plus efficace que dans la région de l'émission de lumière visible. Le vert d'indocyanine pour injection, USP possède également la propriété d'être lié à près de 98 % de la protéine sanguine, et, par conséquent, il n'y a aucune extravasation de colorant excédentaire dans le système vasculaire choroïdien très fenêtré. Il est donc utile dans l'angiographie infrarouge par absorption et par fluorescence du système vasculaire choroïdien lorsque l'on utilise des filtres et un film appropriés dans un appareil photographique de fond de l'œil.

Le taux de disparition fractionnaire plasmatique à la dose recommandée de 0,5 mg/kg a été signalé comme étant sensiblement plus élevé chez les femmes que chez les hommes, bien qu'il n'y ait aucune différence significative de la valeur calculée de clairance.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Le vert d'indocyanine pour injection, USP est fourni dans une trousse contenant six fioles de 25 mg de vert d'indocyanine pour injection, USP et six fioles de 10 ml d'eau stérile pour injection, USP :

- fiole de 25 mg de vert d'indocyanine pour injection, USP– dans un flacon de 25 ml;
- fiole de 10 ml d'eau stérile pour injection, USP dans un flacon de 10 ml.

Entreposer à une température comprise entre 15° et 25 °C.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Vert d'indocyanine pour injection, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre le vert d'indocyanine pour injection, USP 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 du vert d'indocyanine pour injection, USP.

Pourquoi le vert d'indocyanine pour injection, USP est-il utilisé?

- Pour déterminer la quantité de sang pompée par le cœur, la fonction hépatique et le débit sanguin hépatique.
- Pour obtenir une image des vaisseaux sanguins de l'œil.

Comment le vert d'indocyanine pour injection, USP agit-il?

Le vert d'indocyanine pour injection, USP est un colorant fluorescent qui s'illumine lorsqu'une certaine lumière est dirigée sur lui. En vous administrant du vert d'indocyanine pour injection, USP, votre médecin pourra visualiser l'intérieur de votre corps grâce au matériel d'imagerie spécialisé.

Quels sont les ingrédients du vert d'indocyanine pour injection, USP?

Ingrédients médicinaux : Vert d'indocyanine, sel monosodique, USP

Ingrédients non médicinaux : Eau pour injection, USP

Le vert d'indocyanine pour injection, USP est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Poudre stérile, 25 mg

Ne prenez pas le vert d'indocyanine pour injection, USP si:

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- vous avez des antécédents de réactions allergiques à des iodes.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre du vert d'indocyanine pour injection, USP, 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 :

- si vous êtes enceinte ou si vous croyez que vous pourriez être enceinte;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

Réactions allergiques

Des décès dus à des réactions allergiques graves qui constituent un danger de mort ont été signalés à la suite de l'administration de vert d'indocyanine pour injection, USP au cours de procédures cardiaques.

Tests médicaux

Le vert d'indocyanine pour injection, USP peut avoir un impact sur les résultats obtenus lors de certains tests pendant au moins une semaine. Appelez à votre professionnel de la santé qu'on vous a administré le vert d'indocyanine pour injection, USP si l'on vous fait passer un test médical pendant ce laps de temps.

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 le vert d'indocyanine pour injection, USP :

- le bisulfite de sodium;
- les produits d'héparine.

Comment prendre le vert d'indocyanine pour injection, USP :

Le vert d'indocyanine pour injection, USP sera préparé et vous sera administré par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la quantité de vert d'indocyanine pour injection, USP à vous administrer. Les doses habituelles sont de :

- Adultes – 5,0 mg
- Enfants – 2,5 mg
- Nourissons – 1,25 mg

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de vert d'indocyanine pour injection, USP, 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 au vert d'indocyanine pour injection, USP?

En prenant le vert d'indocyanine pour injection, USP, 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			Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Dans tous les cas	
	Réaction allergique – urticaire, éruption cutanée, enflure du visage et respiration sifflante	Uniquement si l'effet est sévère	X

Déclaration des effets secondaires

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

• En 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 téléphone; ou

• En téléphonant sans frais au 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 :

Le vert d'indocyanine pour injection, USP est fourni dans une trousse contenant six fioles de 25 mg de vert d'indocyanine pour injection, USP et six fioles de 10 ml d'eau stérile pour injection, USP :

- fiole de 25 mg de vert d'indocyanine pour injection, USP dans un flacon de 25 ml;
- fiole de 10 ml d'eau de vert d'indocyanine pour injection, USP dans un flacon de 10 ml.

Entreposer à une température comprise entre 15° et 25° C.

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

Pour en savoir davantage au sujet du vert d'indocyanine pour injection, USP, 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 le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web de l'importateur <www.seaford.ca