

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Chlorure de méthylthioninium Proveblue 5 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 5 mg de chlorure de méthylthioninium.

Chaque ampoule de 10 ml contient 50 mg de chlorure de méthylthioninium.

Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg de chlorure de méthylthioninium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution transparente bleu foncé, dont le pH se situe entre 3,0 et 4,5

L'osmolarité est en général de 10 à 15 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique aigu de la méthémoglobémie induite par des médicaments ou des produits chimiques.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue est indiqué chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 17 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue doit être administré par un professionnel de santé.

Posologie

Adultes

La dose habituelle est de 1 à 2 mg par kg de poids corporel, soit 0,2 à 0,4 ml par kg de poids corporel, administré sur une durée de 5 minutes.

La dose peut être répétée (1 à 2 mg /kg de poids corporel, soit 0,2 à 0,4 ml /kg de poids corporel) une heure après la première dose en cas de symptômes persistants ou récurrents ou si les taux de méthémoglobine restent très supérieurs à ceux de l'intervalle clinique normal.

Le traitement ne dure en général pas plus d'un jour.

La dose cumulée maximale recommandée pour la durée du traitement est de 7 mg/kg et ne doit pas être dépassée car au-delà de la dose maximale, le chlorure de méthylthioninium peut provoquer une méthémoglobémie chez les patients sensibles.

Dans le cas d'une méthémoglobémie induite par l'aniline ou la dapsone, la dose cumulée maximale recommandée pour la durée du traitement est de 4 mg/kg (voir rubrique 4.4).

Les données disponibles sont trop limitées pour permettre de recommander une dose pour une perfusion en continu.

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Le chlorure de méthylthioninium doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à grave, car les données disponibles sont limitées et le chlorure de méthylthioninium est principalement éliminé par les reins. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses plus faibles (<1 mg/kg).

Insuffisance hépatique

L'expérience manque quant à l'utilisation du médicament chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

Nourrissons de plus de 3 mois, enfants et adolescents:
Même posologie que pour les adultes.

Nourrissons âgés de 3 mois ou moins et nouveau-nés:

La dose recommandée est de 0,3 à 0,5 mg/kg de poids corporel, soit 0,06 à 0,1 ml/kg de poids corporel, administrée sur une durée de 5 minutes.

La dose peut être répétée (0,3 à 0,5 mg/kg de poids corporel, soit 0,06 à 0,1 ml/kg de poids corporel) une heure après la première dose en cas de symptômes persistants ou récurrents ou si les taux de méthémoglobine restent très supérieurs à ceux de l'intervalle clinique normal (voir rubrique 4.4 pour des informations importantes sur la sécurité).

Le traitement ne dure en général pas plus d'un jour.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue est hypotonique et peut être dilué dans 50 ml de solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour éviter des douleurs locales, en particulier dans la population pédiatrique.

Il doit être injecté très lentement, sur une durée de 5 minutes.

Il ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intrathécale.

Pour des instructions relatives à la manipulation et à la dilution du médicament avant son administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à d'autres colorants thiaziniques
- Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (déficit en G6PD), en raison d'un risque d'anémie hémolytique
- Patients présentant une méthémoglobinémie induite par le nitrite utilisé pour le traitement de l'intoxication au cyanure
- Patients présentant une méthémoglobinémie due à un empoisonnement par un chlorate
- Déficit en NADPH (nicotinamide adénine phosphate dinucléotide phosphate) réductase

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue doit être injecté très lentement, sur une durée de 5 minutes, pour éviter que de fortes concentrations locales du composé produisent encore plus de méthémoglobine.

Il donne à l'urine et aux fèces une couleur bleu vert et colore la peau en bleu, ce qui peut gêner le diagnostic d'une cyanose.

Chez les patients présentant une méthémoglobinémie induite par l'aniline, des doses répétées de chlorure de méthylthioninium peuvent être nécessaires. Il convient d'être prudent lors du traitement par le chlorure de méthylthioninium, car il peut exacerber la formation de corps de Heinz et une anémie hémolytique. Il faut donc envisager des doses plus faibles et la dose cumulée totale ne doit pas dépasser 4 mg/kg.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue peut exacerber l'anémie hémolytique induite par la dapson, en raison de la formation du métabolite actif de la dapson, l'hydroxylamine, qui oxyde l'hémoglobine. Il est recommandé de ne pas dépasser au cours du traitement une dose cumulée totale de 4 mg/kg chez les patients présentant une méthémoglobinémie induite par la dapson.

En cas de suspicion de méthémoglobinémie, il est conseillé de vérifier la saturation en oxygène si possible par co-oxymétrie, car l'oxymétrie d'impulsion peut donner une estimation fautive de la saturation en oxygène pendant l'administration de chlorure de méthylthioninium.

Les anesthésistes doivent être vigilants en ce qui concerne la méthémoglobinémie chez les patients recevant un traitement par la dapson et l'interférence entre l'index bispectral et l'administration de chlorure de méthylthioninium Proveblue.

L'électrocardiogramme (ECG) et la pression sanguine doivent être surveillés pendant et après le traitement par le chlorure de méthylthioninium Proveblue, car l'hypotension et l'arythmie cardiaque sont des effets indésirables potentiels (voir rubrique 4.8).

L'absence de réponse au chlorure de méthylthioninium suggère un déficit en cytochrome b5 réductase, un déficit en glucose-6- phosphate déshydrogénase ou une sulfhémoglobinémie. Des traitements alternatifs doivent être envisagés.

Le chlorure de méthylthioninium peut provoquer un syndrome sérotoninergique grave ou mortel lorsqu'il est utilisé en association avec des médicaments sérotoninergiques. Il convient d'éviter l'utilisation concomitante de chlorure de méthylthioninium et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (voir rubrique 4.5).

Les patients traités avec le chlorure de méthylthioninium en association avec des médicaments sérotoninergiques doivent être surveillés pour l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Si des symptômes de syndrome sérotoninergique surviennent, il faut arrêter l'utilisation du chlorure de méthylthioninium et instaurer un traitement de soutien.

Patients présentant une hyperglycémie ou un diabète sucré

Quand il est dilué dans une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), le chlorure de méthylthioninium doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hyperglycémie ou un diabète sucré, car ces maladies peuvent être exacerbées par la solution de glucose.

Population pédiatrique

Chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, la NADPH-méthémoglobine réductase, nécessaire pour réduire la méthémoglobine en hémoglobine, est en concentration plus faible, ce qui rend ces nourrissons plus sensibles à la méthémoglobinémie qu'engendrent de fortes doses de chlorure de méthylthioninium. Il faut donc être extrêmement prudent en administrant le chlorure de méthylthioninium à des nouveau-nés et des nourrissons de moins de 3 mois.

Photosensibilité

Le chlorure de méthylthioninium peut provoquer une réaction cutanée de photosensibilité lors d'exposition à des sources lumineuses trop puissantes comme les appareils de photothérapie, les éclairages des blocs opératoires ou localement par des appareils lumineux comme les oxymètres de pouls.

Il faut informer le patient qu'il doit prendre des mesures de protection contre la lumière parce qu'une photosensibilité peut survenir après l'administration de chlorure de méthylthioninium.

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

L'utilisation du chlorure de méthylthioninium doit être évitée chez les patients prenant des médicaments qui augmentent la transmission sérotonergique à cause du risque de réactions graves du SNC, notamment de syndrome sérotoninergique potentiellement fatal. Cela concerne les médicaments suivants : les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), le bupropion, la buspirone, la clomipramine, la mirtazapine et la venlafaxine. Si l'administration par voie intraveineuse de chlorure de méthylthioninium ne peut être évitée chez les patients traités par des médicaments sérotoninergiques, il faut choisir la dose la plus faible possible et le patient doit être surveillé pour détecter des effets sur le système nerveux central (SNC), jusqu'à quatre heures après l'administration (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le chlorure de méthylthioninium est un inhibiteur *in vitro* du CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4/5. Les conséquences cliniques des augmentations de la concentration plasmatique de médicaments co-administrés qui sont des substrats sensibles aux CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A ne peuvent être exclues.

Le chlorure de méthylthioninium est un inducteur *in vitro* du CYP1A2. La conséquence clinique n'est pas connue.

L'administration du chlorure de méthylthioninium Proveblue peut potentiellement augmenter ou diminuer de façon transitoire la clairance des médicaments principalement métabolisés par ces enzymes. Les conséquences cliniques sont toutefois considérées comme minimales, le chlorure de méthylthioninium étant souvent utilisé une seule fois et dans des situations d'urgence aiguë.

Le chlorure de méthylthioninium est un inhibiteur puissant des transporteurs OCT2, MATE1 et MATE2-K. Les conséquences cliniques de cette inhibition ne sont pas connues. L'administration du chlorure de méthylthioninium Proveblue peut potentiellement augmenter de façon transitoire l'exposition des médicaments principalement éliminés par transport rénal impliquant la voie OCT2/MATE, notamment la cimétidine, la metformine et l'acyclovir.

Le chlorure de méthylthioninium est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). Les conséquences cliniques sont considérées comme probablement minimales, en raison de l'utilisation transitoire et à dose unique typique des situations d'urgence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du chlorure de méthylthioninium chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Le chlorure de méthylthioninium Proveblue ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement, par exemple en cas de méthémoglobinémie engageant le pronostic vital.

Allaitement

On ignore si le chlorure de méthylthioninium est excrété dans le lait maternel humain. L'excrétion du chlorure de méthylthioninium dans le lait n'a pas été étudiée chez des animaux. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Sur la base de données pharmacocinétiques, l'allaitement doit être interrompu pendant une durée allant jusqu'à 8 jours après le traitement par le chlorure de méthylthioninium Proveblue.

Fertilité

In vitro, il a été montré que le chlorure de méthylthioninium réduit la mobilité des spermatozoïdes humains de manière dose-dépendante.

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

Le chlorure de méthylthioninium a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'aptitude à conduire peut en effet être diminuée en raison d'un état de confusion, de vertiges et peut-être de troubles oculaires.

Cependant, le risque est limité, car le médicament n'est destiné à une administration aiguë que dans des situations d'urgence à l'hôpital.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques sont les suivants: vertiges, paresthésies, dysgueusie, nausées, décoloration de la peau, chromaturie, transpiration, douleur au site d'injection et douleur dans les extrémités.

L'injection intraveineuse de chlorure de méthylthioninium a parfois provoqué une hypotension et des arythmies cardiaques et dans de rares cas, des troubles pouvant s'avérer fatals.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les événements indésirables énumérés dans le tableau ci-dessous sont survenus chez les adultes, les enfants et les adolescents (âgés de 0 à 17 ans), après une administration intraveineuse. Les fréquences sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles). La fréquence, lorsqu'elle est indiquée, est basée sur un échantillon de très petite taille.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Méthémoglobinémie	Fréquence indéterminée
	Hyperbilirubinémie ¹	Fréquence indéterminée
	Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée
Affections du système	Réactions anaphylactiques	Fréquence indéterminée

immunitaire		
Affections psychiatriques	État de confusion	Fréquence indéterminée
	Agitation	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Vertiges	Très fréquent
	Maux de tête	Fréquent
	Anxiété	Fréquent
	Tremblements	Fréquence indéterminée
	Fièvre	Fréquence indéterminée
	Aphasie	Fréquence indéterminée
	Paresthésies	Très fréquent
	Dysgueusie	Très fréquent
	Syndrome sérotoninergique lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques (voir rubriques 4.4 et 4.5).	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Mydriase	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Arythmie cardiaque	Fréquence indéterminée
	Tachycardie	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypertension	Fréquence indéterminée
	Hypotension	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquence indéterminée
	Tachypnée	Fréquence indéterminée
	Hypoxie	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Nausées	Très fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent
	Décoloration des fèces (bleu-vert)	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Décoloration de la peau (bleue)	Très fréquent
	Transpiration	Très fréquent
	Urticaire	Fréquence indéterminée
	Phototoxicité/photosensibilité	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie (bleu-vert)	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs dans la poitrine	Fréquent
	Nécrose locale des tissus au site d'injection	Fréquence indéterminée
	Douleur au site d'injection	Fréquent
Investigations	Diminution de l'hémoglobine	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dans les extrémités	Très fréquent

¹ Signalée uniquement chez des nourrissons

Population pédiatrique

Les évènements indésirables sont similaires à ceux des adultes (à l'exception de l'hyperbilirubinémie, signalée uniquement chez des nourrissons).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Personnes ne présentant pas de méthémoglobinémie

L'administration de fortes doses par voie intraveineuse (≥ 7 mg/kg) de chlorure de méthylthionium Proveblue aux personnes qui ne présentent pas de méthémoglobinémie provoque des nausées et des vomissements, une sensation d'oppression et des douleurs dans la poitrine, de la tachycardie, de l'appréhension, une forte transpiration, des tremblements, une mydriase, une coloration bleu-vert des urines, une coloration bleue de la peau et des muqueuses, des douleurs abdominales, des vertiges, une paresthésie, des maux de tête, de la confusion, de l'hypertension, une méthémoglobinémie légère (jusqu'à 7 %) et des modifications de l'électrocardiogramme (aplatissement ou inversion de l'onde T). Ces symptômes se résolvent généralement dans les 2 à 12 heures suivant l'injection.

Personnes présentant une méthémoglobinémie

Des doses cumulées de chlorure de méthylthionium peuvent entraîner une dyspnée et une tachypnée, probablement liées à une moindre quantité d'oxygène disponible due à la méthémoglobinémie, des douleurs dans la poitrine, des tremblements, une cyanose et une anémie hémolytique.

Une anémie hémolytique a également été rapportée dans le cas d'un surdosage sévère (20 à 30 mg/kg) chez des nourrissons et des adultes présentant une méthémoglobinémie due à l'aniline ou aux chlorates. L'hémodialyse peut être utilisée chez les patients présentant une hémolyse sévère.

Population pédiatrique

Une hyperbilirubinémie a été observée chez des nourrissons, après administration de 20 mg/kg de chlorure de méthylthionium.

Deux nourrissons sont décédés après administration de 20 mg/kg de chlorure de méthylthionium. Tous deux présentaient des caractéristiques médicales complexes et le chlorure de méthylthionium n'était que partiellement responsable du décès.

Le patient doit être maintenu sous observation, le taux de méthémoglobine doit être surveillé et un traitement symptomatique approprié doit être administré si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: autres médicaments, antidotes, Code ATC: V03AB17

In vivo, à faible concentration, le chlorure de méthylthionium accélère la conversion de la méthémoglobine en hémoglobine.

Il a été observé que le chlorure de méthylthioninium Proveblue colore les tissus de façon sélective. Son utilisation en chirurgie de la parathyroïde (non indiquée) a induit des effets indésirables sur le système nerveux central, lorsque l'administration était concomitante à celle de médicaments sérotoninergiques (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

L'efficacité du chlorure de méthylthioninium dans le traitement de la méthémoglobinémie dans la population pédiatrique a été démontrée dans deux études rétrospectives et un essai clinique randomisé mené en ouvert. Des études de cas portant sur l'efficacité sont également disponibles dans la littérature. Voir la rubrique 4.4 pour des informations importantes sur la sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse, le chlorure de méthylthioninium Proveblue est rapidement absorbé par les tissus. Il est également bien absorbé par voie orale. La majeure partie de la dose est excrétée dans l'urine, en général sous forme de chlorure de leucométhylthioninium.

La demi-vie terminale estimée du chlorure de méthylthioninium après administration intraveineuse est de 26,7 heures.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue n'est pas un inducteur *in vitro* du CYP2B6 et du CYP3A4.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue est un inhibiteur *in vitro* de la P-gp.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue n'est pas un substrat *in vitro* pour BCRP ou OCT2 et n'est pas un inhibiteur *in vitro* de BCRP, OAT1 ou OAT3.

5.3 Données de sécurité préclinique

Étude de la toxicité à doses répétées

Une étude de la toxicité à doses répétées d'une durée d'un mois chez le chien n'a montré aucun effet toxique majeur.

Les événements indésirables, observés à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition cliniques et extrapolables à l'utilisation clinique, étaient une anémie régénérative modérée associée à une augmentation du nombre moyen de plaquettes et du taux de fibrinogène, une augmentation mineure des valeurs moyennes de la bilirubine totale sanguine et une augmentation des taux moyens de bilirubine urinaire.

Génotoxicité

Le chlorure de méthylthioninium était mutagène dans des tests de mutation génique menés sur des bactéries et sur des cellules de lymphome de souris, mais pas dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris, lorsqu'il était administré par voie intraveineuse à raison de 62 mg/kg.

Carcinogénicité

Quelques éléments indiquant une activité carcinogène du chlorure de méthylthioninium ont été observés chez des souris et des rats mâles. Un signe équivoque d'une activité carcinogène a été obtenu chez des souris femelles. Aucun signe d'activité carcinogène n'a été observé chez des rates.

Toxicité sur la reproduction

In vitro, il a été montré que le chlorure de méthylthioninium réduisait la mobilité des spermatozoïdes humains de façon dose-dépendante. Il inhibe également la croissance d'embryons de souris au stade de

deux cellules en culture et la production de progestérone dans des cellules lutéales humaines en culture.

Des effets tératogènes ont été rapportés chez le rat et le lapin, avec une toxicité foetale et maternelle. Chez le rat, il a été observé une augmentation des taux de résorption.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Notamment il ne doit pas être mélangé avec avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), car il a été démontré que les chlorures diminuent la solubilité du chlorure de méthylthioninium.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après ouverture ou dilution: D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/dilution écarte le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les durées et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver l'ampoule dans l'emballage d'origine, afin de la protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de type I.

Chaque étui en carton contient un plateau avec 5 ampoules de 10 ml.

Chaque étui en carton contient un plateau avec 5 ou 20 ampoules de 2 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour usage unique exclusivement.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue peut être dilué dans 50 ml de solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), pour éviter des douleurs locales, en particulier dans la population pédiatrique.

Avant toute administration, il est recommandé d'inspecter les solutions parentérales pour vérifier qu'elles sont exemptes de particules libres. Ne pas utiliser le chlorure de méthylthioninium Proveblue si la solution est décolorée, floconneuse ou trouble, ni en cas de présence de précipité ou des particules.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PROVEPHARM SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/682/001
EU/1/11/682/002
EU/1/11/682/003

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

Date de première autorisation : 6 Mai 2011
Date du dernier renouvellement : 8 Février 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Pierrel S.p.A.
s.s. Appia 7 bis, 46/48
IT-81043 Capua (CE)
Italie

Cenexi
52, Rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-sous-Bois
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Chlorure de méthylthioninium Proveblue 5 mg/ml solution injectable
chlorure de méthylthioninium

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution contient 5 mg de chlorure de méthylthioninium.
Chaque ampoule de 10 ml contient 50 mg de chlorure de méthylthioninium.
Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg de chlorure de méthylthioninium.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
5 ampoules de 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampoules de 2 ml
20 ampoules de 2 ml
10 mg/2 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse uniquement.
Pour injection intraveineuse lente.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture ou dilution.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas placer au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver l'ampoule dans l'emballage d'origine, afin de la protéger de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

À usage unique exclusivement.

Toute solution restant dans les ampoules ouvertes doit être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

AMPOULE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Chlorure de méthylthioninium Proveblue 5 mg/ml solution injectable
chlorure de méthylthioninium
Voie intraveineuse uniquement

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Chlorure de méthylthioninium Proveblue 5 mg/ml solution injectable Chlorure de méthylthioninium

Veillez lire attentivement cette notice avant que ce médicament vous soit administré car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que le chlorure de méthylthioninium Proveblue et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir du chlorure de méthylthioninium Proveblue
3. Comment le chlorure de méthylthioninium Proveblue est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver le chlorure de méthylthioninium Proveblue
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que le chlorure de méthylthioninium Proveblue et dans quel cas est-il utilisé

Le chlorure de méthylthioninium (également appelé bleu de méthylène) appartient à un groupe de médicaments appelés antidotes.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue vous sera administré ou sera administré à votre enfant (âgé de 0 à 17 ans) pour traiter des problèmes sanguins résultant d'une exposition à certains médicaments ou produits chimiques, qui peuvent provoquer une maladie appelée méthémoglobinémie.

En cas de méthémoglobinémie, votre sang contient trop de méthémoglobine (une forme d'hémoglobine anormale qui ne permet pas le transport efficace de l'oxygène à travers votre corps). Ce médicament contribue à ramener votre hémoglobine à un état normal et à rétablir le transport de l'oxygène dans le sang.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir le chlorure de méthylthioninium Proveblue

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue ne doit pas vous être administré:

- si vous êtes allergique au chlorure de méthylthioninium ou à d'autres colorants thiaziniques;
- si votre corps ne produit pas assez d'enzyme G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase);
- si votre corps ne produit pas assez d'enzyme NADPH réductase (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate);
- si votre trouble sanguin est dû au nitrite utilisé pour le traitement de l'intoxication au cyanure;
- si votre trouble sanguin est dû à un empoisonnement au chlorate.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir le chlorure de méthylthioninium Proveblue.

- si vous présentez une insuffisance rénale modérée ou sévère; des doses plus faibles (< 1 mg/kg) peuvent être nécessaires;

- si votre trouble sanguin est dû à un produit chimique appelé aniline, contenu dans des colorants, des doses plus faibles peuvent être nécessaires et la dose cumulée totale ne doit pas dépasser 4 mg/kg (voir rubrique 3 de cette notice);
- si votre trouble sanguin est dû à un médicament appelé dapsone (utilisé pour traiter la lèpre et d'autres maladies de la peau), des doses plus faibles peuvent être nécessaires et la dose cumulée totale ne doit pas dépasser 4 mg/kg (voir rubrique 3);
- si vous souffrez d'hyperglycémie ou de diabète sucré, car la solution de glucose utilisée pour la dilution du médicament peut aggraver ces maladies;
- votre urine ou vos selles peuvent prendre une couleur bleu-vert et la peau peut se colorer en bleu, si vous êtes traité(e) par le chlorure de méthylthioninium Proveblue. Il faut s'attendre à cette décoloration, qui disparaîtra après la fin du traitement.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, veuillez consulter votre médecin.

Photosensibilité

Le chlorure de méthylthioninium peut provoquer une réaction de photosensibilité de la peau (réaction de type coup de soleil) lors d'exposition à des sources lumineuses puissantes, comme les appareils de photothérapie, les éclairages des salles d'opération et les oxymètres de pouls.

Des mesures de protection contre l'exposition à la lumière doivent être prises.

Tests de contrôle

Vous devrez subir des analyses de contrôle pendant et après le traitement par le chlorure de méthylthioninium Proveblue.

Enfants

Des précautions particulières doivent être prises avec le chlorure de méthylthioninium Proveblue:

- chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de 3 mois ou moins, des doses plus faibles sont recommandées (voir rubrique 3 de cette notice).

Autres médicaments et le chlorure de méthylthioninium Proveblue

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Le chlorure de méthylthioninium ne doit pas vous être administré en même temps que vous prenez certains médicaments destinés à traiter la dépression ou l'anxiété, qui modifient un composé chimique du cerveau appelé sérotonine. Lors d'utilisation en association avec ces médicaments, le chlorure de méthylthioninium peut provoquer un syndrome sérotoninergique, susceptible d'engager le pronostic vital. Parmi ces médicaments, figurent:

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline et la zimeldine
- le bupropion
- la buspirone
- la clomipramine
- la mirtazapine
- la venlafaxine
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

Cependant, si la voie intraveineuse de chlorure de méthylthioninium ne peut être évitée, il doit vous être administré à la dose la plus faible possible et vous devez être surveillé étroitement jusqu'à 4 heures après l'administration.

Si vous avez des doutes sur la question de savoir si ce médicament peut vous être administré, consultez votre médecin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant que ce médicament vous soit administré.

L'utilisation du chlorure de méthylthioninium Proveblue pendant la grossesse n'est pas recommandée, à moins que votre état ne justifie le traitement, par exemple en cas de méthémoglobinémie engageant le pronostic vital.

En raison d'un manque de données concernant la possibilité de passage du chlorure de méthylthioninium dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu pendant une durée allant jusqu'à 8 jours après le traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines, car le chlorure de méthylthioninium a une influence modérée sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

3. Comment le chlorure de méthylthioninium Proveblue vous sera-t-il administré

Votre médecin vous injectera le médicament dans une veine (par voie intraveineuse) lentement, sur une durée de 5 minutes.

Adultes, enfants de plus de 3 mois et personnes âgées

La dose habituelle est de 1 à 2 mg par kilogramme de poids corporel, soit 0,2 à 0,4 ml par kilogramme, administrée sur une durée de 5 minutes. Une seconde dose peut être administrée une heure après, si nécessaire.

La dose cumulée maximale recommandée pour le traitement est de 7 mg/kg.

Si votre trouble sanguin est dû à l'alanine ou à la dapsone, la dose cumulée totale ne doit pas dépasser 4 mg/kg (voir rubrique 2).

En général, le traitement ne doit pas durer plus d'un jour.

Nourrissons de 3 mois ou moins

La dose recommandée est de 0,3 à 0,5 mg/kg de poids corporel, soit 0,06 à 0,1 ml/kg, sur une durée de 5 minutes.

La dose peut être répétée (0,3 à 0,5 mg/kg de poids corporel, soit 0,06 à 0,1 ml/kg) une heure après, en cas de persistance ou de récurrence des symptômes. En général, le traitement ne doit pas durer plus d'un jour.

Ce médicament peut être dilué dans 50 ml de solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour éviter des douleurs locales, en particulier chez les enfants.

Si plus de chlorure de méthylthioninium Proveblue vous a été administré qu'il n'aurait fallu

Comme ce médicament vous sera administré pendant que vous êtes à l'hôpital, il est peu probable qu'il vous soit administré une quantité trop élevée ou trop faible; cependant, si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin:

- sensation de malaise,
- douleurs d'estomac,
- douleurs dans la poitrine,
- vertiges,
- maux de tête,
- transpiration,
- confusion,
- augmentation de la méthémoglobine (une forme anormale d'hémoglobine dans le sang),
- pression sanguine élevée,
- respiration courte,
- battements cardiaques anormalement rapides,

- tremblements,
- décoloration de la peau; votre peau peut se colorer en bleu;
- diminution du nombre des globules rouges, qui peut rendre votre peau pâle et provoquer un essoufflement et une faiblesse,
- jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), qui n'a été rapportée que chez des nourrissons.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ces effets sont semblables chez les adultes et les enfants, à l'exception de la jaunisse, qui n'a été rapportée que chez des nourrissons.

- **Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :
 - douleur dans les extrémités
 - vertiges
 - transpiration
 - décoloration de la peau, qui peut devenir bleue
 - urine bleue ou verte
 - engourdissement et fourmillements
 - goût anormal dans la bouche
 - nausées
- **Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
 - douleurs d'estomac
 - douleurs dans la poitrine
 - maux de tête
 - anxiété
 - douleur au site d'injection
 - vomissements
- **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
 - syndrome sérotoninergique lorsque le chlorure de méthylthioninium Proveblue a été utilisé avec certains médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété (voir rubrique 2)
 - une baisse des taux d'hémoglobine (protéine présente dans les globules rouges qui transportent l'oxygène dans le sang) peut être décelée lors des analyses de sang
 - la diminution du nombre de globules rouges peut rendre votre peau pâle et induire un essoufflement et une faiblesse
 - lésion locale des tissus au site d'injection
 - jaunisse (jaunissement de la peau et du blanc des yeux), rapportée uniquement chez des nourrissons
 - difficultés d'expression orale
 - pression sanguine élevée ou faible
 - agitation
 - manque d'oxygène
 - battements cardiaques irréguliers, notamment un rythme cardiaque anormalement lent ou rapide
 - réaction allergique sévère (appelée réaction anaphylactique qui peut provoquer un gonflement de votre gorge ou de votre visage, des difficultés à respirer ou une éruption sévère)
 - augmentation de la méthémoglobine (une forme anormale d'hémoglobine dans le sang)
 - respiration courte
 - confusion

- tremblements
- urticaire
- fièvre
- respiration rapide
- pupilles dilatées
- selles décolorées; elles peuvent paraître vertes ou bleues
- augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière (photosensibilité).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver le chlorure de méthylthioninium Proveblue

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne doit pas vous être administré après la date de péremption indiquée sur la boîte et les étiquettes des ampoules après l'indication EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois. Le médecin ou l'infirmier/ère vérifiera que la date de péremption sur l'étiquette n'est pas dépassée, avant de vous faire l'injection.

Ne pas placer au réfrigérateur. Ne pas congeler. Conserver l'ampoule dans l'emballage d'origine, afin de la protéger de la lumière.

Le médicament doit être utilisé immédiatement après l'ouverture ou la dilution.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue ne doit pas être utilisé si la solution est décolorée, floconneuse ou trouble ou en cas de présence d'un précipité ou de particules.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient le chlorure de méthylthioninium Proveblue

- La substance active est le chlorure de méthylthioninium.
Chaque ml de solution contient 5 mg de chlorure de méthylthioninium.
Chaque ampoule de 10 ml contient 50 mg de chlorure de méthylthioninium.
Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg de chlorure de méthylthioninium.
- L'autre composant est de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que le chlorure de méthylthioninium Proveblue et contenu de l'emballage extérieur

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue est une solution injectable limpide bleu foncé (pour injection), fournie dans des ampoules en verre transparent.

Chaque boîte contient un plateau de 5 ampoules de 10 ml.

Chaque boîte contient un plateau de 5 ampoules de 2 ml.

Chaque boîte contient un plateau de 20 ampoules de 2 ml.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, France

Fabricant

Pierrel S.p.A.
s.s. Appia 7 bis, 46/48, 81043 Capua, Italie

Cenexi

52, Rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Lamepro B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

България

Provepharm SAS
Тел.: + 33 (0)4 91 08 69 30

Česká republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o
Tel: +420 737 657 454

Danmark

Pharmanovia A/S
Tlf: + 45 33 33 76 33

Deutschland

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Tel: + 49 (0) 6251-1083-0

Eesti

Provepharm SAS
Tel: + 33 (0)4 91 08 69 30

Ελλάδα

a VIPharma International AE
Τηλ: + 30-210-6194170

España

Fresenius Kabi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 225 65 65

France

Provepharm SAS
Tél: + 33 (0)4 91 08 69 30

Hrvatska

Provepharm SAS
Tel: + 33 (0)4 91 08 69 30

Ireland

Laboratoires ETHYPHARM
Tel: + 33 1 41 12 65 63

Ísland

Pharmanovia A/S
Sími: + 45 33 33 76 33

Lietuva

Provepharm SAS
Tel: +33 (0)4 91 08 69 30

Luxembourg/Luxemburg

Lamepro B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

Magyarország

Mediwings Pharma Kft.
Tel.: + 36 28 410 463

Malta

Provepharm SAS
Tel: + 33 (0)4 91 08 69 30

Nederland

Lamepro B.V
Tel: + 31 (0) 76-5600030

Norge

Pharmanovia A/S
Tlf: + 45 33 33 76 33

Österreich

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Tel: + 49 (0) 6251-1083-0

Polska

AB Pharm Sp. z o.o.
Tel: + 48 694 775 205

Portugal

Labesfal - Laboratórios Almiro
Tel: + 351 232 831100

România

Dynamic Medical Solutions
Tel: + 40 (0)725596648

Slovenija

Provepharm SAS
Tel: + 33 (0)4 91 08 69 30

Slovenská republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o
Tel: +420 737 657 454

Italia

Medac Pharma S.r.l.
Tel: + 39 06 51 59 121

Κύπρος

Isangen Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357-24-638833

Latvija

Provepharm SAS
Tel: + 33 (0)4 91 08 69 30

Suomi/Finland

Pharmanovia A/S
Puh/Tel: + 45 33 33 76 33

Sverige

Pharmanovia A/S
Tel: + 45 33 33 76 33

United Kingdom

Martindale Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0)1277 266600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Préparation pour l'administration intraveineuse

À utiliser immédiatement après ouverture. Injecter très lentement, sur une durée de 5 minutes.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue est hypotonique et peut être dilué dans 50 ml de solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) pour éviter des douleurs locales, en particulier dans la population pédiatrique.

Il ne doit pas être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0.9%), car il a été démontré que les chlorures diminuent la solubilité du chlorure de méthylthioninium.

Des informations supplémentaires sur la manière dont le chlorure de méthylthioninium Proveblue peut être administré figurent à la rubrique 3 de la notice.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.