

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.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
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. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie 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 Proveblue peut provoquer une méthémoglobinémie chez les patients sensibles.

Dans le cas d'une méthémoglobinémie 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 Proveblue 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 de sodium
- Patients présentant une méthémoglobinémie due à un empoisonnement par un chlorate
- Déficit en NADPH 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 dapsonne, en raison de la formation du métabolite actif de la dapsonne, 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 dapsonne.

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 dapsonne 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.

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation du chlorure de méthylthioninium doit être évitée chez les patients prenant des médicaments qui augmentent la transmission sérotonergique, notamment 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.

Une étude *in vitro* a montré que le chlorure de méthylthioninium est un puissant inhibiteur des cytochromes CYP450 1A2, 2B6, 2C9 et 2C19. Le retentissement clinique de cette découverte est inconnu, mais il ne peut être exclu que l'exposition systémique des médicaments constituant des substrats pour ces isoenzymes puisse être augmentée lors d'une administration concomitante de chlorure de méthylthioninium.

4.6 Fécondité, 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 6 jours après le traitement par le chlorure de méthylthioninium Proveblue.

Fécondité

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 Proveblue exerce 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

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés sont les suivants: nausées, douleurs abdominales et thoraciques, maux de tête, vertiges, tremblements, anxiété, état de confusion, dyspnée, tachycardie, hypertension, méthémoglobinémie et hyperhydrose.

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..

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 (à l'exception de l'hyperbilirubinémie, signalée uniquement chez des nourrissons). Les fréquences sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	EVENEMENT INDÉSIRABLE
Affections hématologiques et du système lymphatique	Méthémoglobinémie, hyperbilirubinémie ¹
	Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques
Affections psychiatriques	État de confusion
	Agitation
Affections du système nerveux	Vertiges, maux de tête, anxiété, tremblements
	Fièvre
	Aphasie
Affections oculaires	Mydriase
Affections cardiaques	Arythmie cardiaque
	Tachycardie
Affections vasculaires	Hypertension
	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
	Tachypnée
	Hypoxie
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, décoloration des fèces (bleu-vert)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Décoloration de la peau (bleue), transpiration
	Urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie (bleu-vert)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs dans la poitrine
	Nécrose locale des tissus au site d'injection

Investigations	Diminution de l'hémoglobine
----------------	-----------------------------

¹ Signalée uniquement chez des nourrissons

Population pédiatrique

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

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 méthylthionium 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 méthylthionium 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 18,5 heures.

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 une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 mg/ml (0,9 %), car il a été démontré que les chlorures diminuent la solubilité du chlorure de méthylthioninium.

6.3 Durée de conservation

36 mois

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture 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 rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de type I.

Chaque boîte contient un plateau avec 5 ampoules de 10 ml, emballé sous blister.

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 produit 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

Hôtel Technologique, Technopôle de Château-Gombert

45 rue Frédéric Joliot Curie

13013 Marseille, France

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

EU/1/11/682/001

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

6 mai 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2012

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