

**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 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.

### 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 bupirone, 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 hyperhydratation.

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 <sup>1</sup>
	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

<sup>1</sup> 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 ( $\geq 7$  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 méthylthioninium 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 méthylthioninium.

Deux nourrissons sont décédés après administration de 20 mg/kg de chlorure de méthylthioninium. Tous deux présentaient des caractéristiques médicales complexes et le chlorure de méthylthioninium 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 méthylthioninium 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 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**

3 ans

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.

Conservé 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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

6 Mai 2011

## **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. Titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots**
- B. Conditions relatives à l'autorisation de mise sur le marché**

## **A. Titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots**

### Nom et adresse du fabricant responsable 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 relatives à l'autorisation de mise sur le marché**

- **Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation imposées au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

- **Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament**

Sans objet.

- **Autres conditions**

### Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que présenté dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

### Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'AMM s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, tel que convenu dans la version 1 datée de septembre 2010 du plan de gestion des risques (PGR) présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes les actualisations ultérieures du PGR acceptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques;
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie;

à la demande de l'Agence européenne du médicament.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE/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

**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. 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 portée et de la vue 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  
Hôtel Technologique, Technopôle de Château-Gombert  
45 rue Frédéric Joliot Curie  
13013 Marseille, France

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

EU/1/11/682/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

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



**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

**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.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmière.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que le chlorure de méthylthioninium Proveblue et dans quel 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. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE LE CHLORURE DE METHYLTHIONIUM 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 DU CHLORURE DE METHYLTHIONIUM PROVEBLUE**

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

- si vous êtes allergique (hypersensible) 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 de sodium;
- si votre trouble sanguin est dû à un empoisonnement au chlorate.

**Des précautions particulières doivent être prises avec 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 dapson (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.

### **Tests de contrôle**

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

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

### **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).

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.

Le chlorure de méthylthioninium Proveblue 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. 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.

Cependant, si la voie intraveineuse de chlorure de méthylthioninium Proveblue 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**

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 méthémoglobémie 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 6 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 METHYLTHIONINIUM 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 dapsoné, 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, le chlorure de méthylthioninium Proveblue 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.

Les fréquences de ces effets indésirables sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles):

- pression sanguine élevée ou faible
- 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)
- urine bleue ou verte
- selles décolorées; elles peuvent paraître vertes ou bleues
- décoloration de la peau, qui peut devenir bleue
- sensation de malaise et vomissements
- douleurs d'estomac
- douleurs dans la poitrine
- maux de tête
- vertiges
- confusion
- anxiété
- tremblements
- transpiration
- respiration courte
- 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 des 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
- agitation
- manque d'oxygène
- urticaire
- fièvre
- respiration rapide
- pupilles dilatées

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

#### **5. COMMENT CONSERVER LE CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM PROVEBLUE**

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

Ce médicament ne doit pas vous être administré après la date de péremption mentionnée sur la boîte, le blister et les étiquettes des ampoules après l'indication EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois. Le médecin ou l'infirmière 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. La solution est normalement un liquide limpide bleu foncé.

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

## 6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

### 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.
- 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 sous blister.

### 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

### 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:** Provepharm SAS, Tél/Tel: +33 (0)4 91 11 87 59

**България:** Provepharm SAS, Тел. +33 (0)4 91 11 87 59

**Česká republika:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59

**Danmark:** NordMedica International A/S, Tlf: +45 33 33 76 33

**Deutschland:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59

**Eesti:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59

**Ελλάδα:** a VIPharma International AE, Τηλ. +30-210-6194170

**España:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59

**France:** Inresa, Tél: +33 (0)3 89 70 76 60

**Ísland:** NordMedica International A/S, Simi: +45 33 33 76 33

**Italia:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59

**Κύπρος:** Isangen Pharma Cyprus Ltd, Τηλ. +357-24-638833  
**Latvija:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Lietuva:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Luxembourg/Luxemburg:** Provepharm SAS, Tél/Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Magyarország:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Malta:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Nederland:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Norge:** NordMedica International A/S, Tlf: +45 33 33 76 33  
**Österreich:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Polska:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Portugal:** Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A., Tel : + 351 232 831100  
**România:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Slovenija:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Slovenská republika:** Provepharm SAS, Tel: +33 (0)4 91 11 87 59  
**Suomi/Finland:** NordMedica International A/S, Puh/Tel: +45 33 33 76 33  
**Sverige:** NordMedica International A/S, Tel: +45 33 33 76 33  
**United Kingdom and the Republic of Ireland:** Martindale Pharmaceuticals, Tel: + 44 (0)1277 266600

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <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. Le chlorure de méthylthioninium Proveblue ne doit pas être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium (NaCl), 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.