

## **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 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 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*

Chez les nourrissons de plus de 3 mois, enfants, adolescents et adultes présentant insuffisance rénale modérée (DFGe : 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la posologie recommandée est de 1 à 2 mg/kg par poids corporel. Après une première dose de 1 mg/kg, une dose supplémentaire de 1 mg/kg peut être administrée une heure après la première dose en cas de symptômes persistants ou récurrents ou si les taux de méthémoglobine restent significativement supérieurs à la fourchette clinique normale. La dose cumulative maximale recommandée pour la durée du traitement est de 2 mg/kg (voir section 5.2).

Chez les nourrissons de plus de 3 mois, les enfants, les adolescents et les adultes, la posologie recommandée pour un patient en insuffisance rénale sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) est une dose unique de 1 mg/kg par poids corporel. La dose cumulative maximale recommandée pour la durée du traitement est de 1 mg/kg.

Le chlorure de méthylthioninium doit être utilisé avec précaution chez les nourrissons âgés de 3 mois ou moins et les nouveau-nés présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe de 15 à 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), car il n'existe pas de données disponibles et le chlorure de méthylthioninium est principalement éliminé par voie rénale. Des doses cumulatives maximales plus faibles (<0,5 mg/kg de poids corporel) peuvent être envisagées.

Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

La sûreté et l'efficacité du chlorure de méthylthioninium chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale avec ou sans dialyse n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune recommandation concernant l'adaptation de la dose ne peut être donnée sur la base des données d'étude disponibles.

Voir rubrique 5.2.

### *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 faussée 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), d'inhibiteurs de la monoamine oxydase et d'opioïdes (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. Les opioïdes, par exemple, tramadol, fentanyl, péthidine, et dextrométhorphan, peuvent également augmenter le risque de développement du syndrome sérotoninergique, lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec le chlorure de méthylthioninium. 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 puissant inhibiteur réversible de la monoamine oxydase (voir rubrique 4.4).

Le chlorure de méthylthioninium est un inducteur *in vitro* du CYP1A2. Cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement pertinente, étant donné que le traitement par le chlorure de méthylthioninium ne dépasse généralement pas une journée.

Dans une étude d'interactions médicamenteuses, une dose IV unique de 2 mg/kg de chlorure de méthylthioninium Proveblue n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du midazolam (CYP3A4), de la caféine (CYP1A2), de l'oméprazole (CYP2C19), de la warfarine (CYP2C9) et du dextrométhorphan (CYP2D6).

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 <sup>1</sup>                                                                                            | Fréquence indéterminée |
|                                                        | Anémie hémolytique                                                                                                         | Fréquence indéterminée |
| Affections du système immunitaire                      | Réactions anaphylactiques                                                                                                  | Fréquence indéterminée |
| 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          |

<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).

### 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 ( $\geq 7$  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 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 méthémoglobémie 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 méthémoglobémie 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 moyenne (écart-type) du chlorure de méthylthioninium après administration intraveineuse est de 24,7 (7,2) heures.

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.

#### Pharmacocinétique dans les populations souffrant d'insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose unique de 1 mg/kg de chlorure de méthylthioninium, l'ASC<sub>0-96h</sub> a augmenté de 52 %, 116 % et 192 %, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) 60 - 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), modérée (DFGe 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). La C<sub>max</sub> a augmenté de 42%, 34% et

15%, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. La demi-vie est restée inchangée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Une demi-vie moyenne plus longue de 33 h a été rapportée chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère.

L'ASC<sub>0-96h</sub> de l'Azure B après l'administration d'une dose unique de 1 mg/kg a augmenté de 29 %, 94 % et 339 %, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) 60 - 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), modérée (DFGe 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). La Cmax a augmenté de 23%, 13% et 65%, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère.

#### Pharmacocinétique dans les populations souffrant d'insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 1 mg/kg de chlorure de méthylthioninium, l'AUC<sub>0-96h</sub> a augmenté, respectivement, de +81 %, +35 % et +35 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5-6), modérée (score de Child Pugh 7-9) et sévère (score de Child Pugh 10-15) par rapport aux sujets sains. La Cmax a augmenté, respectivement, de +24 % et de +22 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et modérée, et a diminué de -13 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère par rapport aux sujets sains. Les demi-vies étaient similaires chez les sujets sains et les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère.

L'AUC<sub>0-96h</sub> de l'Azure B a augmenté, respectivement, de +71 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5-6) et a diminué de -21 % et de -41 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh 7-9) et sévère (score de Child Pugh 10-15), respectivement, par rapport aux sujets sains. La Cmax était inchangée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et diminuait, respectivement, de -28 % et -48 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère par rapport aux sujets sains.

L'ensemble des preuves ne permet pas de conclure à un effet significatif et constant de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du chlorure de méthylthioninium et de l'Azure B.

### **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 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**

4 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 lot

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 PSURs 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.

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b> |
|------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**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 (âge 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 souffrez d'une maladie rénale modérée ou sévère, il est recommandé d'administrer une dose unique plus faible (1 à 2 mg/kg maximum) ;

- 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.

Les opioïdes, par exemple, tramadol, fentanyl, péthidine, et dextrométhorphan, peuvent également augmenter le risque de développement du syndrome sérotoninergique, lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec le chlorure de méthylthioninium.

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 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 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 dapsons, 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.

### **Insuffisance rénale**

Chez les nourrissons de plus de 3 mois, enfants, adolescents et adultes présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe : 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la posologie recommandée est de 1 à 2 mg/kg par poids corporel. Après une première dose de 1 mg/kg, une dose supplémentaire de 1 mg/kg peut être administrée une heure après la première dose en cas de symptômes persistants ou récurrents ou si les taux de méthémoglobine restent significativement supérieurs à la fourchette clinique normale. La dose cumulative maximale recommandée pour la durée du traitement est de 2 mg/kg.

Chez les nourrissons de plus de 3 mois, les enfants, les adolescents et les adultes, la posologie recommandée pour un patient en insuffisance rénale sévère (DFGe 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) est une dose unique de 1 mg/kg par poids corporel. La dose cumulative maximale recommandée pour la durée du traitement est de 1 mg/kg.

Le chlorure de méthylthioninium doit être utilisé avec précaution chez les nourrissons âgés de 3 mois ou moins et les nouveau-nés présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe de 15 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), car il n'existe pas de données disponibles et le chlorure de méthylthioninium est principalement éliminé par voie rénale. Des doses cumulatives maximales plus faibles (<0,5 mg/kg de poids corporel) peuvent être envisagées.

Aucun ajustement de dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### **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**

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**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**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**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Altais Pharma S.r.l  
Tel: +39 06 97 79 70 56

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Labesfal - Laboratórios Almiro  
Tel: + 351 232 831100

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**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.