1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METIBLO 10mg/1ml solution injectable
METIBLO 50mg/5ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1ml de solution contient 10mg de chlorure de méthylthioninium, connu sous le nom de bleu de méthylène.
Chaque ampoule de 1ml contient 10mg de chlorure de méthylthioninium.
Chaque ampoule de 5ml contient 50mg de chlorure de méthylthioninium.

METIBLO contient 50mg/ml (5%) de glucose pour rendre la solution isotonique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (*Injection*).
Solution bleu foncé, dont le pH se situe entre 3,0 et 4,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie induite par des médicaments ou des produits chimiques, sauf la méthémoglobinémie induite par les chlorates car elle ne répond pas à l'administration de bleu de méthylène.
- Utilisation comme colorant traceur pour le diagnostic, notamment pendant un examen endoscopique pour délinéer (tracer) certains tissus (recherche de fistules).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Méthémoglobinémie

Adultes
La dose habituelle est de 1 à 2 mg/kg de poids corporel, soit 0,1 à 0,2 ml/kg de poids corporel, administrée par voie intraveineuse lente sur une durée de 5 minutes.

La dose peut être répétée (1 à 2 mg/kg de poids corporel, soit 0,1 à 0,2 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. Au-delà de cette valeur, le chlorure de méthylthioninium peut aggraver l'état du patient (voir rubriques 4.4 et 4.9).

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

Populations particulières

Personnes âgées
Pas de consignes posologiques particulières chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale
METIBLO 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

- *Nourrisson 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 0,03 à 0,05 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 0,03 à 0,05 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).

Diagnostic
La dose *in situ* dépend de la localisation des organes à délimiter, diagnostiquer ou opérer.

Mode d'administration
METIBLO sera administré par un professionnel de la santé par voie intraveineuse lente, sur une durée de 5 minutes.
METIBLO est isotonique et peut être administré tel quel.
Si nécessaire, METIBLO peut être dilué dans une solution injectable de glucose 50mg/ml (5%).
Il ne doit pas être administré par voie sous-cutanée (risque de nécrose) ou intrathécale (détérioration nerveuse).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres **colorants thiaziniques** ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), en raison d'un risque d'anémie hémolytique.
- Patient présentant une méthémoglobinémie due à un empoisonnement par un **chlorate.** En effet, les chlorates inactivent la glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- Patient présentant une méthémoglobinémie induite par le nitrite utilisé pour le traitement de l'intoxication au cyanure.
- Déficit en Nicotinamide adénine Phosphate Dinucléotide Phosphate (NADPH) réductase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

- METIBLO doit être injecté très lentement, sur une durée de 5 minutes, pour éviter que de fortes concentrations locales de chlorure de méthylthioninium aggravent la méthémoglobinémie.
- Administré en excès, soit au-delà de 4 mg/kg, le chlorure de méthylthioninium peut provoquer une hémolyse. Dans ce cas, il y a lieu d'arrêter le traitement.
- 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 peut exacerber l'anémie hémolytique induite par la **dapsone**, en raison de la formation du métabolite actif de la **dapsone**, 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 **dapsone**.
- 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 fausse de la saturation en oxygène pendant l'administration de chlorure de méthylthioninium.
- L'électrocardiogramme (ECG) et la pression sanguine doivent être surveillés pendant et après le traitement par le chlorure de méthylthioninium, car l'hypotension et l'arythmie cardiaque sont des effets indésirables potentiels (voir rubrique 4.8).
- L'absence de réponse au chlorure de méthylthioninium suggère un déficit en cytochrome b5 réductase, un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou une sulfhémoglobinémie. Des traitements alternatifs doivent être envisagés.
- Le chlorure de méthylthioninium peut provoquer un syndrome sérotoninergique grave ou mortel lorsqu'il est utilisé en association avec des médicaments sérotoninergiques. Il convient d'éviter l'utilisation concomitante de chlorure de méthylthioninium et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (voir rubrique 4.5).
- Les patients traités avec le chlorure de méthylthioninium en association avec des médicaments sérotoninergiques doivent être surveillés pour l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Si des symptômes de syndrome sérotoninergique surviennent, il faut arrêter l'utilisation du chlorure de méthylthioninium et instaurer un traitement de soutien.

Patients présentant une hyperglycémie ou un diabète sucré
Quand il est dilué dans une solution injectable de glucose à 50mg/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.

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.

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

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

L'utilisation de chlorure de méthylthioninium doit être évitée chez les patients recevant des médicaments qui augmentent la transmission sérotoninergique à cause du risque de réactions graves du système nerveux central (SNC), notamment de syndrome sérotoninergique potentiellement fatal. Cela concerne les médicaments suivants : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), le bupropion, la buspirone, la clomipramine, la mirtazapine et la venlafaxine.
Si l'administration de bleu de méthylène est indispensable, 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 SNC, jusqu'à 4 heures après l'administration (voir rubriques 4.4 et 4.8)
Le bleu de méthylène agit comme un agent inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) qui diminue le métabolisme de la sérotonine.

Une étude in vitro a montré que le chlorure de méthylthioninium est un puissant inhibiteur des cyto-chromes 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Compte tenu des données cliniques disponibles :

- Le chlorure de méthylthioninium peut traverser la barrière placentaire et affecter le fœtus.
- Injecté dans le liquide amniotique afin de diagnostiquer une rupture prématurée des membranes fœtales ou pour déterminer si, dans le cas des jumeaux, il y a plusieurs sacs amniotiques, le chlorure de méthylthioninium a été la cause de plusieurs cas d'anémie hémolytique, d'hyperbilirubinémie, de méthémoglobinémie et de la coloration bleue des muqueuses, des urines et des sécrétions bronchiques, chez les nouveau-nés qui, intra-utéro, ont été exposés à cette substance.
- Des cas d'atrésies du jéjunum ou de l'iléon ont été rapportés chez des grossesses gémellaires.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du chlorure de méthylthioninium sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

En conséquence, METIBLO 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 ou ses métabolites sont excrétés 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 les nouveau-nés et les nourrissons allaités ne peut être exclu. Sur base des données pharmacocinétiques, l'allaitement doit être interrompu pendant une durée allant jusqu'à 8 jours après le traitement par le chlorure de méthylthioninium.

Fertilité
In vitro, il a été montré que le chlorure de méthylthioninium réduit la mobilité des spermatozoïdes humain 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 aigüe que dans des situations d'urgence à l'hôpital.

4.8 Effets indésirables

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

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

Les effets 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 définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Système d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Méthémoglobinémie, hyperbilirubinémie[1], anémie hémolytique	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques	Indéterminée
Affections psychiatriques	Etats de confusion, agitation	Indéterminée
Affections du système nerveux	Vertiges, maux de tête, anxiété, tremblements, fièvre, aphasie	Indéterminée
	Dysgueusie	Très fréquent
	Paresthésie	Très fréquent
	Syndrome sérotoninergique lors de l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques (voir rubriques 4.4 et 4.5).	Indéterminée
Affections oculaires	Mydriase	Indéterminée
Affections cardiaques	Arythmie cardiaque, tachycardie	Indéterminée
Affections vasculaires	Hypertension ou hypotension	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, tachypnée, hypoxie	Indéterminée
Affection gastro-intestinales	Nausées, vomissement, douleurs abdominales, coloration des fèces (bleu-vert)	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Coloration de la peau (bleue), transpiration, urticaire, phototoxicité/sensibilité.	Indéterminée
Affection du rein et des voies urinaires	Chromaturie (bleu-vert)	Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs dans la poitrine, nécrose locale des tissus au site d'injection	Indéterminée
	Douleur au site d'injection.	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dans les extrémités	Très fréquent
Investigations	Diminution des taux d'hémoglobine	Indéterminée

[1] Signalée uniquement chez des nourrissons.

Population pédiatrique
Les effets 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
L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou.
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Personnes ne présentant pas de méthémoglobinémie
L'administration de fortes doses par voie intraveineuse (≥ 7 mg/kg) de chlorure de méthylthioninium 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 méthylthioninium. Tous deux présentaient des caractéristiques médicales complexes et le chlorure de méthylthioninium n'était que partiellement responsable du décès.

Traitement
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. PROPRIETES 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 en activant un système de réductases normalement inactif, qui réduit le chlorure de méthylthioninium en leucodérivé, qui à son tour est capable de réduire la méthémoglobine en hémoglobine.
A concentration élevée, le chlorure de méthylthioninium oxyde le fer ferreux de l'hémoglobine et la transforme ainsi en méthémoglobine.

Il a été observé que le chlorure de méthylthioninium 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
METIBLO est administré directement dans la circulation où le chlorure de méthylthioninium se répartit assez équitablement entre le plasma et les érythrocytes.

Distribution
Le chlorure méthylthioninium est rapidement distribué entre les poumons, le foie, les reins et le cœur.

Biotransformation
Dans les tissus, le chlorure méthylthioninium est très vite réduit en leucodérivé, sa forme active.

Elimination
Près de 80% de bleu de méthylène excrété dans l'urine est sous forme de leucodérivé qui est incolore. Le reste est éliminé sous forme inchangée. Après l'exposition des urines à la lumière, leur couleur vire au vert ou au bleu à cause de la présence de bleu de méthylène sulfone, un métabolite oxydant.

La demi-vie terminale estimée du chlorure de méthylthioninium après administration intraveineuse est de 18,5 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Etude de la toxicité à doses répétées
Une étude de toxicité à doses répétées d'une durée d'un mois chez le chien n'a montré aucun effet toxique majeur.
A des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition clinique, les effets indésirables suivants ont été observés :

- 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.
- une augmentation des taux moyens de bilirubine urinaire.

Génotoxicité
Le chlorure de méthylthioninium s'est avéré mutagène dans des tests de mutation génique menés sur des bactéries et sur des cellules de lymphome de souris, mais pas in vivo dans le test du micronoyau 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 inhibait également la croissance d'embryons de souris au stade de deux cellules en culture et la production de progestérone par des cellules lutéales humaines en culture.
Des effets tératogènes ont été rapportés chez le rat et le lapin, avec une toxicité fœtale et maternelle. Chez le rat, une augmentation des taux de résorption a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose anhydre 50mg/ml.
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH).
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.
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

Avant ouverture
3 ans.

Après la première ouverture de l'ampoule
Pour éviter toute contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule.

Après dilution
D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement après préparation. Si le produit dilué n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation avant l'emploi.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas réfrigérer ou congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre de 1ml et 5ml.
Boite de 10 et 100 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Solution à usage unique.

Si nécessaire, METIBLO peut être dilué dans une solution injectable de glucose 50mg/ml (5%).

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

En cas d'injection, METIBLO doit être prélevé selon les règles de bonnes pratiques de manière la plus aseptique possible dans une seringue stérile immédiatement après ouverture de l'ampoule. La solution médicamenteuse sera ensuite administrée immédiatement.

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

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

Laboratoires STEROP NV, Avenue de Scheut 46-50, 1070 Bruxelles, Belgique.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

METIBLO 10mg/1ml : BE475200
METIBLO 50mg/5ml : BE475217

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

Date de première autorisation : 06/2015
Date de renouvellement de l'autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2020

Date d'approbation: 07/2020