

METHYLENE BLUE INJECTION USP

(Tetramethylthionine Chloride Trihydrate)

THERAPEUTIC CATEGORY: METHEMOGLOBINEMIA/DIAGNOSTIC AID

Recent research has revealed that methylene blue has structural properties similar to Monoamine oxidase inhibitors (MAOI), known precipitants of serotonin toxicity when administered concomitantly with drugs having serotonin reuptake inhibition properties (SRIs). Serotonin toxicity/serotonin syndrome has been reported when methylene blue was administered intravenously at concentrations as low as 1 mg/kg, in patients receiving Selective Serotonine Reuptake Inhibitors (SSRIs) or other drugs with serotonin reuptake inhibition properites (e.g.: duloxetine, venlafaxine and clomipramine). Several of these cases required admission to Intensive Care Unit. If SRIs are being taken, careful consideration needs to be given to stop them before methylene blue injectable use to allow a washout period equivalent to at least 4-5 half-lives.

ACTION AND PHARMACOLOGY: Methylene Blue activates a normally dormant reductase enzyme system which reduces the methylene blue to leucomethylene blue, which in turns is able to reduce methemoglobin to hemoglobin. Methylene Blue is absorbed from the gastro-intestinal tract. It is believed to be reduced in the tissues to the leuco form which is slowly excreted, mainly in the urine together with some unchanged drug. Methylene Blue imparts a blue colour to urine and feces. In large doses Methylene Blue can produce methemoglobinemia.

INDICATIONS AND CLINICAL USE: Methylene Blue is used in the treatment of methemoglobinemia. Methylene Blue is also used as bacteriological stain, as a dye in diagnostic procedures such as fistula detection, and for the delineation of certain body tissues during surgery.

CONTRAINDICATIONS: Methylene blue is contraindicated in patients with severe renal impairment or a known hypersensitivity to the drug.

PRECAUTIONS: Methemoglobin concentration should be closely monitored during treatment as Methylene Blue can produce methemoglobinemia in large doses.

Methylene Blue should be used with caution in the treatment of toxic methemoglobinemia; high doses can cause hemolytic anemias and patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiencies are particularly susceptible.

A rapid disappearance of cyanosis in response to Methylene Blue would be expected within one hour but might not occur if the patient has erythrocyte G6PD or NADPH-diaphorase deficiency or if methemoglobinemia is due to the ingestion of compounds such as aniline or dapson. A second dose has been recommended if cyanosis does not disappear within one hour of Methylene Blue administration but results of a study in animals and of patient with aniline poisoning indicated that an increased dosage of Methylene Blue might be of no additional benefit and could be potentially dangerous in that it could enhance Heinz body formation.

Methylene Blue should not be injected subcutaneously as it may cause necrotic abscesses. It should not be given by intrathecal injection as neural damage has occurred. Methylene Blue should be used with caution in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.

PREGNANCY AND LACTATION: Although intra-amniotic injection of Methylene Blue has been used to diagnose premature rupture of fetal membranes or to identify separate amniotic sacs in twin pregnancies, there have been several reports of hemolytic anemia (Heinz-body anemia) and hyperbilirubinemia in neonates exposed to Methylene Blue in the amniotic cavity. In most cases, exchanges transfusions, and/or phototherapy are required to control the jaundice.

ADVERSE REACTIONS: After intravenous administration Methylene Blue may cause nausea, vomiting, abdominal and chest pain, headache, dizziness, mental confusion, profuse sweating, and hypertension, with very high doses, methemoglobinemia and hemolysis may occur.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: As a methoglobinemic: For the treatment of drug induced methemoglobinemia as in nitrite poisoning. Methylene Blue is administered intravenously as a 1% solution in doses in of 1 to 2 mg/kg body weight injected over a period of several minutes. A repeat dose may be given after one hour if required.

As a diagnostic aid: For the detection of fistulas, 1 to 3 mL of Methylene Blue is injected into the opening and the appearance of blue discoloration is observed in the surrounding tissue.

AVAILABILITY: Each mL of sterile solution contains 10 mg of Methylene Blue (Tetramethylthionine chloride Trihydrate) in water for injection. Also contains sodium hydroxide and hydrochloric acid to adjust pH.

Ampoules of 5 mL, boxes of 5. Store at room temperature (15 to 30°C).

Date of Preparation: May 2008 / Revised: March 2014

Alveda Pharmaceuticals Inc. Toronto, ON M4T 1L9

1-800-656-0793

www.alvedapharma.com

BLEU DE MÉTHYLÈNE INJECTABLE USP

(Chlorure de méthylthioninium trihydraté)

CACATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE : MÉTHÉMOGLOBINÉMIA/AIDE DIAGNOSTIQUE

Une récente recherche a révélé que le bleu de méthylène a des propriétés structurales semblables aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), facteur déclenchant connu de la toxicité à la sérotonine, lorsqu'il est administré de façon concomitante avec des médicaments ayant des propriétés d'inhibition de la recapture de la sérotonine (ISRS). La toxicité possible à la sérotonine ou le syndrome sérotoninergique a été signalé lorsque le bleu de méthylène a été administré par voie intraveineuse à des concentrations aussi basses que 1 mg/kg, chez des patients recevant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou d'autres médicaments avec des propriétés d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (c.-à-d. : duloxétine, venlabaxine et clomipramine). Plusieurs de ces cas ont requis l'admission dans une unité de soins intensifs.

Si des médicaments avec IRS ont été pris, une mûre réflexion doit être faite, pour les arrêter avant l'utilisation du bleu de méthylène injectable pour permettre une période d'élimination équivalant à 4-5 demi-vies, au moins.

PHARMACOLOGIE : Le bleu de méthylène active un système enzymatique normalement inactif qui réduit le bleu de méthylène en leucométhylène, qui à son tour est capable de réduire la méthémoglobine en hémoglobine. Le bleu de méthylène est absorbé dans le tube digestif. Il sera réduit dans les tissus dans sa forme leuco qui est lentement excrétée, surtout par les reins, en même temps que le médicament métabolisé. Le bleu de méthylène donne aux urines et aux selles une coloration bleue. En fortes doses, le bleu de méthylène peut produire une méthémoglobinémie.

INDICATIONS : Utilisé dans le traitement de la méthémoglobinémie. Également utilisé comme colorant en bactériologie, comme marqueur pour diagnostiquer par exemple une fistule, et pour délimiter certains tissus au cours d'une intervention chirurgicale.

CONTRE-INDICATIONS : Le bleu de méthylène est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou d'une hypersensibilité au médicament.

PRÉCAUTIONS : La concentration de méthémoglobine doit être étroitement surveillée durant le traitement, car le bleu de méthylène peut, utilisé à fortes doses, provoquer une méthémoglobinémie.

Le bleu de méthylène doit être utilisé prudemment dans le traitement des méthémoglobinémies toxiques; de fortes doses peuvent occasionner des anémies hémolytiques, et les patients présentant une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) y sont particulièrement sensibles.

La cyanose devrait disparaître rapidement dans l'heure qui suit l'administration de bleu de méthylène, mais elle peut ne pas disparaître si le patient présente une carence érythrocytaire en G6PD ou en NADPH-diaphorase ou encore si la méthémoglobine est due à l'ingestion de produits comme l'aniline ou la dapsonne. L'administration d'une deuxième dose est recommandée si la cyanose ne disparaît pas dans l'heure suivant l'administration du bleu de méthylène, mais des études menées chez des animaux et chez un patient intoxiqué à l'aniline ont montré qu'une augmentation de la dose de bleu de méthylène n'offrait aucun avantage et qu'elle pouvait même être potentiellement dangereuse car elle pouvait provoquer la formation de corps de Heinz.

Le bleu de méthylène ne doit pas être injecté par voie s.c, car il peut causer des abcès nécrotiques. Il ne doit pas non plus être administré par injection intrathécale, car des dommages aux nerfs peuvent survenir. Le bleu de méthylène doit être utilisé avec prudence chez ceux qui souffrent d'une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Même si le bleu de méthylène a déjà été injecté dans le liquide amniotique afin de diagnostiquer une rupture prématurée des membranes fœtales ou de déterminer si, dans le cas de jumeaux, il y a plusieurs sacs amniotiques, plusieurs rapports font état d'anémie hémolytique (anémie à corps de Heinz) et d'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés qui, intra-utéro, ont été exposés au bleu de méthylène. Dans la plupart des cas, des exsanguino-transfusions ou une photothérapie sont nécessaires pour combattre l'ictère.

EFFETS SECONDAIRES : L'injection I.V de bleu de méthylène peut causer des nausées, des vomissements, des douleurs thoraciques et abdominales, des céphalées, des étourdissements, de la confusion, une diaphorèse et de l'hypertension, à de très fortes doses, il peut survenir une méthémoglobinémie et une hémolyse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Comme une méthémoglobinémie. Dans le traitement d'une méthémoglobinémie médicamenteuse, par exemple : intoxication au nitrate, le bleu de méthylène peut être administré par voie I.V sous forme de solution à 1% à raison de 1 à 2 mg/kg de poids corporel sur une période de plusieurs minutes. Une deuxième dose peut être administrée une heure plus tard, si le besoin se fait sentir.

Comme une aide diagnostique : Pour le dépistage des fistules, 1 à 3 mL de Bleu de méthylène est injecté dans la percée et l'apparition d'une décoloration bleue est observée dans le tissu environnant.

PRÉSENTATION : Chaque mL de solution stérile contient 10 mg de Bleu de méthylène (chlorure de méthylthioninium trihydraté) dans l'eau pour injection. Contient aussi l'hydroxyde de sodium et l'acide chlorhydrique pour l'ajustement de pH.

Ampoules de 5 mL, boîtes de 5. Conserver à température ambiante (15 à 30°C).

Date de préparation : Mai 2008 / Révisée : Mars 2014

Alveda Pharmaceuticals Inc. Toronto, ON M4T 1L9

1-800-656-0793

www.alvedapharma.com