

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg metyltationiniumklorid.

Hver 10 ml ampulle inneholder 50 mg metyltationiniumklorid.

Hver 2 ml ampulle inneholder 10 mg metyltationiniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar, mørkeblå oppløsning med pH-verdi på mellom 3,0 og 4,5.

Osmolaliteten er normalt mellom 10 og 15 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Åkutt symptomatisk behandling av medisinsk og kjemisk induisert methemoglobinemi.

Methylthioninium chloride Proveblue er indisert for voksne, barn og ungdom (i alderen 0 til 17 år).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Methylthioninium chloride Proveblue skal kun administreres av helsepersonell.

Dosering

Voksne

Vanlig dose er 1 til 2 mg per kg kroppsvekt, dvs. 0,2-0,4 ml per kg kroppsvekt, gitt over en periode på 5 minutter.

Gjentatt dose (1 til 2 mg/kg kroppsvekt, dvs. 0,2-0,4 ml/kg kroppsvekt) kan administreres én time etter første dose for tilfeller av vedvarende eller tilbakevendende symptomer, eller dersom methemoglobinnivået forblir betydelig høyere enn det normale, kliniske området.

Behandlingen tar normalt kun én dag.

Maksimalt anbefalt kumulativ behandlingsdose er 7 mg/kg. Denne dosen bør ikke overskrides fordi høyere dosering av metyltationiniumklorid kan føre til at følsomme pasienter utvikler methemoglobinemi.

For tilfeller av methemoglobinemi induisert av anilin eller dapson, er den maksimalt anbefalte kumulative behandlingsdosen 4 mg/kg (se pkt. 4.4).

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne gi en doseanbefaling for kontinuerlig infusjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Metyltioniniumklorid må brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nyresykdom da det foreligger begrenset med data og metyltationiniumklorid i stor grad elimineres via nyrene. Det kan være nødvendig med lavere doser (<1 mg/kg).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen data for bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Spedbarn fra 3 måneder, barn og ungdom:
Samme dosering som for voksne.

Spedbarn i alderen 3 måneder eller yngre samt nyfødte:

Anbefalt dose er 0,3 til 0,5 mg/kg per kg kroppsvekt, dvs. 0,06 til 0,1 ml/kg per kg kroppsvekt, gitt over en periode på 5 minutter.

Gjentatt dose (0,3 til 0,5 mg/kg kroppsvekt, dvs. 0,06-0,1 ml/kg kroppsvekt) kan administreres én time etter første dose for tilfeller av vedvarende eller tilbakevendende symptomer, eller dersom methemoglobinnivået forblir betydelig høyere enn det normale, kliniske området (se pkt. 4.4 for viktig sikkerhetsinformasjon).

Behandlingen tar normalt kun én dag.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Methyltationinium chloride Proveblue er hypotonisk og kan fortynnes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å unngå lokal smerte, spesielt hos den pediatriske populasjon.

Det må injiseres meget langsomt, over en periode på 5 minutter.

Oppløsningen må ikke administreres som subkutan eller intramuskulær injeksjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre tiazin-fargestoffer
- Pasienter med mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase (G6PD) på grunn av risikoen for hemolytisk anemi
- Pasienter med nitritt-indusert methemoglobinemi under behandling av cyanid forgiftning
- Pasienter med methemoglobinemi som skyldes klorforgiftning
- Mangel på NADPH (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat)-reduktase.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Methylthioninium chloride Proveblue må injiseres meget langsomt over en periode på 5 minutter for å hindre at høye lokale konsentrasjoner av stoffet produserer ytterligere methemoglobin.

Legemidlet gir urin og avføring en blågrønn farge og huden en blåaktig farge som kan hindre diagnostisering av cyanose.

Det kan være nødvendig med gjentatte doser av metyltationiniumklorid hos pasienter med anilindusert methemoglobinemi. Det må utvises forsiktighet under behandling med metyltationiniumklorid da denne behandlingsmetoden kan innvirke på dannelsen av Heinz-legemer og hemolytisk anemi. Lavere doser bør derfor vurderes, og den totale kumulative dosen skal ikke overskride 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue kan forverre dapsonindusert hemolytisk anemi fordi dapson metaboliseres til reaktiv hydroksylamin som oksiderer hemoglobin. For pasienter med dapsonindusert methemoglobinemi anbefales det å ikke overskride den kumulative behandlingsdosen på 4 mg/kg.

For tilfeller av suspekt methemoglobinemi anbefales det å kontrollere oksygenmetningen med co-oksymetri når tilgjengelig. Dette fordi pulsoksimetri kan gi en falsk estimering av oksygenmetningen under administrasjon av metyltationiniumklorid.

Anestesiologer må være oppmerksomme på methemoglobinemi hos pasienter som får dapsonbehandling, og på BIS-forstyrrelser (bispektral indeks) ved administrasjon av Methylthioninium chloride Proveblue.

Elektrokardiogram (EKG) og blodtrykk bør overvåkes under og etter behandling med Methylthioninium chloride Proveblue da hypertensjon og hjertearytmi er mulige bivirkninger (se punkt 4.8).

Manglende respons på metyltationiniumklorid tyder på mangel på cytokrom-b5-reduktase, mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase eller sulfhemoglobinemi. Alternative behandlingsmetoder bør vurderes.

Pasienter med hyperglykemi eller diabetes mellitus

Hvis fortynnet i glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, må metyltationiniumklorid brukes med forsiktighet hos pasienter med hyperglykemi eller diabetes mellitus da disse tilstandene kan forverres av glukoseoppløsningen.

Pediatrisk populasjon

Ekstrem forsiktighet må utvises ved administrasjon til nyfødte og spedbarn under 3 måneder på grunn av lavere konsentrasjoner av NADPH-methemoglobin-reduktase som er nødvendig for å redusere methemoglobin til hemoglobin. Nyfødte blir dermed mer følsomme overfor methemoglobinemi indusert av høye doser metyltationiniumklorid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metylthioniniumklorid skal ikke gis til pasienter som får legemidler som fremmer serotonintransmisjonen, inkludert SSRI-er (selektive serotoninreopptakshemmere), bupropion, buspiron, klomipramin, mirtazapin og venlafaksin. Dersom det ikke er mulig å unngå intravenøs administrasjon av metyltationiniumklorid til pasienter som behandles med serotonerge legemidler, må

den minste dosen velges. Pasienten må også overvåkes nøye for sentralnervesystemet (CNS)-bivirkninger i opptil 4 timer etter administrasjonen.

Metyltioniniumklorid er en *in vitro*-hemmer av CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4/5. Kliniske konsekvenser av økte plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler som er følsomme overfor substrater for CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A, kan ikke utelukkes.

Metyltioniniumklorid er en *in vitro*-induktor av CYP1A2. Den kliniske følgen av dette er ikke kjent.

Administrasjon av Methylthioninium chloride Proveblue har potensial til forbigående å øke eller redusere clearance av legemidler som hovedsakelig blir metabolisert av disse enzymene. De kliniske følgene blir imidlertid vurdert som minimale siden Methylthioninium chloride Proveblue ofte bare blir brukt én gang og i akutte nødssituasjoner.

Metyltioniniumklorid er en potent hemmer av transportørene OCT2, MATE1 og MATE2-K. De kliniske følgene av denne hemmingen er ikke kjent. Administrasjon av Methylthioninium chloride Proveblue har potensial til forbigående å øke eksponeringen av legemidler som primært elimineres ved renal transport som involverer OCT2/MATE-veien, inkludert cimetidin, metformin og aciklovir.

Metyltioniniumklorid er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). De kliniske følgene blir imidlertid vurdert som minimale på grunn av at legemidlet vanligvis brukes kortvarig og med enkeltdosering i forbindelse med akutte nødssituasjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data om bruk av metylytiumklorid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Methylthioninium chloride Proveblue skal ikke brukes under graviditet hvis ikke det er helt nødvendig, f.eks. ved livstruende methemoglobinemi.

Amming

Det er ukjent om metylytiumklorid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det har ikke blitt utført studier på utskilling av metylytiumklorid i melk hos dyr. Det kan ikke utelukkes at det foreligger en risiko for nyfødte/spedbarn. På bakgrunn av kinetikdata bør det gjøres et opphold i ammingen på opptil 8 dager etter behandling med Methylthioninium chloride Proveblue.

Fertilitet

I *in vitro*-studier er det vist at metylytiumklorid reduserer motiliteten av sæd hos mennesker på en doseavhengig måte.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylytiumklorid har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Kjøring kan påvirkes på grunn av konfusjon, svimmelhet og mulige synsforstyrrelser. Risikoen er imidlertid begrenset fordi legemidlet kun er beregnet på akutt administrasjon i nødssituasjoner ved sykehus.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene som ble observert i de kliniske studiene er svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelse, kvalme, misfarging av hud, kromaturi, hyperhidrose, smerter på injeksjonsstedet og smerter i ekstremitetene.

Intravenøs injeksjon av metyltinioniumklorid har i enkelte tilfeller forårsaket hypertensjon og hjertearytmi, og slike tilstander kan i sjeldne tilfeller vise seg å være fatale.

Bivirkningstabell

Bivirkningene oppført i tabellen nedenfor, forekommer hos voksne, barn og ungdom (i alderen 0 til 17 år) etter intravenøs administrasjon. Frekvensene er ikke kjent (kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelig data). Når frekvensen er angitt, er den basert på et svært lite antall personer.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Methemoglobinemi	Ikke kjent
	Hyperbilirubinemi ¹	Ikke kjent
	Hemolytisk anemi	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktiske reaksjoner	Ikke kjent
Psikiatriske lidelser	Konfusjon	Ikke kjent
	Agitasjon	Ikke kjent
Neurologiske sykdommer	Svimmelhet	Svært vanlige
	Hodepine	Vanlige
	Angst	Vanlige
	Skjelving	Ikke kjent
	Feber	Ikke kjent
	Afasi	Ikke kjent
	Parestesi	Svært vanlige
	Smaksforstyrrelse	Svært vanlige
Øyesykdommer	Mydriasis	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Hjertearytmi	Ikke kjent
	Takykardi	Ikke kjent
Karsykdommer	Hypertensjon	Ikke kjent
	Hypotensjon	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Åndenød (dyspné)	Ikke kjent
	Takypné (økt respirasjonsfrekvens)	Ikke kjent
	Hypoksi	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Magesmerter	Vanlige

	Misfarget avføring (blå-grønn)	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Misfarging av huden (blå)	Svært vanlige
	Svetteing	Svært vanlige
	Urtikaria	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Kromaturi (blå-grønn farge på urinen)	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystsmerte	Vanlige
	Lokal vevsnekrose på injeksjonsstedet	Ikke kjent
	Smerter på injeksjonsstedet	Vanlige
Undersøkelser	Reduksjon i hemoglobin	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i ekstremitetene	Svært vanlige

¹ Bare rapportert hos spedbarn

Pediatrik populasjon

Bivirkninger er de samme som for voksne (med unntak av hyperbilirubinemi som bare er rapportert hos spedbarn).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Personer som ikke har methemoglobinemi

Administrasjon av store intravenøse doser (≥ 7 mg/kg) Methylthioninium chloride Proveblue til personer som ikke har methemoglobinemi, induserer kvalme og oppkast, brysttetthet, brystsmerte, takykardi, engstelse, sterk svetting, skjelving, mydriasis, blå-grønn farge på urinen, blåfarging av hud og slimhinner, magesmerte, svimmelhet, parestesi, hodepine, konfusjon, hypertensjon, mild methemoglobinemi (opptil 7 %) og EKG-enderinger (utflating eller inversjon av T-bølger). Disse virkningene gir seg vanligvis innen 2-12 timer etter injeksjonen.

Personer med methemoglobinemi

Kumulative doser av metylthioniniumklorid kan føre til dyspné og takypné, formodentlig relatert til redusert tilgjengelighet av oksygen forårsaket av methemoglobinemi, brystsmerte, skjelving, cyanose og hemolytisk anemi.

Hemolytisk anemi har også blitt rapportert ved tilfeller av alvorlig overdosering (20-30 mg/kg) hos spedbarn og voksne med methemoglobinemi indusert av anilin eller klor. Hemodialyse kan brukes på pasienter med alvorlig hemolyse.

Pediatrik populasjon

Hyperbilirubinemi har blitt rapportert hos spedbarn etter administrasjon av metyltinioniumklorid 20 mg/kg.

Død forekom hos 2 spedbarn etter administrasjon av metyltinioniumklorid 20 mg/kg. Begge spedbarna hadde komplekse medisinske tilstander og metyltinioniumklorid var bare delvis ansvarlig.

Pasienten skal holdes under observasjon. Methemoglobinnivået skal overvåkes og passende støttetiltak må iverksettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske preparater, midler mot forgiftninger, ATC-kode: V03AB17

I lave konsentrasjoner *in vivo* kan metyltinioniumklorid fremskynde hastigheten på omdannelsen av methemoglobin til hemoglobin.

Methylthionium chloride Proveblue har vist seg å farge vev selektivt. Bruk ved paratyreoideakirurgi (ikke indisert) har induisert CNS-bivirkninger ved administrasjon sammen med serotonerge legemidler (se punkt 4.5).

Pediatrik populasjon

Effekten av metyltinioniumklorid ved behandling av methemoglobinemi hos den pediatriske populasjonen, ble påvist i to retrospektive studier og ett åpent, randomisert klinisk forsøk.

Kasusrapporter angående effekt er også tilgjengelig.

Se punkt 4.4 for viktig sikkerhetsinformasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Methylthionium chloride Proveblue tas raskt opp av vevet etter intravenøs administrasjon. Det absorberes også godt via oral administrasjon. Hoveddelen av dosen utskilles i urinen, vanligvis i form av leukometyltinioniumklorid.

Estimert terminal halveringstid for metyltinioniumklorid etter intravenøs administrasjon er 26,7 timer.

Methylthionium chloride Proveblue er ikke en *in vitro*-induktor av CYP2B6 og CYP3A4.

Methylthionium chloride Proveblue er en *in vitro*-hemmer av P-gp.

Methylthionium chloride Proveblue er ikke et *in vitro*-substrat for BCRP eller OCT2, og det er ikke en *in vitro*-hemmer av BCRP, OAT1 eller OAT3.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Studier av toksisitet ved gjentatt dosering til hund i én måned viste ingen makroskopiske toksiske effekter.

Bivirkninger, sett ved eksponeringsnivå tilsvarende kliniske eksponeringsnivå og med mulig relevans til klinisk bruk, var moderat regenerativ anemi relatert til økt antall blodplater ved telling og økt fibrinogennivå, en minimal økning i gjennomsnittlig total blodverdi for bilirubin og en økt forekomst av moderat bilirubinnivå i urin.

Gentoksisitet

Ved intravenøs administrasjon av 62 mg/kg var metyltinioniumklorid mutagent i genmutasjonsstudier med bakterier og lymfeceller fra mus, men ikke i *in vivo* mikrokjernetest med mus.

Karsinogenitet

Det er noe evidens for at metyltinioniumklorid er karsinogent hos hannmus og hannrotter. Det er usikkert om det foreligger karsinogenitet hos hunnmus. Det ble ikke påvist karsinogenitet hos hunnrotter.

Reproduksjonstoksisitet

I *in vitro*-studier er det vist at metyltinioniumklorid reduserer motiliteten av sæd hos mennesker på en doseavhengig måte. Det er også vist at det hemmer veksten av dyrkede tocellede museembryoer, samt produksjonen av progesteron i dyrkede humane luteumceller.

Hos rotter og kaniner har det blitt rapportert teratogene effekter, med føtal og maternell toksisitet. Det har blitt påvist økt resorpsjonshastighet hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjon

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6. Det skal særlig ikke blandes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fordi det har blitt påvist at klorid reduserer oppløseligheten til metyltinioniumklorid.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning eller fortynning: Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart etter åpning/fortynning, med mindre åpningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold dersom produktet ikke brukes umiddelbart etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Ampullen skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassampuller, type 1.

Hver eske inneholder et brett med 5 ampuller á 10 ml.

Hver eske inneholder et brett med 5 eller 20 ampuller á 2 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk

Methylthioninium chloride Proveblue kan fortynnes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å unngå lokal smerte, spesielt hos den pediatriske populasjonen.

Det anbefales å kontrollere at de parenterale oppløsningene ikke inneholder partikler før administrasjon. Methylthioninium chloride Proveblue må ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget, uklar, grumset eller det finnes presipitat eller partikler i oppløsningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6 mai 2011

Dato for siste fornyelse: 8 februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pierrel S.p.A.
s.s. Appia 7 bis, 46/48
IT-81043 Capua (CE)
Italia

Cenexi
52, Rue Marcel et Jacques Gaucher
94120 Fontenay-sous-Bois
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

ESKE/

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
metyltioniniumklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg metyltationiniumklorid.
Hver 10 ml ampulle inneholder 50 mg metyltationiniumklorid.
Hver 2 ml ampulle inneholder 10 mg metyltationiniumklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
5 ampuller á 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampuller á 2 ml
20 ampuller á 2 ml
10 mg/2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intravenøs bruk
Til langsom, intravenøs injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

Legemidlet må brukes umiddelbart etter åpning eller fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Ampullen skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kun til engangsbruk

Gjenværende oppløsning i de åpnede ampullene må kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt for krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER
AMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injeksjonsvæske
metyltioniniumklorid
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning Metyltioniniumklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Methylthioninium chloride Proveblue er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Methylthioninium chloride Proveblue
3. Hvordan Methylthioninium chloride Proveblue vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Methylthioninium chloride Proveblue
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Methylthioninium chloride Proveblue er, og hva det brukes mot

Metyltioniniumklorid (også kalt metylenblått) tilhører en gruppe legemidler som kalles antidoter.

Methylthioninium chloride Proveblue vil bli gitt til deg eller barnet ditt (0-17 år) for behandling av blodsykdommer som skyldes eksponering for visse legemidler eller kjemikalier som kan forårsake sykdommen methemoglobinemi.

Ved methemoglobinemi inneholder blodet for mye methemoglobin (en unormal form av hemoglobin som ikke klarer å transportere oksygen effektivt rundt i kroppen). Dette legemidlet vil hjelpe hemoglobinnivået med å returnere til normalt nivå og gjenopprette oksygentransporten i blodet.

2. Hva du må vite før du blir gitt Methylthioninium chloride Proveblue

Du skal ikke gis Methylthioninium chloride Proveblue:

- dersom du er allergisk overfor metyltioniniumklorid eller andre tiazin-fargestoffer
- dersom kroppen din ikke produserer tilstrekkelig av enzymet G6PD (glukose-6-fosfatdehydrogenase)
- dersom kroppen din ikke produserer tilstrekkelig av enzymet NADPH-reduktase (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat)
- dersom blodsykdommen skyldes nitritt under behandling av cyanid forgiftning
- dersom blodsykdommen skyldes klorforgiftning.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du bruker Methylthioninium chloride Proveblue.

- dersom du har moderat eller alvorlig nyresykdom, kan det være nødvendig med lavere doser (< 1 mg/kg)
- dersom blodsykdommen skyldes kjemikallet anilin, som finnes i fargestoffer, kan det være nødvendig med lavere doser, og total kumulativ dose må ikke overstige 4 mg/kg (se punkt 3 i dette pakningsvedlegget)
- dersom blodsykdommen skyldes legemidlet dapson (brukes til behandling av spedalskhet og andre hudtilstander), kan det være nødvendig med lavere doser, og total kumulativ dose må ikke overstige 4 mg/kg (se punkt 3)

- dersom du lider av hyperglykemi eller diabetes mellitus, da disse tilstandene kan forverres av glukoseoppløsningen som brukes til fortynning av legemidlet
- urinen og avføringen kan få en blå-grønn farge, og huden kan anta en blålig farge mens du behandles med Methylthioninium chloride Proveblue. Denne misfargingen er forventet og vil forsvinne igjen når behandlingen avsluttes.

Kontakt legen din dersom noen av punktene ovenfor gjelder for deg.

Overvåkningstester

Mens behandlingen med Methylthioninium chloride Proveblue pågår og etter at behandlingen er ferdig, vil du gjennomgå overvåkningstester.

Barn

Det må vises forsiktighet ved bruk av Methylthioninium chloride Proveblue

- for nyfødte og spedbarn på opptil 3 måneder anbefales lavere doser (se punkt 3 i dette pakningsvedlegget).

Andre legemidler og Methylthioninium chloride Proveblue

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du skal ikke gis metyltinioniumklorid samtidig som du bruker visse legemidler til behandling av depresjon eller angst, da dette kan påvirke et kjemisk stoff i hjernen som heter serotonin. Slike legemidler omfatter:

- Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) som citalopram, eskitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin og zimelidin
- bupropion
- buspiron
- klomipramin
- mirtazapin
- venlafaksin.

Hvis intravenøs bruk av metyltinioniumklorid ikke kan unngås, må du få administrert lavest mulig dose og overvåkes nøye i opptil 4 timer etter administrasjon.

Rådfør deg med lege dersom du er i tvil om du bør gis dette legemidlet.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du gis dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det anbefales ikke å bruke Methylthioninium chloride Proveblue under svangerskap med mindre det er helt nødvendig, for eksempel i en livstruende situasjon.

På grunn av manglende data om hvorvidt metyltinioniumklorid utskilles i morsmelk hos mennesker skal det gjøres et opphold i ammingen på opptil 8 dager etter behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner, fordi metyltinioniumklorid har moderat innvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

3. Hvordan Methylthioninium chloride Proveblue vil bli gitt

Legen vil injisere legemidlet langsomt i en åre (intravenøst) over en periode på 5 minutter.

Voksne, barn over 3 måneder og eldre personer

Vanlig dose er 1 til 2 mg per kg kroppsvekt, dvs. 0,2 til 0,4 ml per kg kroppsvekt, gitt over en periode på 5 minutter. Det kan gis en ny dose etter én time dersom dette er nødvendig.

Maksimal anbefalt kumulativ dose for hele behandlingen er 7 mg/kg.

Total kumulativ dose bør ikke overstige 4 mg/kg (se punkt 2) dersom blodsykdommen skyldes anilin eller dapson.

Behandlingen tar normalt kun én dag.

Spedbarn opp til 3 måneder

Anbefalt dose er 0,3 til 0,5 mg/kg per kg kroppsvekt, dvs. 0,06 til 0,1 ml/kg, gitt over en periode på 5 minutter.

Gjentatt dose (0,3 til 0,5 mg/kg kroppsvekt, dvs. 0,06-0,1 ml/kg) kan administreres etter én time for tilfeller av vedvarende eller tilbakevendende symptomer. Behandlingen tar normalt kun én dag.

Dette legemidlet kan fortynnes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å unngå lokal smerte, spesielt hos barn.

Dersom du får for mye av Methylthioninium chloride Proveblue

Du vil få dette legemidlet på et sykehus, og det er derfor lite sannsynlig at du vil få for mye eller for lite. Informer allikevel legen din dersom du får noen av de følgende bivirkningene:

- sykdomsfølelse
- magesmerte
- brystsmerte
- svimmelhet
- hodepine
- svetting
- forvirring
- en økning i methemoglobin (en unormal form av hemoglobin i blodet)
- høyt blodtrykk
- kortpustethet
- unormalt raske hjerteslag
- skjelving
- misfarging av huden. Huden blir blåaktig
- reduksjon av antall røde blodceller, noe som kan gjøre huden blek og du kan føle deg andpusten og svak
- gulsott (gul farge i huden og øynene) - dette har bare blitt rapportert hos spedbarn

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Methylthionium chloride Proveblue forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene er de samme hos voksne og barn, med unntak av gulsott som bare har blitt rapportert hos spedbarn.

- **Svært vanlige bivirkninger** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)
 - smerter i ekstremitetene
 - svimmelhet
 - svettetokter
 - misfarging av huden. Huden kan bli blåaktig
 - blå-eller grønnaktig urin
 - nummenhet eller prikking
 - unormal smak i munnen
 - kvalme

- **Vanlige bivirkninger** (kan ramme opptil 1 av 10 personer)
 - magesmerter
 - brystsmerte
 - hodepine
 - angst
 - smerter på injeksjonsstedet
 - oppkast

- **Ikke kjent** (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
 - reduksjon i hemoglobinnivået (et protein i de røde blodcellene som transporterer oksygen i blodet) kan påvises under blodprøver
 - reduksjon av antall røde blodceller, noe som kan gjøre huden blek og du kan føle deg andpusten og svak
 - lokal vevsskade på injeksjonsstedet
 - gulsott (gulfarge i huden og øynene) – dette har bare blitt rapportert hos spedbarn
 - taleproblemer
 - høyt eller lavt blodtrykk
 - uro/opphisselse
 - oksygenmangel
 - ujevn hjerterytme, inkludert unormalt langsomme eller raske hjerteslag
 - alvorlige allergiske reaksjoner (såkalt anafylaktisk reaksjon som kan føre til at du hovner opp i halsen eller ansiktet, får pustebesvær eller alvorlig utslett)
 - en økning i methemoglobin (en unormal form av hemoglobin i blodet)
 - kortpustethet
 - forvirring
 - skjelving
 - elveblest
 - feber
 - hurtig åndedrett
 - utvidede pupiller
 - misfarget avføring. Avføringen kan virke grønnaktig eller blåaktig

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Methylthionium chloride Proveblue

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterpakningen og etiketten på ampullen etter UTL. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden. Lege eller sykepleier vil kontrollere at utløpsdatoen på etiketten ikke har gått ut før du får injeksjonen.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Ampullen skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidlet må brukes umiddelbart etter åpning eller fortynning.

Methylthionium chloride Proveblue må ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget, uklar, grumset eller det finnes utfelling eller partikler i oppløsningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Methylthionium chloride Proveblue

Virkestoff er metyltinioniumklorid.

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg metyltinioniumklorid.

Hver 10 ml ampulle inneholder 50 mg metyltinioniumklorid.

Hver 2 ml ampulle inneholder 10 mg metyltinioniumklorid.

Andre innholdsstoffer er vann til injeksjon.

Hvordan Methylthionium chloride Proveblue ser ut og innholdet i pakningen

Methylthionium chloride Proveblue er en klar, mørkeblå injeksjonsvæske, oppløsning som leveres i gjennomsiktige glassampuller.

Hver eske inneholder et brett med 5 ampuller á 10 ml.

Hver eske inneholder et brett med 5 ampuller á 2 ml.

Hver eske inneholder et brett med 20 ampuller á 2 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

Tilvirker

Pierrel S.p.A.

s.s. Appia 7 bis, 46/48, 81043 Capua, Italia

Cenexi

52, Rue Marcel et Jacques Gaucher, 94120 Fontenay-sous-Bois, Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Lamepro 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

Lamepro B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

Česká republika

Magyarország

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

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

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

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

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

España
Laboratorios Farmacéuticos ROVI
Tel: + 34 913756230

France
Medac
Tél: + 33 (0)4 37 66 14 70

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

Ireland
Martindale Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0)1277 266600

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

Italia
Medac Pharma S.r.l.
Tel: + 39 06 51 59 121

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

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

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

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

Nederland
Lamepro B.V
Tel: + 31 (0) 76-5600030

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

Österreich
H.S. Pharma
Tel: + 43 (1) 803 89 90

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

Portugal
Labesfal - Laboratórios Almiro
Tel: + 351 232 831100

România
Dynamic Medical Solutions
Tel: + 40 (0)725596648

Slovenija
Lenis farmacevtika d.o.o.
Tel: + 386 (8) 387-3783

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

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

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

United Kingdom
Martindale Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0)1277 266600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<-----
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forberedelse til intravenøs administrasjon

Brukes umiddelbart etter at pakningen er åpnet. Injiser svært langsomt over en periode på 5 minutter.

Methylthionium chloride Proveblue er hypotonisk og kan fortynnes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å unngå lokal smerte, spesielt hos den pediatriske populasjonen. Dette legemidlet må ikke blandes med natriumklorid 9 mg/ml (0.9%) injeksjonsvæske, oppløsning da det har blitt påvist at klorid reduserer oppløseligheten til metyltationiumklorid.

Tilleggsinformasjon om hvordan Methylthionium chloride Proveblue kan administreres, finnes under punkt 3 i pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.