

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 5 mg metyltioninklorid.

Varje ampull med 10 ml innehåller 50 mg metyltioninklorid.

Varje ampull med 2 ml innehåller 10 mg metyltioninklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska)

Klar, mörkblå lösning med ett pH-värde mellan 3,0 och 4,5.

Osmolaliteten ligger vanligtvis mellan 10 och 15 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut symtomatisk behandling av methemoglobinemi som inducerats av läkemedel och kemiska produkter.

Methylthioninium chloride Proveblue är avsett för vuxna, barn och ungdomar (i åldern 0 till 17 år).

4.2 Dosering och administreringsätt

Methylthioninium chloride Proveblue ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Vuxna

Vanlig dos är 1 till 2 mg per kg kroppsvikt, dvs. 0,2–0,4 ml per kg kroppsvikt, och ges under 5 minuter.

Upprepad dos (1 till 2 mg/kg kroppsvikt, dvs. 0,2–0,4 ml/kg kroppsvikt) kan ges en timme efter den första dosen vid ihållande eller återkommande symtom eller om methemoglobinnivåerna fortfarande ligger betydligt högre än det normala kliniska intervallet.

Behandlingen överstiger vanligtvis inte ett dygn.

Högsta rekommenderade kumulativa dos för behandlingen är 7 mg/kg och ska inte överskridas, eftersom Methylthioninium chloride som administreras i en dos som är högre än den maximala kan orsaka methemoglobinemi hos känsliga patienter.

När det gäller anilin- eller dapsoneinducerad methemoglobinemi är rekommenderad högsta kumulativa dos för behandling 4 mg/kg (se avsnitt 4.4).

Det finns alltför begränsade data tillgängliga för att stödja rekommendation om en kontinuerlig infusionsdos.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Methylthioninium chloride ska ges med försiktighet till patienter med måttlig till svår njursjukdom, eftersom det finns begränsade data tillgängliga och metyltioninklorid främst elimineras via njurarna. Lägre doser (<1 mg/kg) kan behövas.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet från patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Spädbarn äldre än 3 månader, barn och ungdomar:
Samma dosering som för vuxna.

Spädbarn i åldern 3 månader eller yngre och nyfödda barn:

Rekommenderad dos är 0,3–0,5 mg/kg per kg kroppsvikt, dvs. 0,06 till 0,1 ml/kg per kg kroppsvikt, och ges under 5 minuter.

Upprepad dos (0,3 till 0,5 mg/kg kroppsvikt, dvs. 0,06–0,1 ml/kg kroppsvikt) kan ges en timme efter den första dosen vid ihållande eller återkommande symtom eller om methemoglobinnivåerna fortfarande ligger betydligt högre än det normala kliniska intervallet (se avsnitt 4.4 för viktig säkerhetsinformation).

Behandlingen överstiger vanligtvis inte ett dygn.

Administreringsätt

För intravenös användning.

Methylthioninium chloride Proveblue är hypotont och kan spädas i 50 ml glukos 50 mg/ml (5 procent) injektionsvätska, lösning för att undvika lokal smärta, särskilt i den pediatrika populationen.

Det måste injiceras mycket långsamt under 5 minuter.

Det får inte ges som en subkutan eller intratekal injektion.

Anvisningar om hantering och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot några andra tiazinfärgämnen.
- Patienter med brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) på grund av risken för hemolytisk anemi
- Patienter med nitratinducerad methemoglobinemi under behandling av cyanidförgiftning
- Patienter med methemoglobinemi på grund av kloratförgiftning
- Brist på NADPH (nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat)-reduktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Methylthioninium chloride Proveblue måste injiceras mycket långsamt under 5 minuter för att förhindra att högra lokala koncentrationer av substansen producerar ytterligare methemoglobin.

Det ger urin och avföring en blågrön färg och huden en blå färg som kan förhindra diagnos på cyanos.

Hos patienter med anilininducerad methemoglobinemi kan upprepade doser av metyltioninklorid krävas. Försiktighet ska iaktas vid behandling med metyltioninklorid eftersom detta kan ge ökad bildning av Heinz inklusionskroppar och förvärrad hemolytisk anemi. Lägre doser ska därför övervägas och den totala kumulativa dosen ska inte överstiga 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue kan förvärra dapsoninducerad hemolytisk anemi på grund av bildandet av den dapsonreaktiva metaboliten hydroxylamin som oxiderar hemoglobin. Det rekommenderas att en kumulativ dos på 4 mg/kg för behandlingen inte överskrider hos patienter med dapsoninducerad methemoglobinemi.

Vid misstänkt methemoglobinemi är det lämpligt att kontrollera syremättnaden med CO-oximetri om sådan finns tillgänglig, eftersom pulsoximetri kan ge en felaktig uppskattning av syremättnaden under administrering av metyltioninklorid.

Anestesiologer ska vara uppmärksamma på methemoglobinemi hos patienter som får dapsonbehandling och på BIS (Bispectral Index)-interferens vid administrering av Methylthioninium chloride Proveblue.

Elektrokardiogram (EKG) och blodtryck ska kontrolleras under och efter behandling med Methylthioninium chloride Proveblue eftersom hypotension och hjärtarytmi är möjliga biverkningar (se avsnitt 4.8).

Uteblivet svar på metyltioninklorid tyder på cytokrom b5-reduktasbrist, glukos-6-fosfatdehydrogenatbrist eller sulfhemoglobinemi. Alternativa behandlingar ska övervägas.

Metyltioninklorid kan orsaka allvarligt eller dödligt serotonergt syndrom när det används i kombination med serotonerga läkemedel. Undvik samtidig användning av metyltioninklorid med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och monoaminoxidashämmare (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med metyltioninklorid i kombination med serotonerga läkemedel bör övervakas för uppkomst av serotonin syndrom. Om det uppstår symtom på serotonin syndrom, avbryt användningen av metyltioninklorid och sätt in stödbehandling.

Patienter med hyperglykemi eller diabetes mellitus

Om metyltioninklorid späds i glukos 50 mg/ml (5 procent) injektionsvätska, lösning måste det användas med försiktighet till patienter med hyperglykemi eller diabetes mellitus eftersom dessa tillstånd kan förvärras av glukoslösningen.

Pediatrik population

Yttersta försiktighet ska iaktas vid administrering till nyfödda och spädbarn yngre än 3 månader, på grund av att det behövs lägre koncentrationer av NADPH-methemoglobinreduktas för att reducera methemoglobin till hemoglobin, vilket gör dessa spädbarn mer mottagliga för methemoglobinemi framkallad av höga doser av metyltioninklorid.

Ljuskänslighet

Metyltioninklorid kan orsaka ljuskänslighetsreaktioner i huden vid exponering för starka ljuskällor, som vid ljusterapi, eller som finns i operationssalar eller lokala belysningsenheter, såsom pulsoximetrar.

Rekommendera patienterna att vidta skyddsåtgärder mot ljusexponering, eftersom ljuskänslighet kan uppkomma efter administrering av metytlioninklorid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metyltioninklorid bör undvikas hos patienter som får läkemedel som ökar serotonerg transmission eftersom det potentiellt kan uppstå allvarliga CNS-reaktioner, däribland potentiellt dödligt serotoninsyndrom. Dessa inkluderar SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare), bupropion, buspiron, klomipramin, mirtazapin och venlafaxin. Om intravenös användning av metytlioninklorid inte kan undvikas hos patienter som behandlas med serotonerga läkemedel, ska lägsta möjliga dos väljas och patienten observeras noggrant med avseende på centrala nervsystemet (CNS)-effekter i upp till 4 timmar efter administrering (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Metyltioninklorid är en in vitro-hämmare av CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4/5. De kliniska konsekvenserna av ökade plasmakoncentrationer av samadministrerade läkemedel som är känsliga för substrat för CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A kan inte uteslutas.

Metyltioninklorid är en in vitro-inducerare för CYP1A2. De kliniska konsekvenserna är inte kända.

Administrering av Methylthioninium chloride Proveblue kan eventuellt leda till tillfälligt ökad eller minskad clearance av läkemedel som primärt metaboliseras av dessa enzymer. De kliniska konsekvenserna anses emellertid vara minimala eftersom Methylthioninium chloride Proveblue ofta endast används en enstaka gång i en akutsituation.

Metyltioninklorid är en potent hämmare av transportörerna OCT2, MATE1 och MATE2-K. De kliniska konsekvenserna av denna hämning är inte kända. Administrering av Methylthioninium chloride Proveblue kan potentiellt orsaka en ökad exponering för läkemedel, vars clearance primärt sker genom njurtransport via OCT2/MATE-signaleringsvägen, däribland cimetidin, metformin och aciklovir.

Metyltioninklorid är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp). De kliniska konsekvenserna anses sannolikt vara minimala då det normalt används en tillfällig och enstaka dos i en akutsituation.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga data från användningen av metytlioninklorid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Methylthioninium chloride Proveblue ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, till exempel vid livshotande methemoglobinemi.

Amning

Det är okänt om metytlioninklorid utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen av metytlioninklorid i mjölk har inte studerats hos djur. En risk för det diande barnet kan inte uteslutas. Baserat på kinetikdata ska amning avbrytas i upp till 8 dagar efter behandling med Methylthioninium chloride Proveblue.

Fertilitet

Metyltioninklorid har visats minska motiliteten hos mänskliga spermier *in vitro* på ett dosberoende sätt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Methylthioninium chloride har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Framförandet av fordon kan påverkas på grund av förvirringstillstånd, yrsel och eventuella synstörningar.

Risken är dock begränsad, eftersom läkemedlet endast är avsett för akut administrering i nödsituationer på sjukhus.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna som observerats under kliniska prövningar är yrsel, parestesi, dysgeusi, illamående, missfärgning av huden, kromaturi, svettningar, smärta vid injektionsstället och smärta i extremitet.

Intravenös injektion av metytlioninklorid har ibland orsakat hypotension och hjärtarytmier, och sådana besvär kan i sällsynta fall vara dödliga.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som anges i nedanstående tabell förekommer hos vuxna, barn och ungdomar (i åldern 0 till 17 år) efter intravenös administrering. Biverkningarna har ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvensen, när så anges, baseras på en mycket liten provstorlek.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Methemoglobinemi	ingen känd frekvens
	Hyperbilirubinemi	ingen känd frekvens
	Hemolytisk anemi	ingen känd frekvens
Immunsystemet	Anafylaktiska reaktioner	ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Förvirringstillstånd	ingen känd frekvens
	Agitation	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Mycket vanliga
	Huvudvärk	Vanliga
	Ångest	Vanliga
	Tremor	ingen känd frekvens
	Feber	ingen känd frekvens
	Afasi	ingen känd frekvens
	Parestesi	Mycket vanliga
Dysgeusi	Mycket vanliga	

	Serotoninsyndrom vid samtidig användning av serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)	ingen känd frekvens
Ögon	Mydriasis	ingen känd frekvens
Hjärtat	Hjärtarytmi	ingen känd frekvens
	Takykardi	ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypertension	ingen känd frekvens
	Hypotension	ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	ingen känd frekvens
	Takypné	ingen känd frekvens
	Hypoxi	ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga
	Kräkningar	Vanliga
	Buksmärta	Vanliga
	Missfärgning (blågrön) av avföringen	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Missfärgning (blå) av huden	Mycket vanliga
	Svettningar	Mycket vanliga
	Urtikaria	ingen känd frekvens
	Ljustoxicitet/Ljuskänslighet	ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Kromaturi (blågrön)	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärta	Vanliga
	Lokal vävnadsnekros på injektionsstället	ingen känd frekvens
	Smärta vid injektionsstället	Vanliga
Undersökningar	Minskad hemoglobinnivå	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremitet	Mycket vanliga

¹ Endast rapporterat hos spädbarn

Pediatrisk population

Biverkningarna är desamma som hos vuxna (förutom hyperbilirubinemi som endast rapporterats hos spädbarn).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Individer utan methemoglobinemi

Administrering av stora intravenösa doser (≥ 7 mg/kg) av Methylthioninium chloride Proveblue till individer utan methemoglobinemi inducerar illamående och kräkningar, tryck över bröstet, bröstsmärta, takykardi, oro, kraftig svettning, tremor, mydriasis, blågrön färg på urinen, blåfärgning av hud och slemhinnor, buksmärta, yrsel, parestesi, huvudvärk förvirring, hypertension, lindrig methemoglobinemi (upp till 7 procent) och EKG-förändringar (flack eller inverterad T-våg). Dessa symtom försvinner vanligtvis inom 2–12 timmar efter injektion.

Individer med methemoglobinemi

Kumulativa doser av metyltioninklorid kan leda till dyspné och takypné, troligen relaterat till reducerad syretillgång orsakad av methemoglobinemi, bröstsmärta, tremor, cyanos och hemolytisk anemi.

Hemolytisk anemi har också rapporterats vid kraftig överdosering (20–30 mg/kg) hos spädbarn och vuxna med methemoglobinemi orsakad av anilin eller klorater. Hemodialys kan användas hos patienter med svår hemolys.

Pediatrik population

Hyperbilirubinemi har observerats hos spädbarn efter administrering av 20 mg/kg metyltioninklorid.

Dödsfall inträffade hos två spädbarn efter administrering av 20 mg/kg metyltioninklorid. Båda spädbarnen hade komplicerade medicinska förhållanden och metyltioninklorid var endast delvis orsaken.

Patienten ska hållas under observation, methemoglobinnivån ska kontrolleras och lämpliga stödåtgärder vidtas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Varia, medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB17

Metylthioninklorid i låg koncentration påskyndar omvandlingen av methemoglobin till hemoglobin *in vivo*.

Methylthioninium chloride Proveblue har observerats färga vävnader selektivt. Dess användning vid bisköldkörtelkirurgi (inte indicerat) har inducerat CNS-biverkningar vid samtidig administrering av serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Effekten av metyltioninklorid vid behandling av methemoglobinemi i den pediatrika populationen visades i två retrospektiva studier och en öppen randomiserad klinisk prövning. Fallrapporter om effekt finns också i litteraturen.

Se avsnitt 4.4 för viktig säkerhetsinformation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering tas Methylthioninium chloride Proveblue snabbt upp av vävnaderna. Det absorberas också väl vid peroral administrering. Den största delen av dosen utsöndras i urinen, vanligtvis i form av leukometyltioninklorid.

Den uppskattade terminala halveringstiden för metyltioninklorid efter intravenös administrering är 26,7 timmar.

Methylthioninium chloride Proveblue är inte en *in vitro*-inducerare för CYP2B6 och CYP3A4.

Methylthioninium chloride Proveblue är en *in vitro*-hämmare för P-gp.

Methylthioninium chloride Proveblue är inte ett *in vitro*-substrat för BCRP eller OCT2 och är inte en *in vitro*-hämmare för BCRP, OAT1 eller OAT3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Toxicitet vid upprepad dosering under en månad hos hund visade inga makroskopiska toxiska effekter.

De biverkningar som observerades vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var måttligt regenerativ anemi förknippad med ökade genomsnittliga trombocyttal och fibrinogennivåer, en minimal ökning av genomsnittliga totala bilirubinvärden i blod och ökad förekomst av måttliga bilirubinnivåer i urin.

Gentoxicitet

Metyltioninklorid var mutagen i genmutationstester på bakterier och muslymfomceller, men inte i mikrokärntest på mus *in vivo*, vid intravenös administrering av 62 mg/kg.

Karcinogenicitet

Metyltioninklorid har visat vissa tecken på karcinogenicitet hos hanmöss och hanråttor. Ett osäkert tecken på karcinogenicitet observerades hos honmöss. Inga tecken på karcinogenicitet observerades hos honråttor.

Reproduktionstoxikologi

Metyltioninklorid har visats minska motiliteten hos mänskliga spermier *in vitro* på ett dosberoende sätt. Det har även visats hämma tillväxten av odlade tvåcelliga musembryon och produktionen av progesteron i odlade humana lutealceller.

Hos råtta och kanin har teratogena effekter med fetal och maternell toxicitet rapporterats. Hos råtta har ökad resorptions hastighet observerats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6 . Det får i synnerhet inte blandas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning, eftersom det har visats att klorid minskar lösligheten hos metylthioninklorid.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter öppning eller spädning: Ur mikrobiologisk synvinkel måste produkten användas omedelbart såvida inte öppningsmetoden/spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara ampullen i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för utspädd produkt, finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ I-glas.

Varje kartong innehåller en bricka med 5 ampuller om 10 ml.

Varje kartong innehåller en bricka med 5 eller 20 ampuller om 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Methylthioninium chloride Proveblue kan spädas i 50 ml glukos 50 mg/ml (5 procent) injektionsvätska, lösning för att undvika lokal smärta, i synnerhet i den pediatriiska populationen. Före administrering rekommenderas att de parenterala lösningarna inspekteras för att kontrollera att de är fria från partiklar. Använd inte Methylthioninium chloride Proveblue om lösningen är missfärgad, oklar, grumlig eller innehåller utfällning eller partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet : 06 maj 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 08 februari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel. .

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injektionsvätska, lösning
metyltioninklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml lösning innehåller 5 mg metyltioninklorid.
Varje 10 ml ampull innehåller 50 mg metyltioninklorid.
Varje 2 ml ampull innehåller 10 mg metyltioninklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
5 ampuller om 10 ml

50 mg/10 ml

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast intravenös användning
För långsam intravenös injektion

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

Läkemedlet måste användas omedelbart efter öppnande eller spädning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara ampullen i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Endast för engångsbruk.

Eventuell kvarvarande lösning i de öppnade ampullerna måste kasseras.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

AMPULL

1. LÄKEMEDELET NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injektionsvätska

metyltioninklorid

Endast intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

50 mg/10 ml

10 mg/2 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injektionsvätska, lösning Metyltioninklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Methylthioninium chloride Proveblue är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Methylthioninium chloride Proveblue
3. Hur du ges Methylthioninium chloride Proveblue
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Methylthioninium chloride Proveblue ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Methylthioninium chloride Proveblue är och vad det används för

Metyltioninklorid (även kallat metylenblått) tillhör en grupp läkemedel som kallas motgifter.

Methylthioninium chloride Proveblue kommer att ges till dig eller ditt barn (0–17 år) för att behandla problem med blodet till följd av exponering för vissa läkemedel eller kemikalier som kan orsaka en sjukdom som kallas methemoglobinemi.

Vid methemoglobinemi innehåller blodet för mycket methemoglobin (en onormal form av hemoglobin som inte kan transportera syre effektivt i kroppen). Detta läkemedel hjälper hemoglobinet att återgå till det normala och återställer transporten av syre i blodet.

2. Vad du behöver veta innan du ges Methylthioninium chloride Proveblue

Du får inte ges Methylthioninium chloride Proveblue

- om du är allergisk mot metyltioninklorid eller mot några andra tiazinfärgämnen
- om din kropp inte producerar tillräckligt av enzymet G6PD (glukos-6-fosfatdehydrogenas)
- om din kropp inte producerar tillräckligt av enzymet NADPH (nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat)-reduktas
- om din blodsjukdom orsakas av nitrit under behandling av cyanidförgiftning
- om din blodsjukdom orsakas av kloratförgiftning.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Methylthioninium chloride Proveblue

- om du har måttlig eller svår njursjukdom; lägre doser (<1 mg/kg) kan behövas
- om din blodsjukdom har orsakats av en kemikalie som kallas anilin, som finns i färgämnen; lägre doser kan behövas och den totala sammanräknade dosen ska inte överstiga 4 mg/kg (se avsnitt 3 i denna bipacksedel)
- om din blodsjukdom har orsakats av ett läkemedel som kallas dapson (används för behandling av lepra och andra hudåkommor); lägre doser kan behövas och den totala sammanräknade dosen ska inte överstiga 4 mg/kg (se avsnitt 3)
- om du har hyperglykemi eller diabetes mellitus, eftersom dessa tillstånd kan försämrats av den glukoslösning som används för spädning av läkemedlet

- din urin och avföring kan färgas blågrön, och huden kan eventuellt bli blåfärgad när du behandlas med Methylthionium chloride Proveblue. Denna missfärgning är väntad och försvinner när behandlingen har avslutats.

Om något av ovanstående gäller dig, rådfråga din läkare.

Ljuskänslighet

Metyltioninklorid kan orsaka en ljuskänslighetsreaktion i huden (solbränneliknande reaktion) vid exponering för starka ljuskällor, som vid ljusterapi, lampor i operationssalar och pulsoximetrar. Skyddsåtgärder mot ljusexponering bör vidtas.

Övervakningstester

Du kommer att genomgå övervakningstester under och efter behandlingen med Methylthionium chloride Proveblue.

Barn

Särskild försiktighet måste iakttas med Methylthionium chloride Proveblue

- hos nyfödda och spädbarn som är 3 månader eller yngre; lägre doser rekommenderas (se avsnitt 3 i denna bipacksedel).

Andra läkemedel och Methylthionium chloride Proveblue

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du ska inte ges Methylthionium chloride samtidigt som du tar vissa läkemedel för behandling av depression eller ångest som påverkar ett kemiskt ämne i hjärnan som kallas serotonin. När det används i kombination med dessa läkemedel kan metytlioninklorid orsaka serotonin syndrom, vilket kan vara potentiellt livshotande. Sådana läkemedel omfattar:

- selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) så som citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin och zimelidin
- bupropion
- buspiron
- klomipramin
- mirtazapin
- venlafaxin
- monoaminoxidashämmare

Om intravenös användning av Methylthionium chloride inte kan undvikas, ska du ges lägsta möjliga dos och observeras noggrant i upp till 4 timmar efter att du fått läkemedlet.

Om du är osäker på om detta läkemedel bör ges till dig, rådfråga din läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du ges detta läkemedel.

Användning av Methylthionium chloride Proveblue under graviditet rekommenderas inte om det inte är absolut nödvändigt, till exempel i en livshotande situation.

På grund av brist på information om huruvida metytlioninklorid går över i bröstmjölken, bör amning avbrytas i upp till 8 dagar efter behandling med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner då metytlioninklorid har måttlig effekt på förmågan att köra bil och använda maskiner.

3. Hur du ges Methylthioninium chloride Proveblue

Din läkare kommer att injicera detta läkemedel långsamt i en ven (intravenöst) under 5 minuter.

Vuxna, barn över 3 månader och äldre

Vanlig dos är 1 till 2 mg per kg kroppsvikt, dvs. 0,2 till 0,4 ml per kg kroppsvikt, och ges under 5 minuter. En andra dos kan vid behov ges efter en timme.

Den högsta rekommenderade sammanräknade dosen för behandling är 7 mg/kg.

Om din blodsjukdom har orsakats av anilin eller dapson, ska den totala sammanräknade dosen inte överstiga 4 mg/kg (se avsnitt 2).

Behandlingen ska vanligtvis inte överstiga ett dygn.

Spädbarn 3 månader eller yngre

Rekommenderad dos är 0,3 till 0,5 mg/kg per kg kroppsvikt, dvs. 0,06 till 0,1 ml/kg per kg kroppsvikt, och ges under 5 minuter.

Upprepad dos (0,3 till 0,5 mg/kg kroppsvikt, dvs. 0,06–0,1 ml/kg) kan ges efter en timme vid ihållande eller återkommande symtom. Behandlingen ska vanligtvis inte överstiga ett dygn.

Detta läkemedel kan spädas i 50 ml glukos 50 mg/ml (5 procent) injektionsvätska för att undvika lokal smärta, i synnerhet hos barn.

Om du har fått för stor mängd av Methylthioninium chloride Proveblue

Eftersom detta läkemedel ges till dig medan du är på sjukhus, är det osannolikt att du får för mycket eller för lite, men tala om för din läkare om du märker någon av följande biverkningar:

- illamående
- magsmärta
- bröstsmärta
- yrsel
- huvudvärk
- svettning
- förvirring
- en ökning av methemoglobin (en onormal form av hemoglobin i blodet)
- högt blodtryck
- andfåddhet
- onormalt snabba hjärtslag
- skakningar (tremor)
- missfärgning av huden. Din hud kan bli blå
- minskat antal röda blodkroppar, vilket kan göra din hud blek och göra dig andfådd och svag
- gulsot (gulfärgning av hud och ögon); detta har endast rapporterats hos spädbarn.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Dessa biverkningar är desamma hos vuxna och barn, förutom gulsot som endast har rapporterats hos spädbarn.

- **Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
 - smärta i extremitet
 - yrsel
 - svettningar
 - missfärgning av huden; din hud kan bli blå
 - blå eller grön urin
 - domningar och stickningar
 - onormal smak i munnen
 - illamående

- **Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
 - buksmärta
 - bröstsmärta
 - huvudvärk
 - ångest
 - smärta vid injektionsstället
 - kräkningar

- **Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare):
 - serotonin syndrom när Methylthioninium chloride Proveblue har tagits med vissa läkemedel för behandling av depression eller ångest, se avsnitt 2
 - minskade nivåer av hemoglobin (protein i röda blodkroppar som transporterar syre i blodet) kan rapporteras från blodprover
 - minskat antal röda blodkroppar, vilket kan göra din hud blek och göra dig andfådd och svag
 - lokal vävnadsskada på injektionsstället
 - gulsot (guldfärgning av hud och ögon) – detta har endast rapporterats hos spädbarn
 - talsvårigheter
 - högt eller lågt blodtryck
 - agitation
 - syrebrist
 - oregelbundna hjärtslag, inklusive onormalt långsamma eller snabba hjärtslag
 - allvarliga allergiska reaktioner (så kallad anafylaktisk reaktion som kan få din hals eller ditt ansikte att svullna, ge svårigheter att andas eller svåra utslag)
 - en ökning av methemoglobin (en onormal form av hemoglobin i blodet)
 - andfåddhet
 - förvirring
 - skakningar
 - nässelfeber
 - feber
 - snabb andning
 - förstörade pupiller
 - missfärgad avföring; den kan bli grön eller blå
 - ökad känslighet mot ljus i din hud (ljuskänslighet)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Methylthioninium chloride Proveblue ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Du ska ges detta läkemedel före utgångsdatum som anges på kartongen, blister- och ampulletiketterna efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Läkaren eller sjuksköterskan kontrollerar att utgångsdatumet på etiketten inte har passerats innan du får injektionen.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvara ampullen i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet måste användas omedelbart efter öppnande eller spädning.

Använd inte Methylthioninium chloride Proveblue om lösningen är missfärgad, oklar, grumlig eller innehåller utfällning eller partiklar.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är metyltioninklorid.

En ml lösning innehåller 5 mg metyltioninklorid.

Varje 10 ml ampull innehåller 50 mg metyltioninklorid.

Varje 2 ml ampull innehåller 10 mg metyltioninklorid.

Övrigt innehållsämne är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Methylthioninium chloride Proveblue är en klar, mörkblå injektionsvätska, lösning (injektionsvätska) och levereras i klara glasampuller.

Varje kartong innehåller en bricka med 5 ampuller om 10 ml.

Varje kartong innehåller en bricka med 5 ampuller om 2 ml.

Varje kartong innehåller en bricka med 20 ampuller om 2 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

Tillverkare

Pierrel S.p.A.

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

Cenexi

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Česká republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o

Tel: +420 737 657 454

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

Fresenius Kabi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 225 65 65

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

Luxembourg/Luxemburg

Lamepro B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

Magyarország

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

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

United Kingdom

Martindale Pharmaceuticals Ltd

Tel: + 44 (0)1277 266600

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Förberedelse för intravenös administrering

Används omedelbart efter öppnandet. Injiceras mycket långsamt under 5 minuter.

Methylthioninium chloride Proveblue är hypotont och kan spädas i 50 ml glukos 50 mg/ml (5 procent) injektionsvätska, lösning för att undvika lokal smärta, särskilt i den pediatrika populationen. Den får inte blandas med natriumklorid 9 mg/ml (0.9%) injektionsvätska, lösning, eftersom det har visats att klorid minskar lösligheten hos metyltioninklorid.

Ytterligare information om hur Methylthioninium chloride Proveblue kan ges finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

BILAGA IV
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR
GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för metyltioninklorid är CHMP:s slutsatser följande:

Innehavaren av godkännandet för försäljning har rapporterat åtta fall av serotonin syndrom, inklusive fall beskrivna i litteraturen. Det är vedertaget att metyltioninklorid är förknippat med allvarlig toxicitet i centrala nervsystemet och har visats fungera som en monoaminoxidashämmare som kan ge upphov till serotonin toxicitet. Den tillgängliga evidensen stöder möjligheten till ett orsakssamband samt inkluderande av biverkningen i produktinformationen. En specifik varning för denna biverkning ansågs vara relevant för förskrivaren.

Två publicerade fall av ljuskänslighet har rapporterats av innehavaren av godkännandet för försäljning under detta rapporteringsintervall. Dessutom har, enligt en kumulativ granskning som utförts av innehavaren av godkännandet för försäljning, tio fall av ljuskänslighet förknippade med off label-användning av metyltioninklorid identifierats och dessa inkluderar flagning av epitel som inducerats av fotosensibilisering hos ett flertal spädbarn som fått ljusterapi. Detta har tillskrivits interaktionen mellan metylenblått och ljus, vilket leder till nedbrytning av lysosomala membran. Med tanke på det nära tidssambandet och den rimliga mekanismen, ansågs orsakssambandet mellan metyltioninklorid och ljuskänslighet vara möjligt. En specifik varning för samtidig ljusterapi eller användning av läkemedlet under vissa ljusförhållanden ansågs vara relevant för förskrivaren.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för metyltioninklorid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller metyltioninklorid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.