

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метилтионинов хлорид Proveblue 5 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от разтвора съдържа 5 mg метилтионинов хлорид (methylthioninium chloride).

Всяка ампула от 10 ml съдържа 50 mg метилтионинов хлорид.

Всяка ампула от 2 ml съдържа 10 mg метилтионинов хлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър тъмносин разтвор с рН между 3,0 и 4,5

Осмоалатетът е обикновено между 10 и 15 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Спешно симптоматично лечение на метхемоглобинемия, предизвикана от лекарствени или химични продукти. Метилтионинов хлорид Proveblue е показан при възрастни, деца и юноши (на възраст 0 до 17 години).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Метилтионинов хлорид Proveblue трябва да се прилага от медицински специалист.

Дозировка

Възрастни

Обичайната доза е 1 до 2 mg на килограм телесно тегло, т.е. 0,2-0,4 ml на килограм телесно тегло, приложена в продължение на 5 минути.

Повторна доза (1 до 2 mg/kg телесно тегло, т.е. 0,2-0,4 ml/kg телесно тегло) може да се приложи един час след първата в случай на персистиращи или повтарящи се симптоми или ако нивата на метхемоглобина остават значително по-високи от нормалните клинични граници.

Обикновено лечението не трябва да продължава повече от един ден.

Максималната препоръчителна кумулативна доза за курса на лечение е 7 mg/kg и не трябва да се превишава, тъй като прилагането на метилтионинов хлорид над максималната доза може да предизвика метхемоглобинемия при чувствителни пациенти.

В случай на метхемоглобинемия, предизвикана от анилин или дапсон, максималната препоръчителна кумулативна доза за курса на лечение е 4 mg/kg (вж. точка 4.4).

Наличните данни в подкрепа на препоръката за непрекъснато инфузионно прилагане са силно ограничени.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

При кърмачета на възраст над 3 месеца, деца и юноши, както и при възрастни, препоръчителната доза при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) е 1-2 mg/kg на телесно тегло. Ако е приложена доза от 1 mg/kg, може да се приложи повторна доза от 1 mg/kg един час след първата доза в случай на персистиращи или повтарящи се симптоми или ако нивата на метхемоглобина остават значително по-високи от нормалния клиничен диапазон. Максималната препоръчителна кумулативна доза за курс на лечение е 2 mg/kg (вж. точка 5.2).

При кърмачета на възраст над 3 месеца, деца и юноши, както и при възрастни, препоръчителната доза при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) е единична доза от 1 mg/kg на телесно тегло. Максималната препоръчителна кумулативна доза за курс на лечение е 1 mg/kg.

Метилтионинов хлорид трябва да се използва с повишено внимание при кърмачета на възраст 3 месеца или по-малки и новородени с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR 15-59 ml/min/ 1,73 m²), тъй като няма налични данни, а метилтионинов хлорид се елиминира предимно по бъбречен път. Може да се обмислят по-ниски максимални кумулативни дози (<0,5 mg/kg телесно тегло).

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

Безопасността и ефикасността на метилтиониновия хлорид при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест със или без диализа все още не са установени. Липсват данни.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на метилтионинов хлорид при пациенти с чернодробно увреждане все още не са установени.
Липсват данни.

Педиатрична популация

Кърмачета над 3 месеца, деца и юноши:
Същата дозировка като при възрастни.

Кърмачета на 3 месеца или по-малки и новородени:
Препоръчителната доза е 0,3-0,5 mg/kg телесно тегло, т.е. 0,06 до 0,1 ml/kg телесно тегло, приложена в продължение на 5 минути.
Повторна доза (0,3 до 0,5 mg/kg телесно тегло, т.е. 0,06-0,1 ml/kg телесно тегло) може да се приложи един час след първата в случай на персистиращи или повтарящи се симптоми или ако нивата на метхемоглобина остават значително по-високи от нормалните клинични граници (вж. точка 4.4 за важна информация относно безопасността).

Обикновено лечението не трябва да продължава повече от един ден.

Начин на приложение

За интравенозно приложение.
Метилтионинов хлорид Proveblue е хипотоничен разтвор и може да се разрежда с 50 ml инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), за да се избегне локална болка, особено при педиатричната популация.

Трябва да се инжектира много бавно в продължение на 5 минути.
Не трябва да се прилага подкожно или чрез интратекална инжекция.

За указания относно съхранението и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или други бои, съдържащи тиазин.
- Пациенти с глюкозо-6-фосфат (G6PD) дехидрогеназна недостатъчност поради риск от хемолитична анемия
- Пациенти с метхемоглобинемия, предизвикана от нитрит по време на лечението на цианидно отравяне
- Пациенти с метхемоглобинемия, дължаща се на хлоратно отравяне
- Дефицит на НАДФ (никотинамид аденин динуклеотид фосфат) редуктаза.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Метилтионинов хлорид Proveblue трябва да се инжектира много бавно в продължение на 5 минути, за да се избегне висока локална концентрация, която води до произвеждане на допълнителен метхемоглобин.

Това придава синьо-зелен цвят на урината и изпражненията и син цвят на кожата, което може да възпрепятства диагностицирането на цианоза.

При пациенти с метхемоглобинемия, предизвикана от анилин, може да се наложи повторна доза метилтионинов хлорид. Курсът на лечение с метилтионинов хлорид трябва да се осъществява с повишено внимание, тъй като е възможно да се засили образуването на телца на Heinz и хемолитична анемия. Трябва да се съобразят по-ниски дози и общата кумулативна доза не трябва да надвишава 4 mg/kg.

Метилтионинов хлорид Proveblue може да обостри дапсон-индуцирана хемолитична анемия поради образуването на хидроксиламин – реактивен метаболит на дапсон, който окислява хемоглобина. Препоръчително е да не се превишава кумулативната доза от 4 mg/kg по време на лечението при пациенти с дапсон-индуцирана хемолитична анемия.

При съмнения за метхемоглобинемия е препоръчително да се провери насищането на кислород по възможност чрез кооксиметрия, тъй като пулсовата оксиметрия може да даде грешно показание за насищането по време на прилагане на метилтионинов хлорид.

Анестезиолозите трябва да следят за метхемоглобинемия при пациенти, подложени на лечение с дапсон, и за повлияване на BIS (биспектрален индекс) при прилагане на Метилтионинов хлорид Proveblue.

По време на лечението и след него трябва да се проследяват електрокардиограмата (ЕКГ) и кръвното налягане, тъй като пониженото кръвно налягане и сърдечната аритмия са възможни нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.8).

Липсата на повлияване от метилтионинов хлорид предполага дефицит на цитохром b5 редуктаза, глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност или сулfoxемоглобинемия. В такива случаи трябва да се обмислят алтернативни възможности за лечение.

Метилтиониновият хлорид може да предизвика сериозен или летален серотонинов синдром, когато се използва в комбинация със серотонинергични лекарства. Трябва да се избягва едновременната употреба на метилтионинов хлорид със селективни инхибитори на обратното

захващане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното захващане на серотонина и норепинефрина (SNRIs), инхибитори на моноаминооксидазата и опиоиди (вж. точка 4.5).

Пациентите, лекувани с метилтионинов хлорид в комбинация със серотонинергични лекарства, трябва да се наблюдават за поява на серотонинов синдром. При възникване на симптоми на серотонинов синдром приложението на метилтионинов хлорид трябва да се преустанови и да се започне поддържащо лечение.

Пациенти с хипергликемия или захарен диабет

Ако се разрежда с 50 mg/ml (5%) глюкозен разтвор за инжекции, метилтиониновият хлорид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с хипергликемия или захарен диабет, тъй като тези състояния могат да се обострят от глюкозния разтвор.

Педиатрична популация

При приложение при новородени и кърмачета на възраст под 3 месеца се изисква изключително внимание поради по-ниските концентрации на НАДФ-метхемоглобин редуктазата, необходими за редукция на метхемоглобина до хемоглобин, поради което тези деца са по-уязвими на метхемоглобинемия, предизвикана от високи дози метилтионинов хлорид.

Фоточувствителност

Метилтиониновият хлорид може да предизвика кожна реакция на фоточувствителност при излагане на силни източници на светлина, като фототерапия, осветителни тела в операционните зали, или при локално осветяване от устройства като пулсови оксиметри.

Пациентите трябва да се съветват да предприемат защитни мерки срещу излагането на светлина, защото след приложението на метилтионинов хлорид може да възникне фоточувствителност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метилтионинов хлорид трябва да се избягва при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които повишават серотонинергичната трансмисия поради потенциала за сериозни реакции от страна на ЦНС, включително потенциално летален серотонинов синдром. Те включват SSRI (селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина), бупропион, буспирон, кломипрамин, миртазапин и венлафаксин. Опиоидите, като например трамадол, фентанил, петидин и декстрометорфан, могат също да повишат риска от развитие на серотонинов синдром, когато се използват в комбинация с метилтионинов хлорид. Ако интравенозното приложение на метилтионинов хлорид не може да се избегне при пациенти, лекувани със серотонергични лекарства, трябва да се избере най-ниската възможна доза и пациентите да се наблюдават внимателно за ефекти на централната нервна система (ЦНС) до 4 часа след приложението (вж. точка 4.4 и 4.8).

Метилтионинов хлорид е силен обратим инхибитор на моноаминооксидазата (вж. точка 4.4).

Метилтиониновият хлорид е *in vitro* индуктор на CYP1A2. Това взаимодействие не се счита за клинично значимо, тъй като лечението с метилтионинов хлорид обикновено не надхвърля един ден.

В проучване за лекарствени взаимодействия единична интравенозна доза от 2 mg/kg Метилтионинов хлорид Proveblue не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на мидазолам (CYP3A4), кофеин (CYP1A2), омепразол (CYP2C19), варфарин (CYP2C9) и декстрометорфан (CYP2D6).

Метилтиониновият хлорид е мощен инхибитор на транспортерите OCT2, MATE1 и MATE2-K. Клиничните последиствия от инхибирането не са известни. Прилагането на метилтионинов хлорид Proveblue може евентуално преходно да увеличи експозицията на лекарства, които се елиминират предимно чрез бъбречния транспорт, включващ пътя на OCT2/MATE, включително циметидин, метформин и ацикловир.

Метилтиониновият хлорид е субстрат от Р-гликопротеин (Р-рр). Счита се, че клиничните последици вероятно са минимални, поради употребата на преходна и еднократна доза, обикновено при спешен случай.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на метилтионинов хлорид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Метилтионинов хлорид Proveblue не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост, например при животозастрашаваща метхемоглобинемия.

Кърмене

Не е известно дали метилтионинов хлорид се екскретира в човешкото майчино мляко. Екскрецията на метилтионинов хлорид в млякото не е проучвана при животни. Риск за кърмачета не може да бъде изключен. На базата на данни от кинетиката, кърменето трябва да се прекъсне за поне 8 дни след лечението с Метилтионинов хлорид Proveblue.

Фертилитет

In vitro е доказано, че метилтионинов хлорид намалява подвижността на човешката сперма по дозозависим начин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метилтионинов хлорид повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Шофирането може да се повлияе в резултат на объркано състояние, замаяност и възможни нарушения на очите.

Все пак рискът е ограничен, тъй като лекарственият продукт е предназначен за бързо прилагане само при извънредни ситуации в болница.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитвания, са замаяност, парестезия, дисгеузия, гадене, промяна в цвета на кожата, хроматурия, изпотвяване, болка на мястото на инжектиране и болка в крайниците.

Интравенозната инжекция на метилтионинов хлорид обикновено причинява ниско кръвно налягане и сърдечни аритмии, като в редки случаи тези нарушения могат да бъдат фатални.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, настъпват при възрастни, деца и юноши (на възраст 0 до 17 години) след интравенозно приложение. Честотата не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Когато е посочено, честотата се основава на много малък размер на пробата.

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Метхемоглобинемия	с неизвестна честота
	Хипербилирубинемия ¹	с неизвестна честота

	Хемолитична анемия	с неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции	с неизвестна честота
Психични нарушения	Състояние на обърканост	с неизвестна честота
	Възбуда	с неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Замаяност	Много чести
	Главоболие	Чести
	Тревожност	Чести
	Тремор	с неизвестна честота
	Висока температура	с неизвестна честота
	Афазия	с неизвестна честота
	Парестезия	Много чести
	Дисгеузия	Много чести
	Серотонинов синдром при едновременна употреба със серотонинергични лекарства (вж. точка 4.4 и 4.5)	с неизвестна честота
Нарушения на очите	Мидриаза	с неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Сърдечна аритмия	с неизвестна честота
	Тахикардия	с неизвестна честота
Съдови нарушения	Високо кръвно налягане	с неизвестна честота
	Ниско кръвно налягане	с неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	с неизвестна честота
	Тахипнея	с неизвестна честота
	Хипоксия	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Много чести
	Повръщане	Чести
	Коремна болка	Чести
	Оцветяване на изпражненията (синьо-зелено)	с неизвестна честота

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Оцветяване на кожата (синьо)	Много чести
	Изпотяване	Много чести
	Уртикария	с неизвестна честота
	Фототоксичност/фоточувствителност	с неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хроматурия (синьо-зелено)	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка	Чести
	Локална тъканна некроза на мястото на инжектиране	с неизвестна честота
	Болка на мястото на инжектиране	Чести
Изследвания	Понижаване на хемоглобина	с неизвестна честота
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците	Много чести

¹ Съобщено само при кърмачета

Педиатрична популация

Нежеланите лекарствени реакции са същите като при възрастни (с изключение на хипербилирубинемия, за която се съобщава само при кърмачета).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Лица без метхемоглобинемия

Прилагането на голяма интравенозна доза (≥ 7 mg/kg) метилтионинов хлорид Proveblue на лица без метхемоглобинемия предизвиква гадене и повръщане, стягане в гърдите, гръдна болка, тахикардия, схващане, обилно изпотяване, тремор, мидриаза, синьо-зелено оцветяване на урината, синьо оцветяване на кожата и мукозните мембрани, коремна болка, замаяност, парестезия, главоболие, обърканост, високо кръвно налягане, лека метхемоглобинемия (до 7%) и промени в електрокардиограмата (изглаждане на Т вълната или инверсия). Тези прояви отзвучават обикновено между 2 -12 часа след инжектирането.

Лица с метхемоглобинемия

Кумулативни дози от метилтионинов хлорид могат да доведат до диспнея и тахипнея, вероятно свързани с намаленото наличие на кислород, дължащо се на метхемоглобинемията, гръдна болка, тремор, цианоза и хемолитична анемия.

За хемолитична анемия се съобщава също в случаите на тежко предозиране (20-30 mg/kg) при кърмачета и възрастни с метхемоглобинемия, причинена от анилин или хлорати. При пациенти с тежка хемолитична анемия може да се приложи хемодиализа.

Педиатрична популация

При кърмачета е наблюдавана хипербилирубинемия след прилагане на 20 mg/kg метилтионинов хлорид.

Две кърмачета са починали след прилагане на 20 mg/kg метилтионинов хлорид. И в двата случая медицинското състояние на кърмачетата е било усложнено и причината е само частично в метилтиониновия хлорид.

Пациентът трябва да бъде под наблюдение, нивата на метхемоглобин да се проследяват и ако е необходимо, да се вземат подходящи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Разни, антидоти, АТС код: V03AB17

In vivo при ниски концентрации метилтионинов хлорид ускорява превръщането на метхемоглобин в хемоглобин.

Наблюдавано е, че Метилтионинов хлорид Proveblue оцветява тъканите изборително. Употребата му в паратироидната хирургия (не е показана) е предизвикала нежелани реакции на ЦНС при едновременно приложение със серотонинергични лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Ефикасността на метилтиониновия хлорид за лечение на метхемоглобинемия в педиатричната популация е показана в две ретроспективни проучвания и едно отворено, рандомизирано клинично изпитване. В литературата има също съобщения за ефикасност.

За важна информация относно безопасността вижте точка 4.4 .

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение Метилтионинов хлорид Proveblue се усвоява бързо от тъканите. Той се абсорбира добре и по перорален път. По-голямата част от дозата се екскретира чрез урината, обикновено под формата на левкометилтионинов хлорид.

Средният (SD) терминален полуживот на метилтиониновия хлорид след интравенозно приложение е 24,7 (7,2) часа.

След единична доза от 1 mg/kg метилтионинов хлорид AUC_{0-96h} се увеличава с 52%, 116% и 192% съответно при лица с лека (изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 60-89 ml/min/1,73 m²), умерена (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) и тежка (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) степен на бъбречно увреждане. C_{max} се увеличава с 42%, 34% и 15% съответно при лица с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане. Полуживотът е непроменен при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане е съобщен по-дълъг среден полуживот от 33 часа.

AUC_{0-96h} на Azure B след единична доза от 1 mg/kg се увеличава с 29%, 94% и 339% съответно при лица с лека (изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) 60-89 ml/min/1,73 m²), умерена (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) и тежка (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) степен на бъбречно

увреждане. C_{\max} се увеличава с 23%, 13% и 65% съответно при лица с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане.

Метилтиониновият хлорид Proveblue е ин витро инхибитор на P-gp.

Метилтиониновият хлорид Proveblue не е ин витро субстрат за BCRP или OCT2 и не е ин витро инхибитор на BCRP, OAT1 или OAT3.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

При изследване на токсичността при многократно прилагане в продължение на един месец при кучета не са показани макроскопски токсични ефекти.

Нежеланите реакции, наблюдавани при нива на експозиция, сходни до клиничните и с вероятна приложимост за клиничната употреба, са умерена регенеративна анемия, свързана с повишен среден брой на тромбоцитите и с нивата на фибриноген, минимално повишение на средното общо ниво на билирубина и повишена честота на появата на умерени нива на билирубин в урината.

Генотоксичност

Метилтиониновият хлорид е мутагенен в изследвания на генни мутации при бактерии и миши лимфомни клетки, но не и в *in vivo* изследвания на миши микронуклеуси при интравенозно инжектиране в доза 62 mg/kg.

Канцерогенност

Показани са известни доказателства за канцерогенната активност на метилтионинов хлорид при мъжки мишки и плъхове. Получени са двусмислени данни за канцерогенна активност при женски мишки. Няма доказателства за канцерогенна активност при женски плъхове.

Репродуктивна токсичност

In vitro е доказано, че метилтиониновият хлорид намалява подвижността на човешката сперма по дозозависим начин. Доказано е също, че инхибира растежа на култивирани двуклетъчни миши ембриони и получаването на прогестерон в култивирани човешки лутеални клетки. Съобщено е за тератогенен ефект при плъхове и зайци, с токсичност за плода и майката. При зайци е наблюдавана повишена степен на резорбция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6. По-специално не трябва да се смесва с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), тъй като е установено, че хлоридът намалява разтворимостта на метилтиониновия хлорид.

6.3 Срок на годност

4 години

След отваряне или разреждане: От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/разреждане не предотвратява риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение са отговорност на използващия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Съхранявайте ампулата в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от стъкло тип I.

Всяка картонена кутия съдържа 5 ампули от 10 ml в блистер.

Всяка картонена кутия съдържа 5 или 20 ампули от 2 ml в блистер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба

Метилтионинов хлорид Proveblue може да се разреди с 50 ml инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), за да се избегне локална болка, особено при педиатричната популация.

Преди прилагане се препоръчва да се огледат парентералните разтвори за наличие на частици.

Не използвайте Метилтионинов хлорид Proveblue, ако разтворът е с променен цвят, мътен, гъст или има утайка или частици.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PROVERPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 6 май 2011 г.

Дата на последно подновяване: 8 февруари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.>

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метилтионинов хлорид Proveblue 5 mg/ml инжекционен разтвор
метилтионинов хлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки милилитър разтвор съдържа 5 mg метилтионинов хлорид.
Всяка ампула от 10 ml съдържа 50 mg метилтионинов хлорид.
Всяка ампула от 2 ml съдържа 10 mg метилтионинов хлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

5 ампули от 10 ml

50 mg/10 ml

5 ампули от 2 ml

20 ампули от 2 ml

10 mg/2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Само за интравенозна употреба

За бавна интравенозна инжекция

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след отваряне или разреждане.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Ампулата трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба

Разтворът, останал в отворените ампули, трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

АМПУЛА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Метилтионинов хлорид Proveblue 5 mg/ml инжекция
метилтионинов хлорид
Само за интравенозна употреба

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Метилтионинов хлорид Proveblue 5 mg/ml инжекционен разтвор метилтионинов хлорид (methylthioninium chloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Метилтионинов хлорид Proveblue и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Метилтионинов хлорид Proveblue
3. Как да използвате Метилтионинов хлорид Proveblue
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Метилтионинов хлорид Proveblue
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Метилтионинов хлорид Proveblue и за какво се използва

Метилтиониновият хлорид (наричан още метиленово синьо) принадлежи към групата лекарства, наречени антидоти.

Метилтионинов хлорид Proveblue ще бъде приложен на Вас или Вашето дете (0-17 години) за лечение на проблеми с кръвта, които са резултат от действието на някои лекарства или химични вещества, които могат да причинят заболяване, наречено метхемоглобинемия.

При метхемоглобинемия кръвта съдържа твърде много метхемоглобин (абнормна форма на хемоглобина, при която кислородът не може да се пренася ефективно в организма). Това лекарство ще Ви помогне хемоглобинът да се върне в нормалната си форма и ще възстанови преноса на кислород в кръвта.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Метилтионинов хлорид Proveblue

Не използвайте Метилтионинов хлорид Proveblue

- ако сте алергични към метилтионинов хлорид или други тиазинови бои;
- ако организмът Ви не произвежда достатъчно от ензима ГбФД (глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа);
- ако организмът Ви не произвежда достатъчно от ензима НАДФ (никотинамид аденин динуклеотид фосфат) редуктаза;
- ако нарушенията в кръвта са причинени от нитрит по време на лечението на цианидно отравяне;
- ако нарушенията в кръвта са причинени от отравяне с хлорати.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Метилтионинов хлорид Proveblue.

- ако имате умерена или тежка степен на бъбречно заболяване; необходима е по-ниска единична доза (максимум 1 до 2 mg/kg) ;
- ако нарушението в кръвта е причинено от химичното вещество анилин, съдържащо се в боите; възможно е да се нуждаете от по-ниски дози, а общата кумулативна доза не трябва да превишава 4 mg/kg (вижте точка 3 от тази листовка);

- ако нарушението в кръвта е причинено от лекарството, наречено дапсон (използвано за лечение на проказа и други кожни заболявания); възможно е да се нуждаете от по-ниски дози, а общата кумулативна доза не трябва да превишава 4 mg/kg 4 mg/kg (вижте точка 3);
- ако страдате от хипергликемия или захарен диабет, тъй като тези състояния могат да се влошат от глюкозния разтвор, който се използва за разреждане на лекарството;
- при лечение с Метилтионинов хлорид Proveblue урината и изпражненията Ви могат да придобият синьо-зелен цвят, а кожата – да посинее. Оцветяването е очаквано и изчезва след края на лечението.

Ако някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, моля посъветвайте се с Вашия лекар.

Фоточувствителност

Метилтиониновият хлорид може да предизвика кожна реакция на фоточувствителност (реакция, подобна на слънчево изгаряне) при излагане на силни източници на светлина, като светлинна терапия, лампи в операционните зали и пулсови оксиметри.

Трябва да се предприемат защитни мерки срещу излагане на светлина.

Изследвания за проследяване

По време и след лечение с Метилтионинов хлорид Proveblue ще бъдете подложени на контролни изследвания.

Деца

Специално внимание трябва да се обърне при употреба на Метилтионинов хлорид Proveblue:

- при новородени и кърмачета на възраст 3 месеца или по-малки се препоръчват по-ниски дози (вижте точка 3 на тази листовка).

Други лекарства и Метилтионинов хлорид Proveblue

Моля информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, или е възможно да приемете други лекарства.

Не трябва да приемате метилтионинов хлорид едновременно с някои лекарства за лечение на депресия или тревожност, които действат върху химичното вещество в мозъка, наречено серотонин. Когато се използва в комбинация с тези лекарства, метилтиониновият хлорид може да предизвика серотонинов синдром, който може да бъде потенциално животозастрашаващ.

Такива лекарства са:

- селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI) като циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сетралин и зимелидин
- бупропион
- буспирон
- кломипрамин
- миртазапин
- венлафаксин
- инхибитори на моноаминооксидазата.

Опиоидите, като например трамадол, фентанил, петидин и декстрометорфан, могат също да повишат риска от развитие на серотонинов синдром, когато се използват в комбинация с метилтионинов хлорид.

Ако обаче интравенозната употреба на метилтионинов хлорид не може да се избегне, трябва да Ви бъде приложена най-ниската възможна доза и да бъдете строго наблюдавани до 4 часа след инжектирането.

Ако имате някакви съмнения, че това лекарство не трябва да Ви бъде приложено, консултирайте се с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, попитайте Вашия лекар, преди да започнете да използвате това лекарство.

Употребата на Метилтионинов хлорид Proveblue по време на бременност не се препоръчва, освен ако не е категорично необходимо, например при животоспасяваща ситуация.

Поради липса на данни дали метиониновият хлорид преминава в майчиното мляко, кърменето трябва да се прекъсне до 8 дни след лечението с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не използвайте инструменти или машини, тъй като метиониновият хлорид повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Метилтионинов хлорид Proveblue

Вашият лекар ще инжектира лекарството във вената (интравенозно) бавно в продължение на 5 минути.

Възрастни, деца над 3 месеца, лица в старческа възраст

Обичайната доза е 1 до 2 mg на килограм телесно тегло, т.е. 0,2 до 0,4 ml на килограм, приложена в продължение на 5 минути. Ако е необходимо, може да се приложи втора доза след един час.

Максималната препоръчителна кумулативна доза за курса на лечение е 7 mg/kg. Ако нарушението в кръвта е предизвикано от анилин или дапсон, максималната препоръчителна кумулативна доза не трябва да превишава 4 mg/kg (вижте точка 2). Обичайно лечението не трябва да продължи повече от един ден.

Бъбречно увреждане

При кърмачета на възраст над 3 месеца, деца и юноши, както и при възрастни, препоръчителната доза при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) е 1-2 mg/kg на телесно тегло. Ако е приложена доза от 1 mg/kg, може да се приложи повторна доза от 1 mg/kg един час след първата доза в случай на постоянни или повтарящи се симптоми или ако нивата на метхемоглобина остават значително по-високи от нормалния клиничен диапазон. Максималната препоръчителна кумулативна доза за курса на лечение е 2 mg/kg.

При кърмачета на възраст над 3 месеца, деца и юноши, както и при възрастни, препоръчителната доза при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) е единична доза от 1 mg/kg на телесно тегло. Максималната препоръчителна кумулативна доза за курса на лечение е 1 mg/kg.

Метилтионинов хлорид трябва да се използва с повишено внимание при кърмачета на възраст 3 месеца или по-малки и новородени с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR 15-59 ml/min/ 1,73 m²), тъй като няма налични данни, а метилтионинов хлорид се елиминира предимно по бъбречен път. Може да се обмислят по-ниски максимални кумулативни дози (<0,5 mg/kg телесно тегло).

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

Кърмачета на 3 месеца и по-малки

Препоръчителната доза е 0,3-0,5 mg/kg телесно тегло, т.е. 0,06 до 0,1 ml/kg телесно тегло, приложена в продължение на 5 минути.

Повторна доза (0,3 до 0,5 mg/kg телесно тегло, т.е. 0,06-0,1 ml/kg телесно тегло) може да се приложи един час след първата в случай на персистиращи или повтарящи се симптоми. Обичайно лечението не трябва да продължи повече от един ден.

Лекарството може да се разрежи с 50 ml инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), за да се избегне локална болка, особено при деца.

Ако сте приели повече от необходимата доза Метилтионинов хлорид Proveblue

Тъй като това лекарство ще Ви бъде приложено в болница, малко вероятно е да получите много повече или по-малко от него. Все пак съобщете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

- гадене,
- стомашна болка,
- гръдна болка,
- замаяност,
- главоболие,
- изпотяване,
- обърканост,
- повишаване на метхемоглобина (абнормна форма на хемоглобина в кръвта),
- високо кръвно налягане,
- задух,
- необичайно бързо биене на сърцето,
- тремор,
- оцветяване на кожата. Кожата може да посине
- намаляване на червените кръвни клетки, поради което кожата може да побледнее и да почувствате задух и слабост,
- жълтеница (пожълтяване на кожата и очите), съобщава се само при кърмачета.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Метилтионинов хлорид Proveblue може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Тези реакции са едни и същи при възрастни и деца, с изключение на жълтеница, за която се съобщава само при кърмачета.

- **Много чести нежелани реакции** (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- болка в крайниците
- замаяност
- изпотяване
- промяна в цвета на кожата. Кожата Ви може да посине
- синя или зелена урина
- изтръпване и мравучкане
- необичаен вкус в устата
- гадене

- **Чести нежелани реакции** (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- Стомашна болка
- гръдна болка
- главоболие
- тревожност
- болка на мястото на инжектиране
- повръщане

- **С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):**
 - серотонинов синдром, когато Метилтионинов хлорид Proveblue се прилага с някои лекарства за лечение на депресия или тревожност, вижте точка 2
 - при кръвните изследвания могат да се установят понижени нива на хемоглобина (протеин в червените кръвни клетки, който пренася кислорода в кръвта)
 - намаляване на червените кръвни клетки, поради което кожата Ви може да побледнее и да почувствате задух и слабост
 - локално увреждане на тъканите на мястото на инжектиране
 - жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) – съобщава се само при кърмачета
 - проблеми в говора
 - високо или ниско кръвно налягане
 - възбуда
 - липса на кислород
 - неравномерен сърдечен ритъм, включително неестествено бавно или бързо биене на сърцето
 - тежки алергични реакции (т. нар. анафилактични реакции, които могат да причинят подуване на гърлото и лицето, затруднено дишане или тежък обрив)
 - повишаване на метхемоглобина (абнормна форма на хемоглобина в кръвта)
 - задух
 - обърканост
 - треперене
 - уртикария
 - висока температура
 - учестено дишане
 - разширени зеници
 - промяна в цвета на изпражненията. Могат да изглеждат зелени или сини
 - повишена чувствителност на кожата към светлина (фоточувствителност).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Метилтионинов хлорид Proveblue

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Метилтионинов хлорид Proveblue след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Лекарят или медицинската сестра ще проверят дали срокът на годност не е изтекъл, преди да Ви инжектират.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Съхранявайте ампулата в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Това лекарство трябва да се използва веднага след отваряне на опаковката или разреждане.

Не използвайте Метилтионинов хлорид Proveblue, ако разтворът е с променен цвят, мътен или съдържа утайка или частици.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Метилтионинов хлорид Proveblue

- Активното вещество е метилтионинов хлорид.
- Всеки милилитър от разтвора съдържа 5 mg метилтионинов хлорид.
Всяка ампула от 10 ml съдържа 50 mg метилтионинов хлорид.
Всяка ампула от 2 ml съдържа 10 mg метилтионинов хлорид.
- Другата съставка е вода за инжекции.

Как изглежда Метилтионинов хлорид Proveblue и какво съдържа опаковката

Метилтионинов хлорид Proveblue е бистър тъмносин инжекционен разтвор (инжекция) и се доставя в ампули от прозрачно стъкло.
Всяка кутия съдържа 5 ампули по 10 ml.
Всяка кутия съдържа 5 ампули по 2 ml.
Всяка кутия съдържа 20 ампули по 2 ml.

Притежател на разрешението за употреба

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Франция

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pharmanovia A/S
Тlf: + 45 33 33 76 33

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

a VIPharma International AE
Тηλ: + 30-210-6194170

España

Fresenius Kabi España, S.A.U.
Тел: + 34 93 225 65 65

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmanovia A/S
Тlf: + 45 33 33 76 33

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Labesfal - Laboratórios Almiro
Tel: + 351 232 831100

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Подготовка за интравенозно приложение

Използвайте веднага след отваряне. Инжектирайте много бавно в продължение на 5 минути.

Метилтионинов хлорид Proveblue може да се разрежда с 50 ml инжекционен разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), за да се избегне локална болка, особено при педиатричната популация. Той не трябва да се разрежда с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), тъй като е доказано, че хлоридите намаляват разтворимостта на метилтиониновия хлорид.

Допълнителна информация за приложението на Метилтионинов хлорид Proveblue е дадена в точка 3 на тази листовка.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.