

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 5 mg methylthioniniumchlorid.

Hver 10 ml ampul indeholder 50 mg methylthioniniumchlorid.

Hver 2 ml ampul indeholder 10 mg methylthioniniumchlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske)

Klar mørkeblå opløsning med en pH-værdi på mellem 3,0 og 4,5.

Osmolaliteten er normalt på mellem 10 og 15 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Akut symptomatisk behandling af methæmoglobinæmi fremkaldt af lægemidler og kemiske stoffer.

Methylthioniniumchlorid Proveblue er indiceret til voksne, børn og unge (fra 0 til 17 år).

### 4.2 Dosering og administration

Methylthioniniumchlorid Proveblue skal indgives af en kvalificeret sundhedsfaglig person.

#### Dosering

##### *Voksne*

Den normale dosis er 1 til 2 mg pr. kg legemsvægt, dvs. 0,2-0,4 ml pr. kg legemsvægt administreret over et tidsrum på 5 minutter.

En ny dosis (1 til 2 mg/kg legemsvægt, dvs. 0,2-0,4 ml/kg legemsvægt) kan indgives en time efter den første dosis i tilfælde af vedvarende eller tilbagevendende symptomer, eller hvis methæmoglobinniveauet forbliver væsentligt højere end det normale kliniske niveau.

Behandlingen varer normalt ikke mere end en dag.

Den maksimale anbefalede kumulative dosis for behandlingsforløbet er 7 mg/kg og bør ikke overskrides, da methylthioniniumchlorid administreret over den maksimale dosis kan forårsage methæmoglobinæmi hos særligt modtagelige patienter.

I tilfælde af methæmoglobinæmi fremkaldt af anilin eller dapson er den anbefalede maksimale, kumulative dosis for hele behandlingsforløbet 4 mg/kg (se pkt. 4.4).

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til støtte for en anbefaling om en løbende infusionsdosis.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Dosisjustering er ikke påkrævet.

#### *Nedsat nyrefunktion*

For spædbørn over 3 måneder, børn og unge samt hos voksne er den anbefalede dosis for patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR 30-59 ml/min  $1,73 \text{ m}^2$ ) 1-2 mg/kg kropsvægt. Hvis der gives en dosis på 1 mg/kg, kan der gives en gentagelsesdosis på 1 mg/kg en time efter den første dosis i tilfælde af vedvarende eller tilbagevendende symptomer, eller hvis methæmoglobinniveauerne fortsat er signifikant højere end det normale kliniske interval. Den maksimale, anbefalede kumulative dosis for behandlingsforløbet er 2 mg/kg (se afsnit 5.2).

For spædbørn over 3 måneder, børn og unge samt for voksne er den anbefalede dosis for patienter med svær nedsat nyrefunktion (eGFR 15-29 ml/min  $1,73 \text{ m}^2$ ) en enkelt dosis 1 mg/kg kropsvægt. Den maksimale, anbefalede kumulative dosis for behandlingsforløbet er 1 mg/kg.

Methylthioniniumchlorid bør anvendes med forsigtighed til spædbørn på 3 måneder eller yngre og nyfødte spædbørn med moderat til svær nedsat nyrefunktion (eGFR 15-59 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ), da der ikke foreligger data, og methylthioniniumchlorid overvejende elimineres renalt. Lavere maksimale kumulative doser (<0,5 mg/kg legemsvægt) kan overvejes.

Der anbefales ingen justering af dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60-89 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ).

Sikkerheden og virkningen af methylthioniniumchlorid hos patienter med nyresygdom i slutstadiet med og uden dialyse er endnu ikke blevet fastlagt. Ingen data tilgængelige.

#### *Nedsat leverfunktion*

Sikkerheden og virkningen af methylthioniniumchlorid hos patienter med hepatitis er endnu ikke blevet fastlagt.

Der foreligger ingen data.

#### *Pædiatrisk population*

Spædbørn over 3 måneder, børn og unge:  
Samme dosering som for voksne.

Spædbørn på 3 måneder eller derunder og nyfødte:

Den anbefalede dosis er 0,3 til 0,5 mg pr. kg legemsvægt, dvs. 0,06-0,1 ml pr. kg legemsvægt administreret over et tidsrum på 5 minutter.

En ny dosis (0,3 til 0,5 mg pr. kg legemsvægt, dvs. 0,06-0,1 ml pr. kg legemsvægt) kan indgives en time efter den første dosis i tilfælde af vedvarende eller tilbagevendende symptomer, eller hvis methæmoglobinniveauet forbliver væsentligt højere end det normale kliniske niveau (se vigtige sikkerhedsoplysninger i pkt. 4.4).

Behandlingen varer normalt ikke mere end en dag.

## Administration

Til intravenøs anvendelse.

Methylthioniniumchlorid Proveblue er hypotonisk og kan fortyndes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning for at undgå lokale smerter, navnlig i den pædiatriske population.

Det skal indgives meget langsomt over et tidsrum på 5 minutter.

Det må ikke indgives ved subkutan eller intratekal injektion.

For instruktioner om håndtering og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre thiazinfarvestoffer
- Patienter med glukose-6-phosphatdehydrogenasemangel (G6PD) på grund af risikoen for hæmolytisk anæmi
- Patienter med nitritinduceret methæmoglobinæmi fremkaldt under behandling af cyanidforgiftning
- Patienter med methæmoglobinæmi som følge af chloratforgiftning
- NADPH (nicotinamidadenindinucleotidphosphat)-reduktasemangel.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Methylthioniniumchlorid Proveblue skal injiceres meget langsomt over et tidsrum på 5 minutter for at forhindre, at høje lokale koncentrationer af stoffet producerer yderligere methæmoglobin.

Stoffet giver urin og afføring en blågrøn farve og huden en blå farve, der kan hindre diagnosticering af cyanose.

Hos patienter med methæmoglobinæmi fremkaldt af anilin kan gentagne doser af methylthioniniumchlorid være nødvendige. Der bør udvises forsigtighed under behandlingen med methylthioniniumchlorid, da det kan forstærke dannelsen af Heinz body anæmi og hæmolytisk anæmi. Lavere doser bør derfor overvejes, og den samlede kumulative dosis bør ikke overstige 4 mg/kg.

Methylthioniniumchlorid Proveblue kan forværre hæmolytisk anæmi fremkaldt af dapson på grund af dannelsen af den dapsonreaktive metabolit hydroxylamin, som oxiderer hæmoglobin. Det anbefales, at en kumulativ dosis for hele behandlingsforløbet på 4 mg/kg ikke overskrides hos patienter med methæmoglobinæmi fremkaldt af dapson.

I tilfælde af formodede om methæmoglobinæmi tilrådes det at kontrollere iltmætningen ved hjælp af co-oximetri, når det er muligt, da pulsoximetri kan give et falsk billede af iltmætningen under indgivelsen af methylthioniniumchlorid.

Anæstesiologer skal være meget opmærksomme på methæmoglobinæmi hos patienter i dapsonbehandling og på interferens mellem BIS-behandling (Bispectral Index) og indgivelse af Methylthioniniumchlorid Proveblue.

Elektrokardiogram (EKG) og blodtryk bør overvåges under og efter behandling med Methylthioniniumchlorid Proveblue, da hypotension og hjertearytmi er potentielle bivirkninger (se pkt. 4.8).

Manglende reaktion på methylthioniniumchlorid tyder på cytochrom b5 reduktasemangel, glukose-6-phosphatdehydrogenasemangel eller sulfhæmoglobinæmi. Alternative behandlingsmuligheder bør overvejes.

Methylthioniniumchlorid kan forårsage alvorligt eller fatalt serotonergt syndrom, når det anvendes i kombination med serotonerge lægemidler. Undgå samtidig brug af methylthioniniumchlorid og selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI), serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI), monoaminoxidasehæmmere og opioider (se pkt. 4.5).

Patienter, der bliver behandlet med methylthioniniumchlorid i kombination med serotonerge lægemidler, bør monitoreres for fremkomst af serotonin syndrom. Hvis der opstår symptomer på serotonin syndrom, skal methylthioniniumchlorid seponeres, og der skal iværksættes understøttende behandling.

#### Patienter med hyperglycæmi eller diabetes mellitus

Hvis methylthioniniumchlorid opløses i glukose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, skal det anvendes med forsigtighed hos patienter med hyperglycæmi eller diabetes mellitus, da disse lidelser kan forværres af glukoseopløsningen.

#### Pædiatrisk population

Der bør udvises den yderste forsigtighed ved indgivelse til nyfødte og spædbørn under 3 måneder på grund af de lavere koncentrationer af NADPH-methæmoglobinreduktase, der er nødvendig for at reducere methæmoglobin til hæmoglobin, hvilket gør disse spædbørn mere udsatte for methæmoglobinæmi fremkaldt af høje doser af methylthioniniumchlorid.

#### Fotosensitivitet

Methylthioniniumchlorid kan forårsage en kutan fotosensitivitetsreaktion ved eksponering for stærke lyskilder, såsom lysbehandling, lys på operationsstuer eller lokalt fra lysenheder såsom pulsoximetre.

Rådgiv patienterne om, at de skal tage forholdsregler, der beskytter mod lys, eftersom der kan opstå fotosensitivitet efter administration af methylthioniniumchlorid.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Methylthioniniumchlorid bør undgås hos patienter, som modtager lægemidler, der forstærker serotonerg transmission fordi der er en risiko for alvorlige CNS-reaktioner, herunder potentielt fatalt serotonin syndrom. Disse omfatter selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI), bupropion, buspiron, clomipramin, mirtazapin og venlafaxin. Opioider, for eksempel tramadol, fentanyl, pethidine og dextromethorphan, kan også øge risikoen for at udvikle serotonin syndrom, hvis det anvendes i kombination med methylthioniniumchlorid. Hvis en intravenøs anvendelse af methylthioniniumchlorid ikke kan undgås hos patienter i behandling med serotonerge lægemidler, bør der vælges den lavest mulige dosis, og patienten skal observeres nøje for virkninger på centralnervesystemet (CNS) i op til 4 timer efter indgivelsen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Methylthioniniumchlorid er en kraftig reversibel monoaminoxidasehæmmer (se pkt. 4.4).

Methylthioniniumchlorid er en *in vitro*-inducer af CYP1A2. Denne interaktion anses ikke for at være klinisk relevant, da behandling med Methylioniniumchlorid normalt ikke går ud over en dag.

I en lægemiddelinteraktionsundersøgelse havde en enkelt IV-dosis på 2 mg/kg Methylthioniniumchlorid Proveblue ikke en klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for midazolam (CYP3A4), koffein (CYP1A2), omeprazol (CYP2C19), warfarin (CYP2C9) og dextromethorphan (CYP2D6).

Methylthioniniumchlorid er en potent hæmmer af transportproteinerne OCT2, MATE1 og MATE2-K. De kliniske konsekvenser af denne hæmning er ukendte. Administration af methylthioniniumchlorid kan potentielt medføre en forbigående forøgelse af eksponeringen for lægemidler, der primært elimineres ved renal transport via OCT2/MATE, herunder cimetidin, metformin og aciclovir.

Methylthioniniumchlorid er et substrat af P-glykoprotein (P-gp). Det vurderes, at de kliniske konsekvenser sandsynligvis er minimale, idet den normale brug i forbindelse med nødsituationer er kortvarig og består af enkeltdoser.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af methylthioniniumchlorid til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Methylthioniniumchlorid Proveblue bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt, f.eks. ved livstruende methæmoglobinæmi.

##### Amning

Det vides ikke, om methylthioniniumchlorid udskilles i human mælk. Udskillelse af methylthioniniumchlorid i human mælk er ikke blevet undersøgt hos dyr. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Baseret på kinetiske data bør amning afbrydes i op til 8 dage efter behandling med Methylthioniniumchlorid Proveblue.

##### Fertilitet

*In vitro* har methylthioniniumchlorid vist sig at nedbringe motiliteten af menneskets sæd på en dosisafhængig måde.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Methylthioniniumchlorid påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Evnen til at føre motorkøretøj kan blive påvirket som følge af forvirring, svimmelhed og muligvis synsforstyrrelser. Risikoen er dog begrænset, da lægemidlet er beregnet til akut indgivelse i nødsituationer på hospitaler.

## 4.8 Bivirkninger

### Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger under kliniske forsøg er svimmelhed, paræstesi, dysgeusia, kvalme, misfarvning af huden, farvet urin, øget svedtendens, smerter på injektionsstedet og ekstremitetssmerter.

Intravenøs injektion af methylthioniumchlorid har lejlighedsvis forårsaget hypotension og hjertearytmi, og sådanne lidelser kan ved sjældne lejligheder være dødelige.

### Tabel over bivirkninger

De i nedenstående tabel opstillede bivirkninger optræder hos voksne, børn og unge (fra 0 år og op til 17 år) efter intravenøs indgivelse. Hyppigheden er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Når hyppigheden er angivet, er den baseret på en meget lille stikprøvestørrelse.

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Methæmoglobinæmi,	Ikke kendt
	Hyperbilirubinæmi <sup>1</sup>	Ikke kendt
	Hæmolytisk anæmi	Ikke kendt
Immunsystemet	Anafylaktiske reaktioner	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Konfusionstilstand	Ikke kendt
	Agitation	Ikke kendt
Nervesystemet	Svimmelhed	Meget almindelig
	Hovedpine	Almindelig
	Angst	Almindelig
	Tremor	Ikke kendt
	Feber	Ikke kendt
	Afasi	Meget almindelig
	Paræstesi	Meget almindelig
	Dysgeusia	Ikke kendt
	Serotoninsyndrom ved samtidig brug af serotonerge lægemidler (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5)	Ikke kendt
Øjne	Mydriasis	Ikke kendt
Hjerte	Hjertearytmi	Ikke kendt
	Takykardi	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Ikke kendt
	Hypotension	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Ikke kendt

	Takypnø	Ikke kendt
	Hypoksi	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Meget almindelig
	Opkastning	Almindelig
	Mavesmerter	Almindelig
	Misfarvning af afføring (blågrøn)	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Misfarvning af huden (blå)	Meget almindelig
	Øget svedtendens	Meget almindelig
	Urticaria	Ikke kendt
	Fototoksicitet/fotosensitivitet	Ikke kendt
Nyrer og urinveje	Farvet urin (blågrøn)	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brystsmerter	Almindelig
	Lokal nekrose af vævet på injektionsstedet	Ikke kendt
	Smerter på injektionsstedet	Almindelig
Undersøgelser	Hæmoglobin faldet	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smerter i ekstremiteter	Meget almindelig

<sup>1</sup> Kun indberettet for spædbørn

#### Pædiatrisk population

Bivirkningerne er de samme som hos voksne (med undtagelse af hyperbilirubinæmi, der kun er indberettet for spædbørn).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

#### Personer uden methæmoglobinæmi

Indgivelse af store intravenøse doser ( $\geq 7$  mg/kg) af Methylthioniniumchlorid Proveblue til personer uden methæmoglobinæmi forårsager kvalme og opkastninger, strammen omkring brystet, brystsmerter, takykardi, ængstelse, svær svedproduktion, tremor, mydriasis, blågrønfarvning af urinen, blåfarvning af huden og slimhinderne, mavesmerter, svimmelhed, paræstesi, hovedpine, forvirring, hypertension, mild methæmoglobinæmi (op til 7 %) og ændringer i elektrokardiogrammer (T-bølge udfladning eller inversion). Disse symptomer forsvinder normalt i løbet af 2 til 12 timer efter injektionen.

#### Personer med methæmoglobinæmi

Kumulative doser af methylthioniniumchlorid kan føre til dyspnø og takypnø, antageligt som følge af nedsat ilttilgængelighed forårsaget af methæmoglobinæmi, brystsmerter, tremor, cyanose og hæmolytisk anæmi.



Hæmolytisk anæmi er også blevet indberettet i tilfælde af alvorlig overdosis (20-30 mg/kg) hos spædbørn og voksne med methæmoglobinæmi forårsaget af anilin eller chlorater. Hæmodialyse kan anvendes hos patienter med svær hæmolyse.

#### Pædiatrisk population

Hyperbilirubinæmi er blevet observeret hos spædbørn efter indgivelse af 20 mg/kg methylthioniniumchlorid.

2 spædbørn døde efter indgivelse af 20 mg/kg methylthioniniumchlorid. Begge spædbørn havde komplekse medicinske lidelser, og methylthioniniumchlorid var kun delvis ansvarlig.

Patienten bør holdes under observation, methæmoglobinniveauet bør kontrolleres, og der bør træffes passende understøttende foranstaltninger efter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre behandlingsprodukter, modgifte, ATC-kode: V03AB17

*In vivo* ved lave koncentrationer fremskynder methylthioniniumchlorid omdannelsen af methæmoglobin til hæmoglobin.

Det er blevet observeret, at Methylthioniniumchlorid Proveblue farver vævene selektivt. Brugen heraf ved kirurgi i biskjoldbruskirtlen (ikke indiceret) har medført bivirkninger på centralnervesystemet, når det indgives samtidig med serotonerge lægemidler (se pkt. 4.5).

#### Pædiatrisk population

Virningen af methylthioniniumchlorid ved behandling af methæmoglobinæmi i den pædiatriske population blev påvist i to retrospektive undersøgelser og en åben randomiseret klinisk undersøgelse. Case-rapporter om virkningen findes også i litteraturen.

For yderligere vigtige sikkerhedsoplysninger, se pkt. 4.4.

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter intravenøs indgivelse optages Methylthioniniumchlorid Proveblue hurtigt i vævene. Det absorberes også godt ad oral vej. Størstedelen af dosen udskilles via urinen, normalt i form af leucomethylthioniniumchlorid.

Den gennemsnitlige (SD) terminale halveringstid for methylthioniniumchlorid efter intravenøs administration er 24,7 (7,2) timer.

Efter en enkelt dosis methylthioniniumchlorid på 1 mg/kg steg,  $AUC_{0-96h}$  med 52%, 116%, og 192% hos personer med let (estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), og svær (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nedsat nyrefunktion. C<sub>max</sub> steg med henholdsvis 42 %, 34 % og 15 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svær nedsat nyrefunktion. Halveringstiden var uændret hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. En længere gennemsnitlig halveringstid på 33 timer blev rapporteret hos forsøgspersoner med svær nedsat nyrefunktion.

Efter en enkelt dosis af Azure B på 1 mg/kg steg,  $AUC_{0-96h}$  med 29%, 94%, og 339% hos personer med let (estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderat (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), og svær (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nedsat nyrefunktion. C<sub>max</sub> steg med

henholdsvis 23 %, 13 % og 65 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let, moderat og svær nedsat nyrefunktion.

Methylthioniniumchlorid Proveblue hæmmer P-gp *in vitro*.

Methylthioniniumchlorid Proveblue er ikke et substrat for BCRP eller OCT2 *in vitro* og hæmmer ikke BCRP, OAT1 eller OAT3 *in vitro*.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

#### Toksicitet ved gentagen dosis

Toksicitet ved gentagen dosis i en måned hos hunde viste ingen makroskopiske toksiske virkninger. De bivirkninger, der ses ved eksponeringsniveauer svarende til kliniske eksponeringsniveauer og uden mulig relevans for klinisk anvendelse, var moderat regenerativ anæmi i tilknytning til en højere median for patienternes trombocytal og fibrinogenniveauer, en minimal stigning i medianen for de samlede bilirubinværdier i blodet og en øget forekomst af moderate bilirubinniveauer i urinen.

#### Genotoksicitet

Methylthioniniumchlorid var mutagen i genmutationsundersøgelsen i bakterier og lymfoceller fra mus, men ikke i *in vivo* micronucleusundersøgelser på mus, når der administreres 62 mg/kg intravenøst.

#### Karcinogenicitet

Der foreligger en vis evidens for methylthioniniumchlorids karcinogene aktivitet i hanmus og hanrotter. Der blev observeret usikre tegn på karcinogenicitet i hunmus. Der blev ikke observeret tegn på karcinogenicitet i hunrotter.

#### Reproduktionstoksicitet

*In vitro* har methylthioniniumchlorid vist sig at nedbringe motiliteten af menneskets sæd på en dosisafhængig måde. Det har også vist sig at hæmme væksten af dyrkede tocellede museembryoer og produktionen af progesteron i dyrkede luteale menneskeceller. I rotter og kaniner er der indberettet teratogene virkninger med føtal og maternel toksicitet. I rotter er der observeret øgede resorptionsrater.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt.6.6. Det må især ikke blandes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, fordi det er blevet påvist, at chlorid nedsætter opløseligheden af methylthioniniumchlorid.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år

Efter åbning eller fortynding: Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående, medmindre åbningsmetoden/fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontamination. Hvis lægemidlet ikke anvendes omgående, er opbevaringstid- og forhold brugerens ansvar.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Ampullen opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for det fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampuller af type I-glas.

Hver æske indeholder en bakke med 5 ampuller à 10 ml.

Hver æske indeholder en bakke med 5 eller 20 ampuller à 2 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug

Methylthioniniumchlorid Proveblue kan fortyndes i en 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning for at undgå lokale smerter, navnlig i den pædiatriske population.

Det anbefales, at de parenterale opløsninger kontrolleres før indgivelse for at sikre, at de er fri for partikler. Methylthioniniumchlorid Proveblue må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet, uklar, grumset, eller hvis der er bundfald eller partikler i den.

Ikke anvendt lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrig

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 6 maj 2011

Dato for seneste fornyelse: 8 februar 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning.  
methylthioniniumchlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver ml opløsning indeholder 5 mg methylthioniniumchlorid.  
Hver 10 ml-ampul indeholder 50 mg methylthioniniumchlorid  
Hver 2 ml-ampul indeholder 10 mg methylthioniniumchlorid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning  
5 ampuller à 10 ml

50 mg/10 ml

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Kun til intravenøs anvendelse  
Til langsom intravenøs injektion

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Exp.

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning eller fortynding.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Ampullen opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Kun til engangsbrug

Eventuel resterende opløsning i ampullerne skal kasseres.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**AMPUL**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning  
methylthioniniumchlorid  
Kun til intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

Exp.

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

50 mg/10 ml  
10 mg/2 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injektionsvæske, opløsning methylthioniniumchlorid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Methylthioniniumchlorid Proveblue
3. Sådan gives Methylthioniniumchlorid Proveblue
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Methylthioniniumchlorid (også kaldet methylenblåt) tilhører en gruppe af lægemidler kaldet modgifte.

Methylthioniniumchlorid Proveblue gives til dig eller dit barn (0-17 år) til behandling af problemer med dit blod som følge af eksponering for visse lægemidler eller kemiske stoffer, der kan forårsage en sygdom kaldet methæmoglobinæmi.

Ved methæmoglobinæmi indeholder dit blod for meget methæmoglobin (en unormal form af hæmoglobin, der ikke kan transportere ilt rundt i din krop effektivt). Dette lægemiddel vil hjælpe dit hæmoglobin til at vende til normalen og genoprette transporten af ilt i blodet.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at få Methylthioniniumchlorid Proveblue

##### Du må ikke få Methylthioniniumchlorid Proveblue

- Hvis du er allergisk over for methylthioniniumchlorid eller andre thiazinfarvestoffer.
- Hvis din krop ikke producerer nok af enzymet G6PD (glukose-6-phosphatdehydrogenase)
- Hvis din krop ikke producerer nok af enzymet NADPH (nicotinamidadeninucleotidphosphat) reductase
- Hvis din blodlidelse skyldes nitrit fremkaldt under behandling af cyanidforgiftning
- Hvis din blodlidelse skyldes chloratforgiftning.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger Methylthioniniumchlorid Proveblue

- Hvis du har moderat eller svær nyresygdom; der er behov for lavere enkelt dosis (1 til 2 mg/kg maksimum)
- Hvis din blodlidelse er forårsaget af det kemiske stof anilin, som findes i farvestoffer; lavere doser kan være nødvendige, og den samlede kumulative dosis bør ikke overskride 4 mg/kg (jf. pkt. 3 i denne indlægsseddel)

- Hvis din blodlidelse er forårsaget af lægemidlet dapson (der anvendes til behandling af spedalskhed og andre hudlidelser); lavere doser kan være nødvendige, og den samlede kumulative dosis bør ikke overskride 4 mg/kg (jf. pkt. 3)
- Hvis du lider af hyperglycæmi eller diabetes mellitus, da disse lidelser kan forværres af glukoseopløsningen, der anvendes til opløsning af lægemidlet
- Din urin og afføring kan blive blågrøn, og din hud kan blive blåfarvet, når du behandles med Methylthioniniumchlorid Proveblue. Misfarvningen er forventelig og vil forsvinde efter behandlingens ophør.

Fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

### **Lysfølsomhed**

Methylthioniniumchlorid kan forårsage en lysfølsomhedsreaktion i huden (reaktion, der minder om solskoldning) ved udsættelse for stærke lyskilder, såsom lysbehandling, lys på operationsstuer og pulsoximetre.

Der skal tages forholdsregler, der beskytter mod lys.

### **Monitoreringstest**

Du vil blive udsat for monitoreringstest under og efter behandlingen med Methylthioniniumchlorid Proveblue.

### **Børn**

#### **Vær ekstra forsigtig med Methylthioniniumchlorid Proveblue:**

- Hos nyfødte og børn under 3 måneder anbefales lavere doser (jf. pkt. 3 i denne indlægsseddel).

### **Brug af anden medicin sammen med Methylthioniniumchlorid Proveblue**

Fortæl det altid til lægen, på apotekspersonalet eller til sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig.

Du bør ikke få Methylthioniniumchlorid samtidig med, at du tager visse lægemidler mod depression eller angst, som påvirker et kemikalie i hjernen kaldet serotonin. Hvis methylthioniniumchlorid anvendes sammen med disse lægemidler, kan det forårsage serotonin syndrom, som kan være livstruende. Sådanne lægemidler omfatter:

- selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) såsom citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin og zimelidin
- bupropion
- buspiron
- clomipramin
- mirtazapin
- venlafaxin
- monoaminoxidasehæmmere.

Opioider, for eksempel tramadol, fentanyl, pethidine og dextromethorphan, kan også øge risikoen for at udvikle serotonin syndrom, hvis det anvendes i kombination med methylthioniniumchlorid.

Hvis en intravenøs anvendelse af Methylthioniniumchlorid ikke kan undgås, skal du have den lavest mulige dosis, og du skal observeres nøje i op til 4 timer efter administrationen.

Tal med din læge, hvis du er i tvivl om, hvorvidt lægemidlet bør gives til dig.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Det anbefales ikke at bruge Methylthioniniumchlorid Proveblue under graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt, f.eks. i en livstruende situation.

På grund af manglende data om, hvorvidt methylthioniniumchlorid udskilles i modermælk, bør amning afbrydes i op til 8 dage efter behandling med dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Kør ikke bil og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, da methylthioniniumchlorid i moderat grad påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **3. Sådan gives Methylthioniniumchlorid Proveblue**

Lægen injicerer dette lægemiddel i en vene (intravenøst) langsomt over et tidsrum på 5 minutter.

### **Voksne, børn over 3 måneder og ældre**

Den normale dosis er 1 til 2 mg pr. kg legemsvægt, dvs. 0,2-0,4 ml pr. kg administreret over et tidsrum på 5 minutter. Om nødvendigt kan der gives endnu en dosis efter en time.

Den maksimale anbefalede kumulative dosis for hele behandlingsforløbet er på 7 mg/kg.

Hvis din blodlidelse er forårsaget af anilin eller dapson, bør den samlede kumulative dosis ikke overskride 4 mg/kg (jf. pkt. 2).

Behandlingen bør normalt ikke vare mere end en dag.

### **Nedsat nyrefunktion**

For spædbørn over 3 måneder, børn og unge samt hos voksne er den anbefalede dosis for patienter med nedsat nyrefunktion (eGFR 30-59 ml/min  $1,73 \text{ m}^2$ ) 1-2 mg/kg kropsvægt. Hvis der gives en dosis på 1 mg/kg, kan der gives en gentagelsesdosis på 1 mg/kg en time efter den første dosis i tilfælde af vedvarende eller tilbagevendende symptomer, eller hvis methæmoglobiniveauerne fortsat er signifikant højere end det normale kliniske interval. Den maksimale, anbefalede kumulative dosis for behandlingsforløbet er 2 mg/kg.

For spædbørn over 3 måneder, børn og unge samt for voksne er den anbefalede dosis for patienter med svær nedsat nyrefunktion (eGFR 15-29 ml/min  $1,73 \text{ m}^2$ ) en enkelt dosis 1 mg/kg kropsvægt. Den maksimale, anbefalede kumulative dosis for behandlingsforløbet er 1 mg/kg.

Methylthioniniumchlorid bør anvendes med forsigtighed til spædbørn på 3 måneder eller yngre og nyfødte spædbørn med moderat til svær nedsat nyrefunktion (eGFR 15-59 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ), da der ikke foreligger data, og methylthioniniumchlorid overvejende elimineres renalt. Lavere maksimale kumulative doser (<0,5 mg/kg legemsvægt) kan overvejes.

Der anbefales ingen justering af dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60-89 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ )

### **Spædbørn på 3 måneder eller derunder**

Den anbefalede dosis er 0,3 til 0,5 mg pr. kg legemsvægt, dvs. 0,06-0,1 ml/kg over et tidsrum på 5 minutter. Der kan gives endnu en dosis (0,3-0,5 mg/kg legemsvægt, dvs. 0,06-0,1 ml/kg) efter en time, hvis symptomerne varer ved eller dukker op igen. Behandlingen bør normalt ikke vare mere end en dag.



Dette lægemiddel kan fortyndes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning for at undgå lokale smerter, navnlig hos børn.

**Hvis du har fået for meget Methylthioniniumchlorid Proveblue**

Da du får dette lægemiddel, mens du er på hospitalet, er det usandsynligt, at du vil få for meget eller for lidt, men fortæl det til din læge, hvis du oplever en af nedenstående bivirkninger:

- kvalme
- mavesmerter
- brystmerter
- svimmelhed
- hovedpine
- svedtendens
- forvirring
- en stigning i methæmoglobinniveauet (en unormal form for hæmoglobin i blodet)
- højt blodtryk
- stakåndethed
- unormalt hurtig puls
- rysten
- misfarvning af huden. Din hud kan blive blå
- reduktion i antallet af røde blodlegemer, som kan gøre din hud bleg og gøre dig stakåndet og svag
- gulsot (gulfarvning af huden og øjnene), dette er kun indberettet hos spædbørn.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Methylthioniniumchlorid Proveblue kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne er de samme hos voksne og børn med undtagelse af gulsot, som kun er indberettet for spædbørn.

- **Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede)
  - smerter i arme eller ben
  - svimmelhed
  - øget svedtendens - misfarvning af huden. Din hud kan blive blå
  - blå eller grøn urin
  - følelseløshed og snurren
  - usædvanlig smag i munden
  - kvalme
  
- **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):
  - mavesmerter
  - brystmerter
  - hovedpine
  - angst
  - smerter på injektionsstedet
  - opkastning
  
- **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke fastsættes ud fra de tilgængelige data):
  - serotonin syndrom, når Methylthioniniumchlorid Proveblue er blevet taget sammen med visse lægemidler til behandling af depression eller angst, se afsnit 2
  - nedsat hæmoglobin (protein i de røde blodlegemer, som transporterer ilt i blodet) kan ses i forbindelse med blodprøver
  - fald i antallet af røde blodlegemer, hvilket kan forårsage bleg hud, stakåndethed og svaghed
  - lokal vævsskade på injektionsstedet
  - gulsot (gulifarvning af hud og øjne) – dette er kun set hos spædbørn
  - taleproblemer
  - højt eller lavt blodtryk
  - uro
  - iltmangel
  - uregelmæssigt hjerteslag, herunder abnormt langsomt eller hurtigt hjerteslag
  - alvorlige allergiske reaktioner (såkaldte anafylaktiske reaktioner, som kan forårsage hævelse af svælg eller ansigt, vejrtrækningsbesvær eller alvorligt udslæt)
  - stigning i methæmoglobin (en abnorm form for hæmoglobin i blodet)
  - stakåndethed
  - forvirring
  - rysten
  - nældefeber
  - feber
  - hurtig vejrtrækning
  - udvidede pupiller
  - misfarvet afføring. Den kan være grøn eller blå
  - øget følsomhed over for lys i huden (lysfølsomhed).

#### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og mærkaterne på ampullen efter Exp. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned. Lægen eller sundhedspersonalet kontrollerer, at udløbsdatoen på mærkaten ikke er overskredet, før du får injektionen.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Ampullen opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Lægemidlet skal anvendes umiddelbart efter åbning eller opløsning.

Methylthioniniumchlorid Proveblue må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet, uklar, grumset, eller hvis der er bundfald eller partikler i den.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Methylthioniniumchlorid Proveblue indeholder:

- Aktivt stof: methylthioniniumchlorid.  
Hver ml opløsning indeholder 5 mg methylthioniniumchlorid.  
Hver 10 ml-ampul indeholder 50 mg methylthioniniumchlorid.  
Hver 2 ml-ampul indeholder 10 mg methylthioniniumchlorid.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Methylthioniniumchlorid Proveblue er en klar mørkeblå injektionsvæske, opløsning og leveres i klare glasampuller.

Hver æske indeholder en bakke med 5 ampuller à 10 ml.

Hver æske indeholder en bakke med 5 ampuller à 2 ml.

Hver æske indeholder en bakke med 20 ampuller à 2 ml.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrig

### Fremstiller

Cenexi

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om Methylthioniniumchlorid Proveblue, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**  
Pharmanovia Benelux B.V.  
Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

**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**  
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

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

**Luxembourg/Luxemburg**  
Pharmanovia Benelux 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**  
Pharmanovia Benelux B.V.  
Tel: + 31 (0) 76-5600030

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

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

**Polska**  
Apfel Pharm Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 694 775 205

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om Methylthioniniumchlorid Proveblue på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

**Forberedelse til intravenøs administration**

Anvendes umiddelbart efter anbrud. Indgives meget langsomt over et tidsrum på 5 minutter.

Methylthioniniumchlorid Proveblue er hypotonisk og kan fortyndes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning for at undgå lokale smerter, navnlig hos den pædiatriske population. Må ikke fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0.9%) injektionsvæske, opløsning, fordi det er blevet påvist, at chlorid nedsætter opløseligheden af methylthioniniumchlorid.

Yderligere oplysninger om, hvordan Methylthioniniumchlorid Proveblue kan indgives, findes i punkt 3 i indlægssedlen.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.