

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 5 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.

Κάθε φύσιγγα των 10 ml περιέχει 50 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.

Κάθε φύσιγγα των 2 ml περιέχει 10 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Διαυγές σκούρο μπλε διάλυμα με pH από 3,0 έως 4,5.

Η οσμωμοριακότητα κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 10 και 15 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Οξεία συμπτωματική θεραπεία της μεθαιμοσφαιριναιμίας που προκαλείται από φαρμακευτικά και χημικά προϊόντα.

Το Methylthioninium chloride Proveblue ενδείκνυται για ενήλικες, παιδιά και εφήβους (ηλικίας 0 έως 17 ετών).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Methylthioninium chloride Proveblue πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

#### Δοσολογία

##### Ενήλικες

Η συνήθης δόση είναι 1 έως 2 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, δηλαδή 0,2-0,4 ml ανά κιλό σωματικού βάρους, χορηγούμενη σε χρονικό διάστημα 5 λεπτών.

Η επαναλαμβανόμενη δόση (1 έως 2 mg/kg σωματικού βάρους, δηλαδή 0,2-0,4 ml/kg σωματικού βάρους) μπορεί να χορηγηθεί μία ώρα μετά την πρώτη δόση σε περιπτώσεις επίμονων ή υποτροπιάζόντων συμπτωμάτων, ή εάν τα επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης παραμένουν σημαντικά υψηλότερα από το φυσιολογικό εύρος των κλινικών τιμών.

Η θεραπεία δεν υπερβαίνει συνήθως τη μία ημέρα. Η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση της θεραπείας είναι 7 mg/kg και δεν πρέπει να υπερβαίνεται, καθώς η χορήγηση Methylthioninium chloride Proveblue σε δόση μεγαλύτερη από τη μέγιστη μπορεί να προκαλέσει μεθαιμοσφαιριναιμία σε ευάλωτους ασθενείς.

Σε περίπτωση μεθαιμοσφαιριναιμίας προκαλούμενης από ανιλίνη ή δαψόνη, η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση για τη θεραπεία είναι 4 mg/kg (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τη στήριξη της χορήγησης δόσης με συνεχή έγχυση είναι πολύ περιορισμένα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

## *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

## *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε βρέφη άνω των 3 μηνών, παιδιά και εφήβους και σε ενήλικες, η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) είναι 1-2 mg/kg σωματικού βάρους. Εάν χορηγηθεί δόση 1 mg/kg, μπορεί να χορηγηθεί επαναλαμβανόμενη δόση 1 mg/kg μία ώρα μετά την πρώτη δόση σε περιπτώσεις επίμονων συμπτωμάτων ή συμπτωμάτων που υποτροπιάζουν ή εάν τα επίπεδα της μεθαιμοσφαιρίνης παραμένουν σημαντικά υψηλότερα από το φυσιολογικό κλινικό εύρος. Η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι 2 mg/kg (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε βρέφη άνω των 3 μηνών, παιδιά και εφήβους και σε ενήλικες, η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) είναι μία εφάπαξ δόση του 1 mg/kg σωματικού βάρους. Η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι 1 mg/kg.

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε βρέφη ηλικίας 3 μηνών ή νεαρότερα και σε νεογέννητα βρέφη με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα και το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Μπορεί να ληφθούν υπόψη χαμηλότερες μέγιστες αθροιστικές δόσεις (<0,5 mg/kg σωματικού βάρους).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου με και χωρίς αιμοκάθαρση δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Βρέφη ηλικίας άνω των 3 μηνών, παιδιά και έφηβοι:

Ίδια δοσολογία με τους ενήλικες.

Βρέφη ηλικίας 3 μηνών ή μικρότερα και νεογνά:

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,3-0,5 mg/kg σωματικού βάρους, δηλαδή 0,06 έως 0,1 ml/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη σε χρονικό διάστημα 5 λεπτών.

Η επαναλαμβανόμενη δόση (0,3 έως 0,5 mg/kg σωματικού βάρους, δηλαδή 0,06-0,1 ml/kg σωματικού βάρους) μπορεί να χορηγηθεί μία ώρα μετά την πρώτη δόση σε περιπτώσεις επίμονων ή υποτροπιάζόντων συμπτωμάτων, ή εάν τα επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης παραμένουν σημαντικά υψηλότερα από το φυσιολογικό εύρος των κλινικών τιμών (για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια, βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία δεν υπερβαίνει συνήθως τη μία ημέρα.

Τρόπος χορήγησης Για ενδοφλέβια χρήση.

Το Methylthioninium chloride Proveblue είναι υποτονικό και μπορεί να αραιωθεί σε ενέσιμο διάλυμα 50 ml γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για την αποφυγή του τοπικού πόνου, ιδίως στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Η ένεση πρέπει να χορηγείται με πολύ αργό ρυθμό για χρονικό διάστημα 5 λεπτών.

Δεν πρέπει να χορηγείται με υποδόρια ή ενδορραχιαία ένεση.

Για οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τις θειαζινικές χρωστικές.
- Ασθενείς με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) λόγω του κινδύνου αιμολυτικής αναιμίας.
- Ασθενείς με μεθαιμοσφαιριναιμία προκαλούμενη από νιτρώδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας της δηλητηρίασης με κυανιούχα
- Ασθενείς με μεθαιμοσφαιριναιμία λόγω δηλητηρίασης από χλωρική ένωση.
- Ανεπάρκεια ρεδοκτάσης NADPH (φωσφορικό νικοτιναμιδο-αδενινοδινουκλεοτίδιο)

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γενικά

Το Methylthioninium chloride Proveblue πρέπει να χορηγείται αργά, με ένεση διάρκειας 5 λεπτών, προκειμένου να αποφεύγεται η παραγωγή πρόσθετης μεθαιμοσφαιρίνης λόγω των τοπικά υψηλών συγκεντρώσεων των συστατικών του φαρμάκου.

Το Methylthioninium chloride Proveblue προσδίδει ένα μπλε-πράσινο χρώμα στα ούρα και στα κόπρανα και ένα μπλε χρώμα στο δέρμα, γεγονός που μπορεί να εμποδίσει τη διάγνωση της κύανωσης.

Σε ασθενείς με μεθαιμοσφαιριναιμία προκαλούμενη από ανιλίνη ενδέχεται να απαιτούνται επαναλαμβανόμενες δόσεις χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο, καθώς αυτό μπορεί να επιδεινώσει τον σχηματισμό σωματιδίων του Heinz και την αιμολυτική αναιμία. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων, ενώ η συνολική αθροιστική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg/kg.

Το Methylthioninium chloride Proveblue μπορεί να επιδεινώσει την προκαλούμενη από δαψόνη αιμολυτική αναιμία, λόγω του σχηματισμού ενεργών μεταβολιτών υδροξυλαμίνης της δαψόνης που οξειδώνουν την αιμοσφαιρίνη. Για τους ασθενείς με μεθαιμοσφαιριναιμία προκαλούμενη από δαψόνη συνιστάται να μην υπερβαίνεται η αθροιστική δόση των 4 mg/kg σε κάθε θεραπεία.

Σε περιπτώσεις υπόνοιας μεθαιμοσφαιριναιμίας, συνιστάται έλεγχος κορεσμού οξυγόνου με οξυγονομετρία, όταν αυτό είναι εφικτό, καθώς η σφυγμική οξυγονομετρία ενδέχεται να παρέχει εσφαλμένη εκτίμηση του κορεσμού οξυγόνου κατά τη διάρκεια της χορήγησης χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου.

Οι αναισθησιολόγοι πρέπει να είναι προσεκτικοί σε ό,τι αφορά τη μεθαιμοσφαιριναιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με δαψόνη, καθώς και την παρεμβολή διφασματικού δείκτη (BIS, Bispectral Index) στη χορήγηση Methylthioninium chloride Proveblue.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Methylthioninium chloride Proveblue, καθώς και μετά την ολοκλήρωση αυτής, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και

μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, καθώς η υπόταση και η καρδιακή αρρυθμία είναι δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αδυναμία απόκρισης στο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο υποδεικνύει ανεπάρκεια ρεδοκτάσης κυτοχρώματος β5, ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης ή θειοαιμοσφαιριναιμία. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών.

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρό ή θανατηφόρο σεροτονεργικό σύνδρομο, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σεροτονεργικά φάρμακα. Αποφεύγετε την ταυτόχρονη χρήση χλωριούχου μεθυλοθειονινίου με εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), σεροτονίνη και αναστολείς της επαναπρόληψης νορεπινεφρίνης (SNRI), αναστολείς της μονοαμινικής οξειδάσης και οπιουειδή (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο σε συνδυασμό με σεροτονεργικά φάρμακα θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση συνδρόμου σεροτονίνης. Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα συνδρόμου σεροτονίνης, διακόψτε τη χρήση του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου και εκκινήστε υποστηρικτική θεραπεία.

#### Ασθενείς με υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο αραιωμένο σε ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη, καθώς οι εν λόγω παθήσεις ενδέχεται να επιδεινωθούν από το διάλυμα γλυκόζης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε νεογνά και βρέφη ηλικίας κάτω των 3 μηνών, λόγω της χαμηλότερης συγκέντρωσης ρεδοκτάσης NADPH-μεθαιμοσφαιρίνης που απαιτείται για τη μετατροπή της μεθαιμοσφαιρίνης σε αιμοσφαιρίνη, γεγονός που καθιστά τα εν λόγω βρέφη πιο ευάλωτα σε μεθαιμοσφαιριναιμία προκαλούμενη από υψηλές δόσεις χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.

#### Φωτοευαισθησία

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο ενδέχεται να προκαλέσει δερματική αντίδραση φωτοευαισθησίας, σε περίπτωση έκθεσης σε ισχυρές φωτεινές πηγές, όπως φωτοθεραπεία, αυτές που απαντώνται σε χειρουργεία ή τοπικά από φωτίζουσες συσκευές, όπως οξύμετρα παλμού. Συμβουλευτείτε τους ασθενείς να λαμβάνουν μέτρα προστασίας έναντι της έκθεσης στο φως, καθώς μετά τη χορήγηση χλωριούχου μεθυλοθειονινίου ενδέχεται να παρουσιαστεί φωτοευαισθησία.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ενισχύουν τη σεροτενεργική μετάδοση, λόγω της πιθανότητας σοβαρών αντιδράσεων από το ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένου του δυνητικά θανατηφόρου συνδρόμου σεροτονίνης. Αυτά συμπεριλαμβάνουν τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), της βουπροπιόνης, της βουσπιρόνης, της κλομιπραμίνης, της μιρταζαπίνης και της βενλαφαξίνης. Τα οπιουειδή, όπως για παράδειγμα, η τραμαδόλη, η φαιντανύλη, η πεθιδίνη και η δεξτρομεθοράνη μπορεί επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης του συνδρόμου σεροτονίνης, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο. Εάν δεν είναι δυνατόν να αποφευχθεί η ενδοφλέβια χρήση χλωριούχου μεθυλοθειονινίου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σεροτονεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να επιλέγεται η χαμηλότερη δυνατή δόση και ο ασθενής να παρακολουθείται στενά για επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) έως και 4 ώρες μετά από τη χορήγηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο είναι ένας ισχυρός αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (βλ. παράγραφο 4. 4).

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο είναι *in vitro* επαγωγέας του CYP1A2. Αυτή η αλληλεπίδραση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική, καθώς η θεραπεία με χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο δεν υπερβαίνει συνήθως τη μία ημέρα.

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 2 mg/kg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου (μπλε του μεθυλενίου) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης (CYP3A4), της καφεΐνης (CYP1A2), της ομεπραζόλης (CYP2C19), της βαρφαρίνης (CYP2C9) και της δεξτρομεθορφάνης (CYP2D6).

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο είναι ισχυρός αναστολέας των μεταφορέων OCT2, MATE1 και MATE2-K. Οι κλινικές συνέπειες της αναστολής δεν είναι γνωστές. Η χορήγηση methylthioninium chloride Proveblue είναι δυνατόν να αυξήσει ή να μειώσει παροδικά την έκθεση σε φάρμακα που αποβάλλονται κυρίως μέσω νεφρικής μεταφοράς στην οποία εμπλέκεται η οδός του OCT2/MATE, συμπεριλαμβανομένης της σιμετιδίνης, της μετφορμίνης και της ακυκλοβίρης.

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο είναι υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-grp). Οι κλινικές συνέπειες θεωρείται πιθανό να είναι ελάχιστες, λόγω της παροδικής και εφάπαξ χρήσης, η οποία συμβαίνει συνήθως στα πλαίσια οξείας έκτακτης ανάγκης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

**Κύηση** Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Methylthioninium chloride Proveblue δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο, π.χ. σε περιπτώσεις απειλητικής για τη ζωή μεθαιμοσφαιριναιμίας.

#### **Θηλασμός**

Δεν είναι γνωστό εάν το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Σύμφωνα με τα δεδομένα κινητικής, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται για χρονικό διάστημα έως και 8 ημερών μετά τη θεραπεία με Methylthioninium chloride Proveblue.

#### **Γονιμότητα**

Έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο μειώνει την κινητικότητα του ανθρώπινου σπέρματος με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το methylthioninium chloride έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η οδήγηση μπορεί πράγματι να επηρεαστεί λόγω συγχυτικής κατάστασης, ζάλης και πιθανών διαταραχών στην όραση.

Ωστόσο, ο κίνδυνος είναι περιορισμένος, καθώς το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για οξεία χορήγηση μόνο σε επείγουσες καταστάσεις σε νοσοκομεία.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### **Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας**

Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών είναι ζάλη, παραισθησία, δυσγευσία, ναυτία, αποχρωματισμός του δέρματος, χρωματουρία, εφίδρωση, άλγος στη θέση ένεσης και πόνος σε άκρο.

Η ενδοφλέβια ένεση γλωριούχου μεθυλοθειονινίου έχει προκαλέσει περιστασιακά υπόταση και καρδιακές αρρυθμίες, διαταραχές οι οποίες ενδέχεται να αποβούν θανατηφόρες σε σπάνιες περιπτώσεις.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα παρατηρούνται σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους (ηλικίας 0 έως 17 ετών) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (εκτός από υπερχολερυθριναιμία, που παρατηρείται μόνο σε βρέφη). Οι συχνότητες εμφάνισης είναι μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Όπου αναφέρεται, η συχνότητα βασίζεται σε πολύ μικρό μέγεθος δείγματος.

<b>Κατηγορία οργανικού συστήματος</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Συχνότητα</b>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μεθαιμοσφαιριναιμία	Μη γνωστές
	Υπερχολερυθριναιμία <sup>1</sup>	Μη γνωστές
	Αιμολυτική αναιμία	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτικές αντιδράσεις	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συγχυτική κατάσταση	Μη γνωστές
	Διέγερση	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Πολύ συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές
	Άγχος	Συχνές
	Τρόμος	Μη γνωστές
	Πυρετός	Μη γνωστές
	Αφασία	Μη γνωστές
	Παραισθησία	Πολύ συχνές
	Δυσγευσία	Πολύ συχνές
	Σύνδρομο σεροτονίνης με ταυτόχρονη χρήση σεροτονεργικών φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.5)	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Μυδρίαση	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Καρδιακή αρρυθμία	Μη γνωστές
	Ταχυκαρδία	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Μη γνωστές
	Υπόταση	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Μη γνωστές
	Ταχύπνοια	Μη γνωστές
	Υποξία	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές

	Κοιλιακός πόνος	Συχνές
	Αποχρωματισμός των κοπράνων (μπλε-πράσινα)	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αποχρωματισμός του δέρματος (μπλε)	Πολύ συχνές
	Εφίδρωση	Πολύ συχνές
	Κνίδωση	Μη γνωστές
	Φωτοτοξικότητα / φωτοευαισθησία	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Χρωματουρία (μπλε-πράσινο)	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Θωρακικό άλγος	Συχνές
	Τοπική νέκρωση των ιστών στη θέση ένεσης	Μη γνωστές
	Άλγος στη θέση της ένεσης	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Μείωση της αιμοσφαιρίνης	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πόνος στα άκρα	Πολύ συχνές

<sup>1</sup> Αναφέρθηκε μόνο σε βρέφη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ίδιες με αυτές που παρατηρούνται σε ενήλικες (εκτός από την υπερχοληρυθριναιμία, που αναφέρθηκε μόνο σε βρέφη).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Άτομα χωρίς μεθαιμοσφαιριναιμία

Η χορήγηση μεγάλων ενδοφλέβιων δόσεων ( $\geq 7$  mg/kg) Methylthioninium chloride Proveblue σε άτομα χωρίς μεθαιμοσφαιριναιμία προκαλεί ναυτία και έμετο, αίσθημα σύσφιξης του θώρακα, θωρακικό άλγος, ταχυκαρδία, προκαταβολικό φόβο, έντονη εφίδρωση, τρόμο, μυδρίαση, μπλε-πράσινη χρώση των ούρων, μπλε χρώση του δέρματος και των βλεννογόνων υμένων, κοιλιακό άλγος, ζάλη, παραισθησία, κεφαλαλγία, σύγχυση, υπέρταση, ήπια μεθαιμοσφαιριναιμία (έως 7%) και μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ισοπέδωση ή αναστροφή κυμάτων T). Τα συμπτώματα αυτά υποχωρούν εν γένει εντός 2-12 ωρών μετά την ένεση.

### Άτομα με μεθαιμοσφαιριναιμία

Οι αθροιστικές δόσεις χλωριούχου μεθυλοθειονινίου ενδέχεται να προκαλέσουν δύσπνοια και ταχύπνοια, που σχετίζονται ενδεχομένως με τη μειωμένη ύπαρξη οξυγόνου που προκαλείται από τη μεθαιμοσφαιριναιμία, καθώς επίσης και θωρακικό άλγος, τρόμο, κυάνωση και αιμολυτική αναιμία.



Αιμολυτική αναιμία έχει επίσης παρατηρηθεί σε περιπτώσεις σοβαρής υπερδοσολογίας (20-30 mg/kg) σε βρέφη και ενήλικες με μεθαιμοσφαιριναιμία προκαλούμενη από ανιλίνη ή χλωρική ένωση. Σε ασθενείς με σοβαρή αιμόλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί αιμοδιύλιση.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η υπερχοληρυθριναιμία έχει παρατηρηθεί σε βρέφη μετά από τη χορήγηση 20 mg/kg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.

Μετά τη χορήγηση δόσης 20 mg/kg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου επήλθαν 2 θάνατοι βρεφών. Αμφότερα τα βρέφη είχαν πολύπλοκο ιατρικό ιστορικό και το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο ευθυνόταν μόνο εν μέρει για τον θάνατό τους.

Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν υπό επιτήρηση, τα επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνονται τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, εάν κρίνεται απαραίτητο.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: όλα τα άλλα θεραπευτικά προϊόντα, αντίδοτα, κωδικός ATC: V03AB17.

Σε χαμηλές συγκεντρώσεις *in vivo* το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο επιταχύνει τη μετατροπή της μεθαιμοσφαιρίνης σε αιμοσφαιρίνη. Έχει παρατηρηθεί ότι το Methylthioninium chloride Proveblue προκαλεί επιλεκτικά χρώση των ιστών. Η χρήση του σε επεμβάσεις παραθυρεοειδών (δεν ενδείκνυται) έχει προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ, στις περιπτώσεις που χορηγήθηκε ταυτόχρονα με σεροτονεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου στη θεραπεία της μεθαιμοσφαιριναιμίας στον παιδιατρικό πληθυσμό καταδείχθηκε σε δύο αναδρομικές μελέτες και σε μία ανοιχτή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται επίσης και μεμονωμένα περιστατικά αποτελεσματικότητας.

Για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια, βλ. παράγραφο 4.4.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το Methylthioninium chloride Proveblue απορροφάται ταχέως από τους ιστούς. Επίσης, απορροφάται καλώς μέσω της στοματικής οδού. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης αποβάλλεται με τα ούρα, συνήθως με τη μορφή χλωριούχου λευκομεθυλοθειονινίου.

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής (SD) του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 24,7 (7,2) ώρες.

Μετά από εφάπαξ δόση χλωριούχου μεθυλοθειονινίου 1 mg/kg, η  $AUC_{0-96h}$  αυξήθηκε κατά 52%, 116% και 192% σε άτομα με ήπια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) 60 – 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), μέτρια (eGFR 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) και σοβαρή (eGFR 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η  $C_{max}$  αυξήθηκε κατά 42%, 34% και 15% σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα. Ο χρόνος ημιζωής παρέμεινε αμετάβλητος σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Ένας μεγαλύτερος μέσος χρόνος ημιζωής 33 ωρών αναφέρθηκε σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η  $AUC_{0-96h}$  του Azure B αυξήθηκε κατά 29%, 94% και 339% μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 1 mg/kg σε άτομα με ήπια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) 60 – 89 mL/min/1,73

m<sup>2</sup>), μέτρια (eGFR 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) και σοβαρή (eGFR 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η C<sub>max</sub> αυξήθηκε κατά 23%, 13% και 65% σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντίστοιχα.

Το methylthionium chloride Proveblue είναι *in vitro* αναστολέας του P-gp.

Το methylthionium chloride Proveblue δεν είναι *in vitro* υπόστρωμα για την BCRP ή τον OCT2 και δεν είναι *in vitro* αναστολέας των BCRP, OAT1 ή OAT3.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας ενός μήνα σε σκύλους δεν κατέδειξε μακροσκοπικές τοξικές επιδράσεις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρατηρούνται σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα επίπεδα κλινικής έκθεσης και πιθανόν σχετίζονται με την κλινική χρήση, ήταν μέτρια αναγεννητική αναιμία σχετιζόμενη με αυξημένη μέση συγκέντρωση αιμοπεταλίων και επίπεδα ινωδογόνου, ελάχιστη αύξηση στα μέσα συνολικά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μέτριων επιπέδων χολερυθρίνης στα ούρα.

#### Γονοτοξικότητα

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο παρουσίασε μεταλλαξιογόνο δράση σε δοκιμές μετάλλαξης γονιδίων σε βακτήρια και κύτταρα λεμφώματος ποντικών, όχι όμως σε *in vivo* δοκιμές μικροπυρήνων ποντικών χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε δόση 62 mg/kg.

#### Καρκινογένεση

Σε αρσενικούς ποντικούς και αρουραίους παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογόνου δράσης του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου. Οι ενδείξεις καρκινογένεσης που παρατηρήθηκαν σε θηλυκούς ποντικούς ήταν διαφορούμενες. Σε θηλυκούς αρουραίους δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη καρκινογόνου δράσης.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Έχει καταδειχθεί *in vitro* ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο μειώνει την κινητικότητα του ανθρώπινου σπέρματος με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Επίσης, έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει την ανάπτυξη καλλιεργημένων εμβρύων 2 κυττάρων και την παραγωγή προγεστερόνης σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ωχρινικά κύτταρα.

Επιδράσεις τερατογένεσης παρατηρήθηκαν σε αρουραίους και κουνέλια, με τοξικότητα στα έμβρυα και στις μητέρες. Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένος βαθμός απορρόφησης σε αρουραίους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται ειδικά με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), καθώς έχει αποδειχθεί ότι τα χλωριούχα άλατα μειώνουν τη διαλυτότητα του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

Μετά το άνοιγμα ή την αραίωσης: Από μικροβιολογικής απόψεως, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη φύσιγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φύσιγγα τύπου I.

Κάθε κουτί περιέχει μία θήκη με 5 φύσιγγες των 10 ml.

Κάθε κουτί περιέχει μία θήκη με 5 ή 20 φύσιγγες των 2 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Μόνο για εφάπαξ χρήση.

Το Methylthioninium chloride Proveblue μπορεί να αραιωθεί σε ενέσιμο διάλυμα 50 ml γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για την αποφυγή του τοπικού πόνου, ιδίως στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Πριν από τη χορήγηση, συνιστάται ο έλεγχος των παρεντερικών διαλυμάτων, προκειμένου να διαπιστωθεί ότι δεν περιέχουν σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε το Methylthioninium chloride Proveblue εάν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, είναι θαμπό, θολό ή περιέχει ιζήματα ή σωματίδια. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Γαλλία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/682/01

EU/1/11/682/02

EU/1/11/682/03

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Μάιος 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης : 8 Φεβρουάριος 2016

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ  
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΟΝΕΝΙΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα  
χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 5 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.  
Κάθε φύσιγγα των 10 ml περιέχει 50 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.  
Κάθε φύσιγγα των 2 ml περιέχει 10 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Υδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα  
5 φύσιγγες των 10 ml

50 mg/10 ml

5 φύσιγγες των 2 ml  
20 φύσιγγες των 2 ml  
10 mg/2 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Μόνο για ενδοφλέβια χρήση.  
Για αργή ενδοφλέβια ένεση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**



**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά το άνοιγμα ή την αραίωση.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη φύσιγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Μόνο για εφάπαξ χρήση. Τυχόν εναπομείναν διάλυμα στην ανοιχτή φύσιγγα πρέπει να απορρίπτεται.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 130 13 Marseille, Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΥΣΙΓΓΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml ένεση  
χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο  
Μόνο για ενδοφλέβια χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

50 mg/10 ml  
10 mg/2 ml

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το νοσηλευτικό προσωπικό.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Methylthioninium chloride Proveblue και ποια είναι η χρήση του.
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Methylthioninium chloride Proveblue.
3. Πώς θα σας δοθεί το Methylthioninium chloride Proveblue.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Methylthioninium chloride Proveblue.
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Methylthioninium chloride Proveblue και ποια είναι η χρήση του

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (γνωστό επίσης και ως κυανό του μεθυλενίου) ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντίδοτα.

Το Methylthioninium chloride Proveblue θα χορηγηθεί σε εσάς ή στο παιδί σας (ηλικίας 0-17 ετών) για τη θεραπεία προβλημάτων στο αίμα που προκαλούνται από την έκθεση σε ορισμένα φάρμακα ή χημικές ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν μια νόσο που ονομάζεται μεθαιμοσφαιριναιμία.

Στη μεθαιμοσφαιριναιμία, το αίμα σας περιέχει υπερβολική ποσότητα μεθαιμοσφαιρίνης (μη φυσιολογική μορφή αιμοσφαιρίνης η οποία δεν μπορεί να μεταφέρει αποτελεσματικά το οξυγόνο στον οργανισμό). Το φάρμακο αυτό βοηθάει στην επαναφορά της αιμοσφαιρίνης στα φυσιολογικά επίπεδα και στην αποκατάσταση της μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Methylthioninium chloride Proveblue

##### Μην πάρετε το Methylthioninium chloride Proveblue

- σε περίπτωση αλλεργίας στο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο ή σε άλλες θειαζινικές χρωστικές,
- σε περίπτωση που ο οργανισμός σας δεν παράγει επαρκή ποσότητα του ενζύμου G6PD (αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης),
- σε περίπτωση που ο οργανισμός σας δεν παράγει επαρκή ποσότητα του ενζύμου ρεδουκτάση NADPH (φωσφορικό νικοτιναμίδο-αδενοδινουκλεοτίδιο),
- σε περίπτωση που η διαταραχή στο αίμα σας έχει προκληθεί από νιτρώδες κατά τη διάρκεια της θεραπείας της δηλητηρίασης με κυανιούχα,
- σε περίπτωση που η διαταραχή στο αίμα σας έχει προκληθεί από δηλητηρίαση από χλωρική ένωση.

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Methylthioninium chloride Proveblue

- εάν έχετε μέτρια ή σοβαρή νεφρική νόσο, απαιτείται χαμηλότερη εφάπαξ δόση (1 έως 2 mg/kg κατ' ανώτατο όριο),
- εάν η διαταραχή στο αίμα σας έχει προκληθεί από μια χημική ουσία που ονομάζεται ανιλίνη, η οποία περιέχεται στις χρωστικές. Ενδέχεται να απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις, ενώ η συνολική αθροιστική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg/kg (βλ. παράγραφο 3 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης),

- εάν η διαταραχή στο αίμα σας έχει προκληθεί από ένα φάρμακο που ονομάζεται δαυόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λέπρας και άλλων δερματικών παθήσεων). Ενδέχεται να απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις, ενώ η συνολική αθροιστική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg/kg (βλ. παράγραφο 3),
- εάν πάσχετε από υπεργλυκαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη, καθώς οι παθήσεις αυτές ενδέχεται να επιδεινωθούν από το διάλυμα γλυκόζης που χρησιμοποιείται για την αραίωση του φαρμάκου,
- εάν τα ούρα και τα κόπρανά σας είναι μπλε-πράσινα. Ενδέχεται το δέρμα σας να χρωματιστεί και αυτό μπλε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Methylthioninium chloride Proveblue. Ο αποχρωματισμός αυτός είναι αναμενόμενος και εξαφανίζεται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν κάποιο από τα προαναφερόμενα ισχύει στην περίπτωση σας.

### **Φωτοευαισθησία**

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο ενδέχεται να προκαλέσει αντίδραση φωτοευαισθησίας στο δέρμα (αντίδραση παρόμοια με ηλιακό έγκαυμα) μετά από έκθεση σε ισχυρές φωτεινές πηγές, όπως φωτοθεραπεία, φώτα σε χειρουργεία και οξύμετρα παλμού.

Θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα προστασίας έναντι της έκθεσης στο φως.

### **Εξετάσεις παρακολούθησης**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Methylthioninium chloride Proveblue, καθώς και μετά την ολοκλήρωση αυτής, θα υποβληθείτε σε εξετάσεις παρακολούθησης.

### **Παιδιά**

#### **Προσέξτε ιδιαίτερα με το Methylthioninium chloride Proveblue:**

- για νεογνά και βρέφη ηλικίας 3 μηνών και μικρότερα συνιστώνται χαμηλότερες δόσεις (βλ. παράγραφο 3 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης).

**Άλλα φάρμακα και Methylthioninium chloride Proveblue** Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Δεν πρέπει να λαμβάνετε το Methylthioninium chloride ταυτόχρονα με συγκεκριμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή του άγχους, τα οποία επηρεάζουν μια χημική ουσία του εγκεφάλου, τη σεροτονίνη. Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα, το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο ενδέχεται να προκαλέσει σύνδρομο σεροτονίνης, το οποίο μπορεί να είναι δυνητικά απειλητικό για τη ζωή. Στα φάρμακα αυτά περιλαμβάνονται:

- οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), όπως η σιταλοπράμη, η εσιταλοπράμη, η φλουοξετίνη, η φλουβοξαμίνη, η παροξετίνη, η σερτραλίνη και η ζιμελιδίνη,
- βουπροπιόνη,
- βουσπιρόνη,
- κλομιπραμίνη,
- μιρταζαπίνη,
- βενλαφαξίνη
- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης.

Τα οπιοειδή, όπως για παράδειγμα, η τραμαδόλη, η φαιντανύλη, η πεθιδίνη και η δεξτρομετορφάνη, μπορεί επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου σεροτονίνης, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο.

Ωστόσο, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ενδοφλέβια χορήγηση του Methylthioninium chloride Proveblue, πρέπει να λάβετε τη χαμηλότερη δυνατή δόση και να βρίσκεστε υπό στενή παρακολούθηση για χρονικό διάστημα διάρκειας έως και 4 ωρών μετά από τη χορήγηση.

Εάν έχετε απορίες για το αν πρέπει να λάβετε αυτό το φάρμακο συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

### **Κύση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν συνιστάται η χρήση του Methylthioninium chloride Proveblue κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κρίνεται σαφώς απαραίτητο, όπως για παράδειγμα σε περίπτωση που απειλείται η ζωή του ασθενούς.

Λόγω έλλειψης διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με το εάν το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται για χρονικό διάστημα έως και 8 ημερών μετά από τη χορήγηση του εν λόγω φαρμάκου.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές, καθώς το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

### **3. Πώς θα σας δοθεί το Methylthioninium chloride Proveblue**

Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει το φάρμακο αργά με ένεση σε μία φλέβα (ενδοφλεβίως) διάρκειας 5 λεπτών.

#### **Ενήλικες, παιδιά ηλικίας άνω των 3 μηνών και ηλικιωμένοι**

Η συνήθης δόση είναι 1 έως 2 mg ανά κιλό σωματικού βάρους, δηλαδή 0,2 έως 0,4 ml ανά κιλό σωματικού βάρους, χορηγούμενη σε χρονικό διάστημα 5 λεπτών. Μία ώρα μετά μπορεί να χορηγηθεί δεύτερη δόση, εφόσον απαιτείται.

Η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση για τη θεραπεία είναι 7 mg/kg.

Εάν η διαταραχή του αίματός σας έχει προκληθεί από ανιλίνη ή δαψόνη, η συνολική αθροιστική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg/kg (βλ. παράγραφο 2).

Συνήθως, η θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία ημέρα.

#### **Νεφρική δυσλειτουργία**

Σε βρέφη άνω των 3 μηνών, παιδιά και εφήβους και σε ενήλικες, η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) είναι 1-2 mg/kg σωματικού βάρους. Εάν χορηγηθεί δόση 1 mg/kg, μπορεί να χορηγηθεί επαναλαμβανόμενη δόση 1 mg/kg μία ώρα μετά την πρώτη δόση σε περιπτώσεις επίμονων συμπτωμάτων ή συμπτωμάτων που υποτροπιάζουν ή εάν τα επίπεδα της μεθαιμοσφαιρίνης παραμένουν σημαντικά υψηλότερα από το φυσιολογικό κλινικό εύρος. Η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι 2 mg/kg.

Σε βρέφη άνω των 3 μηνών, παιδιά και εφήβους και σε ενήλικες, η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) είναι μία εφάπαξ δόση του 1 mg/kg σωματικού βάρους. Η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι 1 mg/kg.

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε βρέφη ηλικίας 3 μηνών ή νεαρότερα και σε νεογέννητα βρέφη με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα και το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Μπορεί να ληφθούν υπόψη χαμηλότερες μέγιστες αθροιστικές δόσεις (<0,5 mg/kg σωματικού βάρους).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### **Βρέφη ηλικίας 3 μηνών ή μικρότερα**

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,3 έως 0,5 mg/kg σωματικού βάρους, δηλαδή 0,06 έως 0,1 ml/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη για χρονικό διάστημα 5 λεπτών.

Η επαναλαμβανόμενη δόση (0,3 έως 0,5 mg/kg σωματικού βάρους, δηλαδή 0,06-0,1 ml/kg σωματικού βάρους) μπορεί να χορηγηθεί μία ώρα μετά την πρώτη δόση σε περιπτώσεις επίμονων ή υποτροπιάζόντων συμπτωμάτων. Συνήθως, η θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μία ημέρα.

Το φάρμακο αυτό μπορεί να αραιωθεί σε ενέσιμο διάλυμα 50 ml γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για την αποφυγή του τοπικού πόνου, ιδίως σε παιδιά.

#### **Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Methylthioninium chloride Proveblue από την κανονική**

Καθώς το φάρμακο αυτό θα σας χορηγηθεί κατά την παραμονή σας στο νοσοκομείο, είναι απίθανο να λάβετε πολύ μεγάλη ή πολύ μικρή δόση, ωστόσο, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- αδιαθεσία,
- πόνος στο στομάχι,
- θωρακικό άλγος,
- ζάλη,
- κεφαλαλγία,
- εφίδρωση,
- σύγχυση,
- αύξηση της μεθαιμοσφαιρίνης (μη φυσιολογική μορφή αιμοσφαιρίνης στο αίμα),
- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- μη φυσιολογικοί υψηλοί καρδιακοί παλμοί,
- τρόμος,
- αποχρωματισμός του δέρματος, το δέρμα σας μπορεί να γίνει μπλε,
- μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει χλωμό δέρμα, δυσκολία στην αναπνοή και αδυναμία,
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και του άσπρου των ματιών), σύμπτωμα που αναφέρθηκε μόνο σε βρέφη.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το methylthioninium chloride Proveblue μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ίδιες για τους ενήλικες και τα παιδιά, εκτός από τον ίκτερο, ο οποίος έχει αναφερθεί μόνο σε βρέφη.

- **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
  - πόνος σε άκρο
  - ζάλη
  - εφίδρωση
  - αποχρωματισμός του δέρματος. Το δέρμα σας μπορεί να χρωματιστεί μπλε
  - μπλε ή πράσινα ούρα
  - μούδιασμα και μυρμηκίαση
  - μη φυσιολογική γεύση στο στόμα
  - ναυτία
- **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):
  - πόνος στο στομάχι
  - πόνος στο στήθος



- πονοκέφαλος
- άγχος
- άλγος στη θέση ένεσης
- έμετος
- **Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):
  - σύνδρομο σεροτονίνης, όταν το Methylthioninium chloride Proveblue λαμβάνονταν με ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης ή του άγχους, βλ. παράγραφο 2
  - μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (πρωτεΐνη στα ερυθρά αιμοσφαίρια που μεταφέρει το οξυγόνο στο αίμα) ενδέχεται να αναφερθούν σε αιματολογικές εξετάσεις
  - μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία ενδέχεται να σας προκαλέσει ωχρότητα του δέρματος δύσπνοια και αδυναμία
  - τοπική ιστική βλάβη στη θέση ένεσης
  - ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών) – αυτός έχει αναφερθεί μόνο σε βρέφη
  - προβλήματα με την ομιλία
  - υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση
  - διέγερση
  - έλλειψη οξυγόνου
  - ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, συμπεριλαμβανομένου παθολογικά αργού ή γρήγορου σφυγμού
  - βαριές αλλεργικές αντιδράσεις (η ονομαζόμενη αναφυλακτική αντίδραση, η οποία μπορεί να προκαλέσει πρήξιμο του λαιμού ή του προσώπου, δυσκολία στην αναπνοή ή βαρύ εξάνθημα)
  - αύξηση της μεθαιμοσφαιρίνης (μια παθολογική μορφή αιμοσφαιρίνης στο αίμα)
  - λαχάνιασμα
  - σύγχυση
  - τρέμουλο
  - κνίδωση
  - πυρετός
  - γρήγορη αναπνοή
  - διασταλμένες κόρες των ματιών
  - αποχρωματισμένα κόπρανα. Ενδέχεται να φαίνονται πράσινα ή μπλε
  - αυξημένη ευαισθησία του δέρματός σας στο φως (φωτοευαισθησία).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσεται το Methylthioninium chloride Proveblue**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, και στη φύσιγγα μετά από την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Πριν από τη χορήγηση της ένεσης, ο γιατρός ή το νοσηλευτικό προσωπικό θα ελέγξουν εάν η ημερομηνία λήξης στην ετικέτα έχει παρέλθει.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Φυλάσσετε τη φύσιγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά το άνοιγμα ή την αραίωση.

Μην χρησιμοποιείτε το Methylthioninium chloride Proveblue εάν το διάλυμα έχει αποχρωματιστεί, είναι θαμπό, θολό ή περιέχει ιζήματα ή σωματίδια.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Methylthioninium chloride Proveblue

- Η δραστική ουσία είναι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο.  
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 5 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.  
Κάθε φύσιγγα των 10 ml περιέχει 50 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.  
Κάθε φύσιγγα των 2 ml περιέχει 10 mg χλωριούχου μεθυλοθειονινίου.
- Τα άλλα συστατικά είναι ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Methylthioninium chloride Proveblue και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Methylthioninium chloride Proveblue είναι διαυγές σκούρο μπλε ενέσιμο διάλυμα, το οποίο διατίθεται σε διαφανείς φύσιγγες.

Κάθε κουτί περιέχει μία θήκη με 5 φύσιγγες των 10 ml.

Κάθε κουτί περιέχει μία θήκη με 5 φύσιγγες των 2 ml.

Κάθε κουτί περιέχει μία θήκη με 20 φύσιγγες των 2 ml.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Γαλλία

### Παραγωγός

Cenexi

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

### België/Belgique/Belgien

Pharmanovia Benelux B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

### Lietuva

Provepharm SAS

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

### България

Provepharm SAS

Тел.: + 33 (0)4 91 08 69 30

### Luxembourg/Luxemburg

Pharmanovia Benelux B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

### Česká republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o

Tel: +420 737 657 454

### Magyarország

Mediwings Pharma Kft.

Tel.: + 36 28 410 463

### Danmark

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

### Malta

Provepharm SAS

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

### Deutschland

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

Tel: + 49 (0) 6251-1083-0

### Nederland

Pharmanovia Benelux B.V.

Tel: + 31 (0) 76-5600030

### Eesti

Provepharm SAS

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

### Norge

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

### Ελλάδα

a VIPharma International AE

Τηλ: + 30-210-6194170

### Österreich

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

Tel: + 49 (0) 6251-1083-0

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

**Σκεύασμα για ενδοφλέβια χορήγηση**

Χρησιμοποιήστε το αμέσως μετά το άνοιγμα. Χορηγήστε την ένεση με πολύ αργό ρυθμό για 5 λεπτά.

Το Methylthioninium chloride Proveblue είναι υποτονικό και μπορεί να αραιωθεί σε ενέσιμο διάλυμα 50 ml γλυκόζης 50 mg/ml (5%) για την αποφυγή του τοπικού πόνου, ειδικότερα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Δεν πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%), καθώς έχει αποδειχθεί ότι τα χλωριούχα άλατα μειώνουν τη διαλυτότητα του χλωριούχου μεθυλοθειονινίου. Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χορήγησης του Methylthioninium chloride Proveblue περιλαμβάνονται στην παράγραφο 3 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.