

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 5 milligrammaa metyylylitioniinikloridia.

Yksi 10 millilitran ampulli sisältää 50 milligrammaa metyylylitioniinikloridia.

Yksi 2 millilitran ampulli sisältää 10 milligrammaa metyylylitioniinikloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Kirkas, tummansininen liuos, jonka pH-arvo on 3,0–4,5

Osmolaliteetti on yleensä 10–15 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lääke- ja kemikaalivalmisteiden aiheuttaman methemoglobinemian akuutti, oireenmukainen hoito. Methylthioninium chloride Proveblue on tarkoitettu aikuisten, lasten ja nuorten (0–17 vuoden ikäisten) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Methylthioninium chloride Proveblue -lääkevalmistetta saa antaa vain hoitoalan ammattilainen.

Annostus

Aikuiset

Tavanomainen annos on 1–2 mg/painokilo eli 0,2–0,4 ml/painokilo. Annos annetaan 5 minuutin aikana.

Toistettu annos (1–2 mg/painokilo eli 0,2–0,4 ml/painokilo) voidaan antaa yksi tunti ensimmäisen annoksen jälkeen, jos oireet jatkuvat tai toistuvat tai jos methemoglobiinitaso on merkitsevästi normaalia kliinistä tasoa korkeampi.

Hoito ei yleensä jatku yhtä päivää pitempään.

Suurin suositeltu kumulatiivinen annos hoitojakson aikana on 7 mg/kg, eikä tätä annosta saa ylittää, koska suositeltua enimmäisannosta suurempana annoksena Methylthioninium chloride voi aiheuttaa methemoglobinemiaa herkillä potilailla.

Aniliinin tai dapsenin aiheuttamassa methemoglobinemiassa suurin suositeltu kumulatiivinen annos hoitojakson aikana on 4 mg/kg (ks. kohta 4.4).

Käytettävissä olevat tiedot ovat liian rajalliset jatkuvan infuusion annossuositusta varten.

Erityispotilasryhmät

Ikääntyneet

Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Metyylitioniiniikloridikäytössä tulee noudattaa varovaisuutta sellaisilla potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus, koska tietoa on käytettävissä rajallisesti ja koska metyyliitioniiniikloridi poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisten kautta. Pienempiä annoksia (< 1 mg/kg) saatetaan tarvita.

Maksan vajaatoiminta

Lääkevalmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Yli 3 kuukautta vanhat imeväiset, lapset ja nuoret:
Sama annostus kuin aikuisilla.

3 kuukautta vanhat tai sitä nuoremmat imeväiset ja vastasyntyneet:
Suositeltava annos on 0,3–0,5 mg/painokilo eli 0,06–0,1 ml/painokilo. Annos annetaan 5 minuutin aikana.

Toistettu annos (0,3–0,5 mg/painokilo eli 0,06–0,1 ml/painokilo) voidaan antaa yksi tunti ensimmäisen annoksen jälkeen, jos oireet jatkuvat tai toistuvat tai jos methemoglobiinitaso on merkittävästi normaalia kliinistä tasoa korkeampi (tärkeitä tietoja turvallisuudesta, ks. kohta 4.4).

Hoito ei yleensä jatku yhtä päivää pitempään.

Antotapa

Laskimonsisäiseen käyttöön.

Methylthioninium chloride Proveblue on hypotoninen ja se voidaan laimentaa 50 millilitraan glukoosi-injektionestettä, jonka pitoisuus on 50 mg/ml (5 %), jotta paikallinen kipu voidaan välttää, etenkin pediatrisilla potilailla.

Se tulee injisoida hyvin hitaasti viiden minuutin aikana.

Sitä ei saa antaa ihonalaisena eikä intratekaalisena injektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelemisestä ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muulle tiatsiiniväriaineelle.
- Potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenasin puutos (G6PD) hemolyyttisen anemian riskin vuoksi.
- Potilaat, joilla on nitriitin aiheuttama methemoglobinemia syanidimyrkytyksen hoidon aikana.
- Potilaat, joilla on methemoglobinemia kloroattimyrkytyksen takia.
- NADPH (nikotiiniamidi-adeniini-dinukleotidi-fosfaatti)-reduktaasin puutos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Methylthioninium chloride Proveblue tulee injisoida hyvin hitaasti viiden minuutin kuluessa, etteivät yhdisteen suuret paikalliset pitoisuudet pääse muodostamaan lisää methemoglobiinia.

Se aiheuttaa sinertävän vihreää väriä virtsaan, ulosteeseen ja iholle, mikä saattaa estää syanoosin diagnosoinnin.

Metyylitioniiniikloridiannos saattaa olla tarpeen toistaa potilailla, joilla on aniliinin aiheuttama methemoglobinemia. Metyylitioniiniikloridihoidon aikana on noudatettava varovaisuutta, sillä se voi pahentaa Heinz-kappaleiden muodostumista ja hemolyyttistä anemiamia. Tämän vuoksi pienempiä annoksia tulee harkita ja kumulatiivinen kokonaisannos saa olla enintään 4 mg/kg.

Methylthionium chloride Proveblue voi pahentaa dapsonin aiheuttamaa hemolyyttistä anemiamia, koska siitä muodostuu dapsoniin reagoivaa metaboliittia hydroksilamiinia, joka oksidoi hemoglobiinia. On suositeltavaa, ettei kumulatiivista annosta 4 mg/kg ylitetä hoidon aikana sellaisilla potilailla, joilla on dapsonin aiheuttama methemoglobinemia.

Tapauksissa, joissa methemoglobinemiaa epäillään, on suositeltavaa tarkistaa happisaturaatio co-oksimeetrilla, kun se on käytettävissä, sillä pulssioksimetri saattaa antaa väärän arvion happisaturaatiosta metyylitioniiniikloridin antamisen aikana.

Anestesiologien tulee seurata valppaasti methemoglobinemiaa potilailla, jotka saavat dapsonihoitoa ja joilla ilmenee BIS (bispektraali-indeksi) häiriö Methylthionium chloride Proveblue -valmisteen antamisen aikana.

Elektrokardiogrammia (EKG) ja verenpainetta tulee seurata Methylthionium chloride Proveblue -hoidon aikana ja sen jälkeen, sillä hypotensio ja sydämen rytmihäiriö ovat mahdollisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Mikäli vastetta metyylitioniiniikloridille ei saada, tämä viittaa sytokromi-b5-reduktaasin puutokseen, glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutokseen tai sulfhemoglobinemiamia. Tällöin tulee harkita muita hoitovaihtoehtoja.

Metyylitioniiniikloridi voi aiheuttaa vakavan tai kuolemaan johtavan serotoniinioireyhtymän, jos sitä käytetään yhdessä serotonergisten lääkkeiden kanssa. Metyylitioniiniikloridin samanaikaista käyttöä selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) ja monoamiinioksidaasin estäjien kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Potilaita, jotka saavat metyylitioniiniikloridia yhdessä serotonergisten lääkkeiden kanssa, tulee seurata serotoniinioireyhtymän merkkien varalta. Jos serotoniinioireyhtymän oireita ilmenee, on metyylitioniiniikloridin käyttö lopetettava ja tukihoito aloitettava.

Potilaat, joilla on hyperglykemia tai diabetes mellitus

50 mg/ml (5 %) glukoosia sisältävään injektiooliukseen laimennettuna metyylitioniiniikloridin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta sellaisilla potilailla, joilla on hyperglykemia tai diabetes mellitus, sillä glukoosiliuos voi pahentaa näitä sairauksia.

Pediatriset potilaat

Äärimmäistä varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa lääkevalmistetta vastasyntyneille ja alle kolmen kuukauden ikäisille imeväisille, sillä näillä methemoglobiinin hemoglobiiniksi pelkistämiseen tarvittavan NADPH-methemoglobiiniireduktaasin pitoisuus on alhaisempi. Tämän vuoksi imeväiset ovat herkempiä suurten metyylitioniiniikloridiannosten aiheuttamalle methemoglobinemialle.

Valoherkkyys

Metyylitioniiniikloridi voi aiheuttaa ihon valoherkkyysreaktion, jos potilas altistuu voimakkailla valonlähteille, kuten valohoidolle, leikkaussalivaloille tai paikallisesti käytettävien valaisevien laitteiden kuten pulssioksimetrienvaloille.

Potilaita on kehoitettava suojautumaan valolta, sillä metyylylitioniikloridin annon jälkeen voi ilmetä valoherkkyyttä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyylitioniikloridia tulee välttää potilailla, jotka saavat serotonergista siirtymistä vahvistavia lääkevalmisteita, koska seurauksena voi olla vakavia keskushermoston reaktioita, mm. mahdollisesti kuolemaan johtava serotoniinioireyhtymä. Näitä lääkkeitä ovat SSRI-lääkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), bupropioni, buspironi, klomipramiini, mirtatsapiini ja venlafaksiini. Mikäli metyylylitioniikloridin laskimonsisäistä käyttöä ei voi välttää potilailla, jotka saavat hoitoa serotonergisillä lääkevalmisteilla, tulee valita pienin mahdollinen annos ja potilasta on seurattava tarkasti keskushermostoon kohdistuvien vaikutusten varalta neljän tunnin ajan annoksen antamisen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Metyylitioniikloridi on CYP1A2-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 2D6- ja 3A4/5-estäjä *in vitro*. Samanaikaisesti käytettyjen CYP- 1A2-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 2D6- ja 3A-entsyymien substraattien pitoisuus plasmassa voi suurentua. Kliinisiä seurauksia ei voida sulkea pois, jos samanaikaisesti käytetyn lääkkeen eliminaatio vähenee herkästi näiden entsyymien aktiivisuuden pienentyessä.

Metyylitioniikloridi on *in vitro* CYP1A2-indusori. Kliinisiä seurauksia ei tunneta.

Methylthionium chloride Proveblue -valmisteen antaminen voi mahdollisesti lisätä tai vähentää näiden entsyymien ensisijaisesti metaboloimien lääkkeiden puhdistumaa väliaikaisesti. Kliinisiä seurauksia pidetään kuitenkin vähäisinä, sillä Methylthionium chloride Proveblue -valmistetta käytetään usein vain kerran ja akuuteissa hätätilanteissa.

Metyylitioniikloridi on OCT2-, MATE1- ja MATE2-K-kuljettajaproteiinien voimakas estäjä. Estämisen kliinisiä seurauksia ei tunneta. Methylthionium chloride Proveblue -valmisteen antaminen voi väliaikaisesti lisätä altistusta lääkkeille, jotka poistuvat ensisijaisesti munuaisten kautta OCT2/MATE-reitin avulla. Näihin lääkkeisiin kuuluvat simetiidiini, metformiini ja asykliviiri.

Metyylitioniikloridi on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Kliinisten seurauksien uskotaan olevan todennäköisesti vähäisiä, koska valmisteen käyttö on lyhytaikainen kerta-annos, jota yleensä käytetään hätätilanteissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metyylitioniikloridin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Methylthionium chloride Proveblue -lääkevalmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista, ellei se ole ilmeisen välttämätöntä, esimerkiksi hengenvaarallisessa methemoglobinemiassa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö metyylylitioniikloridi ihmisen rintamaitoon. Metyylitioniikloridin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Imeväisiin lapsiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Kineettisten tietojen perusteella rintaruokinta on syytä keskeyttää jopa kahdeksan vuorokauden ajaksi Methylthionium chloride Proveblue -hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Metyylitioniikloridin on *in vitro* -tutkimuksissa osoitettu annoksesta riippuen heikentävän liikkuvuutta ihmisen spermassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metyylitioniiniikloridilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajokykyyn voivat vaikuttaa sekavuus, heitehuimaus ja näköaistin häiriöt.

Riski on kuitenkin rajallinen, koska lääkevalmiste on tarkoitettu vain akuuttiin käyttöön kiireellisissä tilanteissa sairaalassa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin ilmoitettuja kliinisten tutkimusten aikana havaittuja haittavaikutuksia ovat heitehuimaus, parestesiaa, dysgeusia, pahoinvointi, ihon värjäytyminen, virtsan värjäytyminen, hikoilu, pistoskohdan kipu ja raajakipu.

Metyylitioniiniikloridin injisointi laskimoon on satunnaisesti aiheuttanut hypotensiota ja sydämen rytmihäiriötä, ja harvinaisissa tapauksissa nämä oireet voivat osoittautua kuolemaan johtaviksi.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Jäljempänä olevassa taulukossa mainittuja haittavaikutuksia on ilmennyt aikuisilla, lapsilla ja nuorilla (0–17 vuoden ikäisillä) laskimonsisäisen antamisen jälkeen. Yleisyysluokkia ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Ilmoitettu yleisyys perustuu erittäin pieneen otoskoko.

Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys
Veri ja imukudos	Methemoglobinemia,	Tuntematon
	Hyperbilirubinemia ¹	Tuntematon
	Hemolyyttinen anemia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Anafylaktiset reaktiot	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus	Tuntematon
	Levottomuus	Tuntematon
Hermosto	Heitehuimaus	Hyvin yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Ahdistuneisuus	Yleinen
	Tärinä	Tuntematon
	Kuume	Tuntematon
	Afasia	Tuntematon
	Parestesia	Hyvin yleinen
	Dysgeusia	Hyvin yleinen
	Serotoniinioireyhtymä, jos samanaikaisesti käytetään serotonergisiä lääkkeitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Tuntematon
Silmät	Mydriaasi	Tuntematon
Sydän	Sydämen rytmihäiriö	Tuntematon
	Takykardia	Tuntematon

Verisuonisto	Hypertensio	Tuntematon
	Hypotensio	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dyspnea	Tuntematon
	Takypnea	Tuntematon
	Hypoksia	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Erittäin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Ulosteen värjäytyminen (sinertävän vihreä)	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Ihon värjäytyminen (sininen)	Erittäin yleinen
	Hikoilu	Erittäin yleinen
	Urtikaria	Tuntematon
	Fototoksisuus/valoherkkyys	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsan värjäytyminen (sinertävän vihreä)	Erittäin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu	Yleinen
	Paikallinen kudoksen nekroosi injektio kohdassa	Tuntematon
	Pistoskohdan kipu	Yleinen
Tutkimukset	Alentunut hemoglobiinitaso	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Raajakipu	Erittäin yleinen

¹ Ilmoitettu vain imeväisillä

Pediatriset potilaat

Haittavaikutukset ovat samat kuin aikuisilla (lukuun ottamatta hyperbilirubinemiaa, jota on ilmoitettu vain imeväisillä).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Henkilöt, joilla ei ole methemoglobinemiaa

Suurten laskimonsisäisten (≥ 7 mg/kg) Methylthionium chloride Proveblue -annosten antaminen henkilöille, joilla ei ole methemoglobinemiaa, aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua, kiristävää tunnetta rinnassa, rintakipua, takykardiaa, levottomuutta, vaikeaa hikoilua, tärinää, mydriaasia, virtsan värjäytymistä sinertävän vihreällä värillä, ihon ja limakalvojen värjäytymistä sinertävän vihreällä värillä, vatsakipua, heitehuimausta, parestesiaa, päänsärkyä, sekavuutta, hypertensiota, lievää methemoglobinemiaa (7 %:iin) ja elektrokardiogrammin muutoksia (T-aallon madaltumista tai

kääntymistä ylösalaisin). Nämä oireet paranevat yleensä 2–12 tunnin kuluessa injektion päättymisen jälkeen.

Henkilöt, joilla on methemoglobinemia

Kumulatiiviset metyylylitioniinkloridiannokset voivat aiheuttaa dyspneaa ja takypneaa, jotka oletettavasti liittyvät methemoglobinemian aiheuttamaan heikentyneeseen hapensaantiin, rintakipua, tärinää, syanoosia ja hemolyyttistä anemiamia.

Hemolyyttistä anemiamia on ilmoitettu myös vakavan yliannostuksen (20–30 mg/kg) tapauksessa imeväisillä ja aikuisilla, joilla on aniliinin tai klooraattien aiheuttama methemoglobinemia. Hemodialyysia voidaan käyttää potilailla, joilla on vaikea hemolyysi.

Pediatriset potilaat

Hyperbilirubinemiaa on havaittu imeväisillä sen jälkeen, kun heille on annettu 20 mg/kg metyylylitioniinkloridia.

Kaksi imeväistä on kuollut sen jälkeen, kun heille annettiin 20 mg/kg metyylylitioniinkloridia. Kummankin imeväisen terveydellinen tilanne oli monimutkainen, ja metyylylitioniinkloridi vaikutti kuolemaan vain osittain.

Potilasta tulee valvoa, methemoglobiinitasoa tulee seurata ja tukihoitotoimenpiteet on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kaikki muut hoitovalmisteet, vastalääkkeet, ATC-koodi: V03AB17

Metyylitioniinkloridi nopeuttaa alhaisina pitoisuuksina methemoglobiinin muuttumista hemoglobiiniksi *in vivo*.

Methylthioninium chloride Proveblue -valmisteen on havaittu värjäävän kudoksia selektiivisesti. Sen käyttäminen lisäksi kardiokirurgiassa (ei kuulu käyttöaiheisiin) on aiheuttanut keskushermostollisia haittavaikutuksia, kun sitä on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Metyylitioniinkloridin teho methemoglobinemian hoidossa pediatrisilla potilailla on osoitettu kahdessa takautuvassa tutkimuksessa ja yhdessä avoimessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa. Kirjallisuudessa on myös tapausraportteja tehokkuudesta. Tärkeitä tietoja turvallisuudesta, ks. kohta 4.4.

5.2 Farmakokinetiikka

Methylthioninium chloride Proveblue siirtyy kudoksiin nopeasti laskimonsisäisen antamisen jälkeen. Se imeytyy hyvin myös suun kautta annettuna. Suurin osa annoksesta erittyy virtsaan, yleensä leukometyyliitioniikloridin muodossa.

Metyyliitioniikloridin arvioitu loppuvaiheen puoliintumisaika laskimonsisäisen antamisen jälkeen on 26,7 tuntia.

Methylthioninium chloride Proveblue ei ole CYP2B6- ja CYP3A4-indusori *in vitro*.

Methylthioninium chloride Proveblue on P-glykoproteiinin estäjä *in vitro*.

Methylthioninium chloride Proveblue ei ole BCRP- tai OCT2-substraatti *in vitro* eikä se ole BCRP-, OAT1- tai OAT3-estäjä *in vitro*.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetun annoksen toksisuus

Yhden kuukauden toistetun annoksen toksisuus koirilla ei osoittanut makroskooppisia toksisia vaikutuksia.

Haittavaikutukset, joita on havaittu kliinisiä altistumistasoja vastaavilla altistumistasoilla ja jotka voivat olla merkittäviä kliinisen käytön kannalta, olivat nousseeseen keskimääräiseen verihitalepitoisuuteen ja fibrinogeenitasoon liittyvä keskivaikkea regeneratiivinen anemia, vähäinen keskimääräisen veren kokonaisbilirubiinipitoisuuden kohoaminen ja virtsan kohtalaisen bilirubiinitason esiintyvyyden lisääntyminen.

Genotoksisuus

Metyyliitioniikloridi oli mutageeninen bakteereilla ja hiiren lymfoomasoluilla tehdyissä geenimutaatiotutkimuksissa, muttei *in vivo* hiirten mikrotumatutkimuksessa, kun lääkeaine annettiin laskimonsisäisesti annoksella 62 mg/kg.

Karsinogeenisuus

Todisteita metyyliitioniikloridin karsinogeenisesta vaikutuksesta on havaittu uroshiirillä ja urosrotilla. Kyseenalaisia todisteita karsinogeenisesta vaikutuksesta havaittiin naarashiirillä. Todisteita karsinogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu naarasrotilla.

Lisääntymistoksikologia

Metyyliitioniikloridin on *in vitro* -tutkimuksissa osoitettu annoksesta riippuen heikentävän liikkuvuutta ihmisen spermassa. Sen on osoitettu myös estävän viljeltyjen, kaksisoluisten hiiren alkioiden kasvua ja progesteronin tuotantoa viljellyissä ihmisen lutealisoluissa. Rotilla ja kaneilla on ilmoitettu teratogeenisiä vaikutuksia ja sikiö- ja maternaalisesta toksisuudesta. Rotilla on havaittu nopeutunutta imeytymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. On erityisesti ei saa sekoittaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia sisältävään injektioneesteeseen, koska kloridin on osoitettu heikentävän metyylylitioniikloridin liukoisuutta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen tai laimentamisen: Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamisen menetelmä/ laimentamisen menetelmä estä mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä ampulli alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppi I lasiampullit.

Yksi pahvipakkaus sisältää telineen, jossa on viisi 10 millilitran ampullia.

Yksi pahvipakkaus sisältää telineen, jossa on viisi tai kaksikymmentä 2 millilitran ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Methylthioninium chloride Proveblue voidaan laimentaa 50 millilitraan glukoosi-injektioneestettä, jonka pitoisuus on 50 mg/ml (5 %), jotta paikallinen kipu voidaan välttää, etenkin pediatriassa potilailla.

Parenteraaliset liuokset on suositeltavaa tarkistaa ennen antamista sen varmistamiseksi, ettei niissä ole hiukkasia. Älä käytä Methylthioninium chloride Proveblue -valmistetta, jos liuos vaikuttaa värjäytyneeltä tai samealta tai jos liuoksessa on sakkaa tai hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6 toukokuuta 2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8 helmikuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Yksityiskohtaista tietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavana Euroopan lääkeviraston (EMA) verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injektioneste, liuos
metyylitioniiniikloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra liuosta sisältää 5 milligrammaa metyyliitioniiniikloridia.
Yksi 10 millilitran ampulli sisältää 50 milligrammaa metyyliitioniiniikloridia.
Yksi 2 millilitran ampulli sisältää 10 milligrammaa metyyliitioniiniikloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
5 x 10 ml:n ampulli

50 mg/10 ml

5 x 2 ml:n ampulli
20 x 2 ml:n ampulli
10 mg/2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain laskimonsisäinen käyttö.
Annetaan hitaana injektiona laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen tai laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä ampulli alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Vain kertakäyttöön

Avattuihin ampulleihin jäänyt liuos on hävitettävä.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AMPULLI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Methylthionium chloride Proveblue 5 mg/ml injektioneste, liuos
metyylitioniinikloridi
Vain laskimonsisäinen käyttö.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injektioneste, liuos Metyylitioniinikloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin sinulle annetaan lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Methylthioninium chloride Proveblue on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Methylthioninium chloride Proveblue -injektionestettä
3. Miten Methylthioninium chloride Proveblue annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Methylthioninium chloride Proveblue -injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Methylthioninium chloride Proveblue on ja mihin sitä käytetään

Metyylitioniinikloridi (toiselta nimeltään metyleenisininen) kuuluu vastalääkkeiden ryhmään.

Methylthioninium chloride Proveblue -lääkevalmistetta annetaan sinulle tai lapsellesi (0–17-vuotiaalle) sellaisten veren ongelmien hoitoon, jotka johtuvat altistumisesta joillekin lääkkeille tai kemikaaleille, jotka voivat aiheuttaa sairautta nimeltä methemoglobinemia.

Methemoglobinemiassa veressä on liikaa methemoglobiinia (epänormaali hemoglobiinin muoto, joka ei pysty kuljettamaan happea tehokkaasti elimistössä). Tämä lääkevalmiste auttaa veren hemoglobiinia palautumaan normaaliksi ja palauttamaan veren hapenkuljetuskyvyn.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Methylthioninium chloride Proveblue -injektionestettä

Sinulle ei saa antaa Methylthioninium chloride Proveblue -injektionestettä

- jos olet allerginen metyyllitioniinikloridille tai muille tiatsiiniväreille
- jos elimistösi ei tuota riittävästi G6PD-entsyymiä (glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasia)
- jos elimistösi ei tuota riittävästi NADPH (nikotiiniamidi-adeniini-dinukleotidi-fosfaatti) -reduktaasia
- jos verisairautesi on aiheuttanut nitriitti syanidimyrkytyksen hoidon aikana.
- jos verisairautesi on aiheuttanut kloraattimyrkytys.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Methylthioninium chloride Proveblue -lääkevalmistetta.

- jos sinulla on keskivaikkea tai vaikea munuaissairaus; pienempiä annoksia (< 1 mg/kg) saatetaan tarvita
- jos verisairautesi on aiheuttanut kemikaali nimeltä aniliini, jota väriaineet sisältävät; pienempiä annoksia saatetaan tarvita ja kumulatiivinen kokonaisannos saa olla enintään 4 mg/kg (ks. tämän pakkausselosteen kohta 3)

- jos verisairautesi on aiheuttanut lääkevalmiste nimeltä dapsoni (käytetään lepran ja muiden ihosairauksien hoitoon); pienempiä annoksia saatetaan tarvita ja kumulatiivinen kokonaisannos saa olla enintään 4 mg/kg (ks. kohta 3)
- jos sinulla on hyperglykemia tai diabetes mellitus, sillä tämän lääkevalmisteen laimentamiseen käytettävä glukoosiliuos voi pahentaa näitä sairauksia
- virtsasi tai ulosteesi saattaa muuttua väriltään sinertävän vihreäksi ja iho saattaa muuttua siniseksi, kun saat Methylthioninium chloride Proveblue -hoitoa. Tämä värjäytyminen on odotettua ja häviää hoidon päätyttyä.

Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin edellä mainituista koskee sinua.

Valoherkkyys

Metyylitioniiniikloridi voi aiheuttaa ihon valoherkkyysreaktion (muistuttaa auringonpolttamaa), jos altistut voimakkailla valonlähteille, kuten valohoidolle, leikkaussalivaloille ja pulssioksimetreille. Noudata varotoimia ja suojaa itsesi valolta.

Seurantakokeet

Sinulle tehdään seurantakokeita Methylthioninium chloride Proveblue -hoidon aikana ja sen jälkeen.

Lapset

Erityistä varovaisuutta on noudatettava Methylthioninium chloride Proveblue suhteen

- vastasyntyneillä ja kolme kuukautta vanhoilla tai sitä nuoremmilla imeväisillä suositellaan pienempiä annoksia (ks. tämän pakkausselosteen kohta 3).

Muut lääkevalmisteet ja Methylthioninium chloride Proveblue

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai hoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Sinulle ei saa antaa metyyliitioniiniikloridia samanaikaisesti kun otat tiettyjä masennuksen tai ahdistuneisuuden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, jotka vaikuttavat aivojen serotoniini-välittäjäaineeseen. Yhdessä näiden lääkkeiden kanssa käytettynä metyyliitioniiniikloridi voi aiheuttaa mahdollisesti henkeä uhkaavan serotoniinioireyhtymän. Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa:

- selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet), kuten sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini, sertraliini ja tsimeliidiini
- bupropioni
- buspironi
- klomipramiini
- mirtatsapiini
- venlafaksiini
- monoamiinioksidaasin estäjät

Mikäli Methylthioninium chloride Proveblue -lääkevalmisteen laskimonsisäistä käyttöä ei voi välttää, sinulle tulee antaa mahdollisimman pieni annos ja sinua tulee valvoa neljän tunnin ajan lääkevalmisteen antamisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos epäilet, pitäisikö tätä lääkevalmistettä antaa sinulle.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Methylthioninium chloride Proveblue -lääkevalmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä esimerkiksi hengenvaarallisen sairauden vuoksi.

Metyylitioniiniikloridin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa. Tämän vuoksi rintaruokinta on keskeytettävä kahdeksan vuorokauden ajaksi hoidon jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, sillä metyyliitoniinikloridilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Methylthionium chloride Proveblue annetaan

Lääkäri antaa tämän lääkevalmisteen injektiona laskimoon (laskimonsisäisesti) hitaasti viiden minuutin kuluessa.

Aikuiset, yli 3 kuukautta vanhat lapset ja ikääntyneet

Tavanomainen annos on 1–2 mg/painokilo eli 0,2–0,4 ml/painokilo. Annos annetaan 5 minuutin aikana. Toinen annos voidaan antaa tarvittaessa tunnin kuluttua.

Suurin suositeltu kumulatiivinen annos hoidon aikana on 7 mg/kg.

Jos verisairautesi on aiheuttanut aniliini tai dapsoni, kumulatiivinen kokonaisannos saa olla enintään 4 mg/kg (ks. kohta 2).

Hoidon ei yleensä pidä jatkua yhtä päivää pitempään.

3 kuukautta vanhat tai sitä nuoremmat imeväiset

Suosittelava annos on 0,3–0,5 mg/painokilo eli 0,06–0,1 ml/painokilo. Annos annetaan 5 minuutin aikana.

Toistettu annos (0,3–0,5 mg/painokilo eli 0,06–0,1 ml/kg) voidaan antaa tunnin kuluttua, jos oireet jatkuvat tai uusiutuvat. Hoidon ei yleensä pidä jatkua yhtä päivää pitempään.

Lääkevalmiste voidaan laimentaa 50 millilitraan glukoosi-injektionestettä, jonka pitoisuus on 50 mg/ml (5 %), jotta paikallinen kipu voidaan välttää, etenkin lapsilla.

Jos sinulle annetaan enemmän Methylthionium chloride Proveblue -injektioliuosta kuin pitäisi

Tätä lääkevalmistetta annetaan sinulle sairaalassa, joten on epätodennäköistä, että sitä annettaisiin sinulle liikaa tai liian vähän. Jos kuitenkin havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro siitä lääkärille:

- pahoinvointi
- vatsakipu
- rintakipu
- heitehuimaus
- päänsärky
- hikoilu
- sekavuus
- methemoglobiinin lisääntyminen (epänormaali hemoglobiinin muoto veressä)
- korkea verenpaine
- hengenahdistus
- epänormaalin nopea syke
- tärinä
- muutos ihon värissä (iho voi muuttua siniseksi)
- punaisten verisolujen määrän väheneminen, jolloin ihosi voi muuttua kalpeaksi, voit saada hengenahdistusta ja voit tuntea olosi heikoksi
- keltatauti (ihon ja silmien kellertyminen) - keltataudista on ilmoitettu vain imeväisillä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Nämä haittavaikutukset ovat samat aikuisilla ja lapsilla lukuun ottamatta keltaisuutta, jota on ilmoitettu vain imeväisillä.

- **Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voi ilmetä enemmän kuin yhdellä kymmenestä)
 - raajakipu
 - heittohuimaus
 - hikoilu
 - muutos ihon värissä (iho voi muuttua siniseksi)
 - sininen tai vihreä virtsa
 - tunnottomuus ja kihelmöinti
 - epätavallinen makutunteisuus suussa
 - pahointointi

- **Yleiset haittavaikutukset** (voi ilmetä korkeintaan yhdellä kymmenestä)
 - vatsakipu
 - rintakipu
 - päänsärky
 - ahdistuneisuus
 - pistokohjan kipu
 - oksentelu

- **Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
 - serotoniinioreyhtymä, kun Methylthioninium chloride Proveblue -valmistetta on käytetty tiettyjen masennus- tai ahdistuneisuuslääkkeiden kanssa, ks. kohta 2
 - matalia hemoglobiini (veressä happea kuljettavien punasolujen proteiini) -arvoja voidaan huomata verikokeiden aikana
 - veren punasolujen väheneminen, joka voi muuttaa ihon kalpeaksi sekä hengästyttää ja heikottaa
 - paikallinen kudsvaurio pistokohdassa
 - keltaisuus (ihon ja silmien muuttuminen keltaiseksi) – tätä on raportoitu vain imeväisillä
 - puheongelmat
 - korkea tai matala verenpaine
 - levottomuus
 - happivaje
 - epäsäännöllinen sydämen syke, myös epätavallisen nopea tai hidas syke
 - vaikeat allergiset reaktiot (niin kutsuttu anafylaktinen reaktio, joka saattaa aiheuttaa kurkun tai kasvojen turpoamista, hengitysvaikeuksia tai vaikeaa ihottumaa)
 - methemoglobiinin lisääntyminen (epänormaali hemoglobiinin muoto veressä)
 - hengenahdistus
 - sekavuus
 - vapina
 - nokkosihottuma
 - kuume
 - nopea hengitys
 - laajentuneet pupillit
 - värjäytynyt uloste (uloste voi vaikuttaa vihreältä tai siniseltä)
 - lisääntynyt ihon valoherkkyys (fotosensitiviteetti)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Methylthioninium chloride Proveblue –injektiOnesteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tätä lääkevalmistetta ei pitäisi antaa sinulle pakkauksessa, läpipainopakkauksessa ja ampullin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Lääkäri tai hoitaja tarkistaa, ettei etikettiin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä ole kulunut umpeen, ennen kuin injektio annetaan sinulle.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Pidä ampulli alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen tai laimentamisen jälkeen.

Älä käytä Methylthioninium chloride Proveblue -valmistetta, jos liuos vaikuttaa värjäytyneeltä tai samealta tai jos liuoksessa on sakkaa tai hiukkasia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Methylthioninium chloride Proveblue sisältää

- Vaikuttava aine on metyylylitioniiniikloridi.

Yksi millilitra liuosta sisältää 5 milligrammaa metyylylitioniiniikloridia.

Yksi 10 millilitran ampulli sisältää 50 milligrammaa metyylylitioniiniikloridia.

Yksi 2 millilitran ampulli sisältää 10 milligrammaa metyylylitioniiniikloridia.

- Muut aineet ovat vesi injektio-liuosta varten.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Methylthioninium chloride Proveblue on kirkas, tummansininen injektioneste. Se toimitetaan kirkaissa lasiampulleissa.

Yksi pahvikotelo sisältää telineen, jossa on viisi 10 millilitran ampullia.

Yksi pahvikotelo sisältää telineen, jossa on viisi 2 millilitran ampullia.

Yksi pahvikotelo sisältää telineen, jossa on kaksikymmentä 2 millilitran ampullia.

Myyntiluvan haltija

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Ranska

Valmistaja

Pierrel S.p.A.

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

Cenexi

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Lamepro B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

Lietuva

Provepharm SAS

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

България

Provepharm SAS

Luxembourg/Luxemburg

Lamepro B.V.

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

Laboratoires ETHYPHARM

Tel: + 33 1 41 12 65 63

Ísland

Pharmanovia A/S

Sími: + 45 33 33 76 33

Italia

Medac Pharma S.r.l.

Tel: + 39 06 51 59 121

Κύπρος

Isangen Pharma Cyprus Ltd

Τηλ: + 357-24-638833

Latvija

Provepharm SAS

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

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

Magyarország

Mediwings Pharma Kft.

Tel.: + 36 28 410 463

Malta

Provepharm SAS

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

Nederland

Lamepro B.V

Tel: + 31 (0) 76-5600030

Norge

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

Österreich

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

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

Polska

AB Pharm Sp. z o.o.

Tel: + 48 694 775 205

Portugal

Labesfal - Laboratórios Almiro

Tel: + 351 232 831100

România

Dynamic Medical Solutions

Tel: + 40 (0)725596648

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

Martindale Pharmaceuticals Ltd

Tel: + 44 (0)1277 266600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Valmisteleminen laskimonsisäistä antoa varten

Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Injisoidaan hyvin hitaasti viiden minuutin kuluessa.

Methylthionium chloride Proveblue on hypotoninen ja se voidaan laimentaa 50 millilitraan glukoosi-injektioliuosta, jonka pitoisuus on 50 mg/ml (5 %), jotta paikallinen kipu voidaan välttää, etenkin pediatriisilla potilailla.

Sitä ei saa sekoittaa natriumkloridia (NaCl) 9 mg/ml (0.9%) sisältävään injektioliuokseen, koska kloridin on osoitettu heikentävän metyylitioniinkloridin liukenevuutta.

Lisätietoja Methylthionium chloride Proveblue -lääkevalmisteen antamisesta on pakkausselosteen kohdassa 3.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.