

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg metyltióníniumchloridu.

Jedna 10 ml ampulka obsahuje 50 mg metyltióníniumchloridu.

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 10 mg metyltióníniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry tmavomodrý roztok s hodnotou pH 3,0 až 4,5

Osmolalita je zvyčajne 10 až 15 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Akútna symptomatická liečba methemoglobínemie vyvolanej liekmi a chemickými látkami.

Liek Methylthioninium chloride Proveblue je indikovaný dospelým, deťom a dospievajúcim (vo veku od 0 do 17 rokov).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Methylthioninium chloride Proveblue podáva zdravotnícky odborník.

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Zvyčajná dávka je 1 až 2 mg na kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,2 – 0,4 ml na kg telesnej hmotnosti, podávaná počas 5 minút.

Opakovaná dávka (1 až 2 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,2 – 0,4 ml/kg telesnej hmotnosti) sa môže podať jednu hodinu po prvej dávke v prípadoch pretrvávajúcich alebo rekurentných symptómov alebo ak hladina methemoglobínu ostane výrazne vyššia, ako je normálny klinický rozsah.

Liečba zvyčajne trvá maximálne jeden deň.

Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka počas liečby je 7 mg/kg a táto dávka sa nemá prekročiť, pretože Methylthioninium chloride podávaný vo vyššej ako maximálnej dávke môže v prípade citlivých pacientov zapríčiniť methemoglobinémiu.

V prípade methemoglobínemie vyvolanej anilínom alebo dapsónom je maximálna odporúčaná kumulatívna dávka počas liečby 4 mg/kg (pozri časť 4.4).

Na podporu odporúčania týkajúceho sa dávky pre kontinuálnu infúziu sú dostupné veľmi obmedzené údaje.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Staršie osoby*

Žiadne špecifické úpravy dávkovania nie sú potrebné.

### *Porucha funkcie obličiek*

Methylthioninium chloride sa má používať obozretne v prípade pacientov so stredne ťažkým až ťažkým ochorením obličiek, pretože sú dostupné len obmedzené údaje a metyltioníniumchlorid sa vylučuje najmä obličkami. Možno budú potrebné nižšie dávky (<1 mg/kg).

### *Porucha funkcie pečene*

Pokiaľ ide o pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, neexistujú žiadne skúsenosti.

### *Pediatrická populácia*

Dojčatá staršie ako 3 mesiace, deti a dospelí:

Rovnaké dávkovanie ako pre dospelých.

Trojmesačné alebo mladšie dojčatá a novorodenci:

Odporúčaná dávka je 0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,06 až 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti, podávaná počas 5 minút.

Opakovaná dávka (0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,06 – 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti) sa môže podať jednu hodinu po prvej dávke v prípadoch pretrvávajúcich alebo rekurentných symptómov alebo ak hladina methemoglobínu ostane výrazne vyššia, ako je normálny klinický rozsah (pozri časť 4.4, dôležité informácie o bezpečnosti).

Liečba zvyčajne trvá maximálne jeden deň.

## Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Methylthioninium chloride Proveblue je hypotonický a môže sa zriediť na injekčný roztok 50 mg/ml (5 %) v 50 ml glukózy, aby sa zabránilo lokálnej bolesti, najmä u detí a dospelých.

Liek sa musí injikovať veľmi pomaly počas 5 minút.

Liek sa nesmie podávať formou subkutánnej alebo intratekálnej injekcie.

Pokyny na prípravu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorékoľvek iné tiazidové farbivá,
- pacienti s deficienciou glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) vzhľadom na riziko hemolytickej anémie,
- pacienti s methemoglobiniou vyvolanou dusitanom počas liečby otravy kyanidom,
- pacienti s methemoglobiniou v dôsledku otravy chlorečnanom,
- deficiencia NADPH (nikotínamidadenín-dinukleotidfosfát)-reduktázy.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Všeobecné

Methylthioninium chloride Proveblue sa musí injikovať veľmi pomaly počas 5 minút, aby sa zabránilo vysokým lokálnym koncentráciám zlučiny v dôsledku tvorby ďalšieho methemoglobínu.

Liek spôsobuje modrozelené sfarbenie moču, stolice a modré sfarbenie kože, čo môže byť prekážkou pri diagnostikovaní cyanózy.

U pacientov s methemoglobínmiou vyvolanou anilínom môžu byť potrebné opakované dávky metyltioníniumchloridu. Počas liečby metyltioníniumchloridom je potrebná obozretnosť, pretože liečba môže zhoršiť tvorbu Heinzových teliesok a hemolytickú anémiu. Má sa preto zvážiť podávanie nižších dávok a celková kumulatívna dávka nemá prekročiť 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue môže zhoršiť hemolytickú anémiu vyvolanú dapsónom z dôvodu tvorby hydroxylamínu, reaktívneho metabolitu dapsónu, ktorý spôsobuje oxidáciu hemoglobínu. V prípade pacientov s methemoglobínmiou vyvolanou dapsónom sa neodporúča v priebehu liečby prekročiť kumulatívnu dávku 4 mg/kg.

Pri podozrení na methemoglobinéniu sa v prípade dostupnosti odporúča skontrolovať pomocou CO-oxymetrie saturáciu kyslíkom, pretože pulzná oxymetria môže poskytnúť nesprávny odhad saturácie kyslíkom počas podávania metyltioníniumchloridu.

Anesteziológovia musia byť obozretní, pokiaľ ide o methemoglobinéniu u pacientov, ktorí dostávajú liečbu dapsónom, a o narušenie BIS (bispektrálny index) pri podávaní lieku Methylthioninium chloride Proveblue.

Počas liečby liekom Methylthioninium chloride Proveblue a po liečbe sa má kontrolovať činnosť srdca elektrokardiogramom (EKG) a krvný tlak, pretože k potenciálnym nežiaducim účinkom patrí hypotenzia a srdcová arytmia (pozri časť 4.8).

Nedostatočná reakcia na metyltioníniumchlorid naznačuje deficienciu cytochróm-b5-reduktázy, deficienciu glukóza-6- fosfátdehydrogenázy alebo sulfhemoglobinéniu. Treba zvážiť iné možnosti liečby.

Metylthioniniumchlorid môže spôsobiť závažný alebo fatálny serotonergný syndróm, ak sa podáva v kombinácii so serotonergnými liekmi. Je potrebné predísť súbežnému použitiu metylthioníniumchloridu so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI) a inhibítormi monoaminoxidázy (pozri časť 4.5).

U pacientov liečených metylthioníniumchloridom v kombinácii so serotonergnými liekmi sa má sledovať, či u nich nevzniká serotonínový syndróm. Ak sa objavia príznaky serotonínového syndrómu, podávanie metylthioníniumchloridu sa musí ukončiť a je potrebné začať podpornú liečbu.

#### Pacienti s hyperglykémiou alebo diabetes mellitus

Ak sa metylthioníniumchlorid zriedi v injekčnom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), musí sa používať obozretno v prípade pacientov s hyperglykémiou alebo ochorením diabetes mellitus, pretože tieto stavy sa môžu v dôsledku roztoku glukózy zhoršiť.

#### Pediatrická populácia

Mimoriadna obozretnosť je potrebná pri podávaní lieku novorodencom a dojčatám mladším ako 3 mesiace vzhľadom na nižšie koncentrácie NADPH-methemoglobínreduktázy potrebnej na redukciu methemoglobínu na hemoglobín, v dôsledku čoho sú dojčatá náchylnejšie na methemoglobinéniu zapríčinenú vysokými dávkami metylthioníniumchloridu.

#### Fotosenzitivita

Metylthioníniumchlorid môže spôsobiť kožnú fotosenzitívnu reakciu, ak je pokožka vystavená silnému zdroju svetla, ako napríklad pri fototerapii, osvetlení na operačných sálach alebo lokálne pri prístrojoch používajúcich svetelný lúč, ako napríklad pulzný oximeter.

Pacientom odporučte, aby používali prostriedky na ochranu pred svetlom, pretože po podaní metylthioníniumchloridu sa môže vyskytnúť fotosenzitivita.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Metyltioníniumchlorid sa nemá podávať pacientom užívajúcim lieky, ktoré zvyšujú sérotonergický prenos kvôli možnosti závažných reakcií CNS, vrátane potenciálne fatálneho serotonínového syndrómu. Patria k nim SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu), bupropión, buspirón, klomipramín, mirtazapín a venlafaxín. Ak sa v prípade pacientov liečených sérotonergickými liekmi nedá vyhnúť intravenóznemu použitiu metyltioníniumchloridu, má sa zvoliť najnižšia možná dávka a pacient má byť 4 hodiny po podaní lieku pozorne sledovaný z hľadiska účinkov na centrálny nervový systém (CNS) (pozri časti 4.4 a 4.8).

Metyltioníniumchlorid je *in vitro* inhibítorom CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5. Nemožno vylúčiť klinické následky zvýšenej plazmatickej koncentrácie pri súbežnom podávaní liekov, ktoré sú citlivými substrátmi CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A.

Metyltioníniumchlorid je *in vitro* induktor CYP1A2. Klinické následky nie sú známe.

Podávanie lieku Methylthioninium chloride Proveblue môže spôsobiť prechodné zvýšenie alebo zníženie klirensu liekov, ktoré sú primárne metabolizované týmito enzýmami. Klinické následky sa však označujú za minimálne, pretože Methylthioninium chloride Proveblue sa často používa iba jednorazovo a v akútnych urgentných situáciách.

Metyltioníniumchlorid je silný inhibítor transportérov OCT2, MATE1 a MATE2-K. Klinické následky inhibície nie sú známe. Podávanie lieku Methylthioninium chloride Proveblue môže spôsobiť prechodné zvýšenie expozície liekom, ktoré sa primárne odbúrávajú renálnym transportom zahŕňajúcim cestu OCT2/MATE, vrátane cimetidínu, metformínu a acikloviru.

Metyltioníniumchlorid je substrát P-glykoproteínu (P-gp). Klinické následky sú pravdepodobne minimálne vzhľadom na prechodné používanie a používanie jednej dávky, ktorá sa zvyčajne podáva v urgentných situáciách.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú dostupné adekvátne údaje o používaní metyltioníniumchloridu v prípade gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Methylthioninium chloride Proveblue sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutné, napr. pri methemoglobínemii ohrozujúcej život.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa metyltioníniumchlorid vylučuje do materského mlieka u ľudí. Vylučovanie metyltioníniumchloridu do mlieka v prípade zvierat sa neskúmalo. Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Dojčenie sa má na základe kinetických údajov prerušiť na 8 dní po liečbe liekom Methylthioninium chloride Proveblue.

### Fertilita

Preukázalo sa, že metyltioníniumchlorid *in vitro* znižuje pohyblivosť ľudských spermií v závislosti od dávky.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Methylthioninium chloride má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vedenie vozidla však môže byť ovplyvnené stavom zmätenosti, závratmi a možnými poruchami zraku.

Toto riziko je však obmedzené, pretože liek je určený na akútne podanie výlučne v nemocnici v naliehavých situáciách.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pozorované počas klinických skúšaní sú závraty, parestézia, dysgeúzia, nauzea, zmena sfarbenia kože, chromatúria, potenie, bolesť v mieste podania injekcie a bolesť v končatine.

Intravenózna injekcia metyltioníniomchloridu je niekedy príčinou hypotenzie a srdcovej arytmie. Takéto poruchy by mohli byť v zriedkavých prípadoch smrteľné.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke sa vyskytujú v prípade dospelých, detí a dospievajúcich (vo veku od 0 do 17 rokov) po intravenóznom podaní. Frekvencie výskytu sú neznáme (z dostupných údajov). V prípade ich výskytu je frekvencia založená na veľmi malej vzorke.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	methemoglobinémiá	neznáme
	hyperbilirubinémia <sup>1</sup>	neznáme
	hemolytická anémia	neznáme
Poruchy imunitného systému	anafylaktické reakcie	neznáme
Psychické poruchy	stav zmätenosti	neznáme
	nepokoj	neznáme
Poruchy nervového systému	závraty	veľmi časté
	bolesť hlavy	časté
	úzkosť	časté
	triaška	neznáme
	horúčka	neznáme
	afázia	neznáme
	parestézia	veľmi časté
	dysgeúzia	veľmi časté
	Serotonínový syndróm pri súbežnom použití so serotonergnými liečivami (pozri časť 4.4 a časť 4.5)	neznáme
Poruchy oka	mydriáza	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	srdcová arytmia	neznáme
	tachykardia	neznáme
Poruchy ciev	hypertenzia	neznáme
	hypotenzia	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka	dyspnoe	neznáme

a mediastína	tachypnoe	neznáme
	hypoxia	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	veľmi časté
	vracanie	časté
	abdominálna bolesť	časté
	zmena sfarbenia stolice (do modrozelená)	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zmena sfarbenia kože (modrá)	veľmi časté
	potenie	veľmi časté
	urtikária	neznáme
	fototoxicita / fotosenzitivita	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	chromatúria (modrozelený moč)	veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v hrudníku	časté
	lokálna nekróza tkaniva na mieste vpichu	neznáme
	bolesť v mieste podania injekcie	časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená hladina hemoglobínu	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť v končatine	veľmi časté

<sup>1</sup> Hlásené len v prípade dojčiat

#### Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie sú rovnaké ako v prípade dospelých (okrem hyperbilirubinémie hlásenej len v prípade dojčiat).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

#### Jedinci bez methemoglobinémie

Podávanie vysokých intravenózných dávok ( $\geq 7$  mg/kg) lieku Methylthionium chloride Proveblue jedincom bez methemoglobinémie vyvoláva nevoľnosť a vracanie, napätie v hrudníku, bolesť v hrudníku, tachykardiu, strach, silné potenie, triašku, mydriázu, modrozelené sfarbenie moču, modré sfarbenie kože a slizníc, abdominálnu bolesť, závraty, parestéziu, bolesť hlavy, zmätenosť, hypertenziu, miernu methemoglobinémiu (do 7 %) a zmeny v elektrokardiograme (sploštenie alebo inverzia vlny T). Tieto účinky ustúpia zvyčajne do 2 – 12 hodín po injekcii.

#### Jedinci s methemoglobinémiou

Kumulatívne dávky metylthioniumchloridu môžu zapríčiniť dyspnoe a tachypnoe, čo je pravdepodobne spojené so zníženou dostupnosťou kyslíka v dôsledku methemoglobinémie, bolesť v hrudníku, triašku, cyanózu a hemolytickú anémiu.

Hemolytická anémia bola hlásená aj pri závažnom predávkovaní (20 – 30 mg/kg) u dojčiat a dospelých s methemoglobiniou zapríčinenou anilínom alebo chlorečnanmi. U pacientov so závažnou hemolýzou sa môže použiť hemodialýza.

#### Pediatrická populácia

Po podaní dávky 20 mg/kg metyltioníniumchloridu dojčatám sa pozorovala hyperbilirubinémia.

Po podaní dávky 20 mg/kg metyltioníniumchloridu došlo v prípade dvoch dojčiat k úmrtiu. Obidve dojčatá mali zložitý zdravotný stav a metyltioníniumchlorid bol len čiastočnou príčinou.

Pacient má byť pozorovaný, má sa sledovať hladina methemoglobínu a v prípade potreby uskutočniť príslušné podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: všetky ostatné liečivá, antidotá, ATC kód: V03AB17

Metyltioníniumchlorid v nízkej koncentrácii urýchľuje *in vivo* premenu methemoglobínu na hemoglobín.

Pozorovalo sa, že Methylthioninium chloride Proveblue selektívne sfarbuje tkanivá. Použitie lieku pri operácii prišitých teliesok (neindikované) malo nežiaduci vplyv na CNS, keď sa liek podal súbežne so sérotonergickými liekmi (pozri časť 4.5).

#### Pediatrická populácia

Účinnosť metyltioníniumchloridu pri liečbe methemoglobiniemie v pediatrickej populácii sa dokázala v dvoch retrospektívnych štúdiách a v jednej otvorenej randomizovanej klinickej skúške. Prípadové hlásenia o účinnosti sú dostupné aj v literatúre.

V časti 4.4 sú uvedené dôležité informácie o bezpečnosti.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Methylthioninium chloride Proveblue sa po intravenóznom podaní rýchlo absorbuje v tkanivách. Liek sa dobre absorbuje aj pri perorálnom podaní. Väčšina dávky sa vylúči močom, zvyčajne vo forme leukometyltioníniumchloridu.

Odhadovaný konečný polčas eliminácie metyltioníniumchloridu po intravenóznom podaní je 26,7 hod.

Methylthioninium chloride Proveblue nie je *in vitro* induktorom CYP2B6 a CYP3A4.

Methylthioninium chloride Proveblue je *in vitro* inhibítorom P-gp.

Methylthioninium chloride Proveblue nie je *in vitro* substrátom BCRP ani OCT2 a nie je *in vitro* inhibítorom BCRP, OAT1 ani OAT3.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Toxicita po opakovanom podávaní

Toxicita po jednodesačnom opakovanom podávaní lieku psom nepreukázala makroskopické toxické účinky.

K nežiaducim reakciám pozorovaným pri podobných hladinách expozície, ako sú klinické hladiny expozície s možným významom pre klinické použitie, patrili stredne závažná regeneratívna anémia



spojená so zvýšeným priemerným počtom krvných doštičiek a hladinami fibrinogénu, minimálne zvýšenie priemerných krvných hladín celkového bilirubínu a zvýšený výskyt stredne závažných hladín bilirubínu v moči.

### Genotoxicita

Metyltioníniumchlorid bol mutagénny podľa testov génových mutácií v bakteriálnych bunkách a v myších lymfómových bunkách, ale nebol mutagénny podľa testu myších mikrojadier *in vivo*, keď sa podával intravenózne v dávke 62 mg/kg.

### Karcinogenita

V prípade myších a potkaních samcov sa preukázal určitý dôkaz karcinogénneho účinku metyltioníniumchloridu. V prípade myších samíc sa pozoroval nejednoznačný dôkaz karcinogénneho účinku. V prípade potkaních samíc sa nepozoroval dôkaz karcinogénneho účinku.

### Reprodukčná toxikológia

Preukázalo sa, že metyltioníniumchlorid znižuje *in vitro* pohyblivosť ľudských spermii v závislosti od dávky. Tiež sa preukázalo, že liek inhibuje rast kultivovaných dvojbunkových myších embryí a tvorbu progesterónu v kultivovaných ľudských luteálnych bunkách.

V prípade potkanov a králikov boli hlásené teratogénne účinky a toxicita pre plod a matku. V prípade potkanov sa pozorovala zvýšená miera resorpcie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v bode 6.6 . Predovšetkým sa nesmie zmiešať s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pretože sa preukázalo, že chlorid znižuje rozpustnosť metyltioníniumchloridu.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Po otvorení alebo zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite, okrem prípadu, ak spôsob otvorenia/riedenia lieku zabráni riziku mikrobiologickej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku zodpovedá používateľ.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajú sa v chladničke alebo v mrazničke.

Ampulku uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Sklenené ampulky typu I.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 5 ampulkami obsahujúcimi 10 ml.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 5 alebo 20 ampulkami obsahujúcimi 2 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Len na jednorazové použitie

Methylthioninium chloride Proveblue sa môže zriediť v injekčnom roztoku 50 ml glukózy 50 mg/ml (5 %), aby sa zabránilo lokálnej bolesti, najmä u detí a dospievajúcich.

Pred každým podaním lieku sa odporúča skontrolovať parenterálne roztoky, či neobsahujú častice. Methylthioninium chloride Proveblue nepoužívajte, ak má roztok zmenenú farbu, je zakalený, obsahuje zrazeninu alebo častice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PROVEPHARM SAS  
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6 mája 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8 február 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekčný roztok  
metyltioníniumchlorid

**2. LIEČIVO**

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg metyltioníniumchloridu.  
Jedna 10 ml ampulka obsahuje 50 mg metyltioníniumchloridu.  
Jedna 2 ml ampulka obsahuje 10 mg metyltioníniumchloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Voda na injekciu

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

5 ampuliek s obsahom 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampuliek s obsahom 2 ml

20 ampuliek s obsahom 2 ml

10 mg/2 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na intravenózne použitie

Na pomalú intravenóznú injekciu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Liek sa musí použiť ihneď po otvorení alebo zriedení.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajú sa v chladničke alebo v mrazničke.

Ampulku uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Len na jedno použitie

Roztok, ktorý ostal v otvorených ampulkách, sa musí zlikvidovať.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.



**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
AMPULKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekcia  
metyltioníniumchlorid  
Len na intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

50 mg/10 ml  
10 mg/2 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekčný roztok Metyltioníniumchlorid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Methylthioninium chloride Proveblue a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Methylthioninium chloride Proveblue
3. Ako sa podáva Methylthioninium chloride Proveblue
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Methylthioninium chloride Proveblue
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Methylthioninium chloride Proveblue a na čo sa používa**

Metyltioníniumchlorid (nazýva sa tiež metylénová modrá) patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antidotá (protilieky).

Methylthioninium chloride Proveblue dostanete vy alebo vaše dieťa (0 – 17 rokov) na liečbu problémov s krvou, spôsobených vystavením niektorým liekom alebo chemikáliám, ktoré môžu zapríčiniť ochorenie methemoglobinémiu.

Pri methemoglobinémii obsahuje krv príliš veľa methemoglobínu (abnormálna forma hemoglobínu, ktorá nedokáže v tele účinne prenášať kyslík). Tento liek pomôže vrátiť hemoglobín na normálnu úroveň a obnoviť prenos kyslíka v krvi.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Methylthioninium chloride Proveblue**

**Nepoužívajte Methylthioninium chloride Proveblue:**

- ak ste alergický na metyltioníniumchlorid alebo iné tiazínové farbivá,
- ak vaše telo neprodukuje dostatočné množstvo enzýmu G6PD (glukóza-6-fosfátdehydrogenáza),
- ak vaše telo neprodukuje dostatočné množstvo enzýmu NADPH (nikotínamidadenínukleotidfosfát) reductázy,
- ak poruchu krvi zapríčinil dusitan počas liečby otravy kyanidom,
- ak poruchu krvi zapríčinila otrava chlorečnanom.

#### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Methylthioninium chloride Proveblue, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

- ak máte stredne ťažké alebo ťažké ochorenie obličiek; možno bude potrebná nižšia dávka (< 1 mg/kg),
- ak poruchu krvi zapríčinila chemická látka anilín, ktorú obsahujú farby; možno bude potrebná nižšia dávka a celková sčítaná dávka nemá prekročiť 4 mg/kg (pozri časť 3 tejto písomnej informácie),

- ak poruchu krvi zapríčinil liek dapsón (používa sa na liečbu lepry a iných kožných ochorení); možno bude potrebná nižšia dávka a celková sčítaná dávka nemá prekročiť 4 mg/kg (pozri časť 3),
- ak máte hyperglykémiu (zvýšená hladina cukru v krvi) alebo ochorenie diabetes mellitus (cukrovka), pretože tieto ochorenia sa môžu zhoršiť v dôsledku roztoku glukózy (cukru) použitého na zriedenie lieku,
- pri liečbe liekom Methylthioninium chloride Proveblue sa moč a stolica môžu sfarbiť na modrozeleno a koža sa môže sfarbiť na modro; takéto zmenené sfarbenie sa očakáva a po skončení liečby ustúpi.

Ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného, vyhľadajte svojho lekára.

### **Fotosenzitivita**

Methylthioniniumchlorid môže na koži spôsobiť fotosenzitívnu reakciu (reakciu podobnú spáleniu od slnka) pri vystavení silným zdrojom svetla ako napríklad pri fototerapii, vystavení osvetleniu na operačnej sále a pulzným oximetrom.

Musíte používať prostriedky na ochranu pred svetlom.

### **Testy na sledovanie**

Počas liečby liekom Methylthioninium chloride Proveblue a po liečbe podstúpíte testy na sledovanie.

### **Deti**

#### **Buďte zvlášť opatrný pri používaní lieku Methylthioninium chloride Proveblue:**

- u novorodencov a dojčiat vo veku 3 mesiace a mladších sa odporúčajú nižšie dávky (pozri časť 3 tejto písomnej informácie).

### **Iné lieky a Methylthioninium chloride Proveblue**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Methylthioninium chloride nemáte dostávať v prípade užívania určitých liekov na liečbu depresie alebo úzkosti, ktoré ovplyvňujú sérotonín, chemickú látku v mozgu. Pri použití v kombinácii s nasledovnými liekmi môže methylthioniniumchlorid spôsobiť serotonínový syndróm, ktorý môže byť potenciálne život ohrozujúci. K takýmto liekom patria:

- selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), napríklad citalopram, escitalopram, fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín a zimelidín,
- bupropión,
- buspirón,
- klomipramín,
- mirtazapín,
- venlafaxín
- inhibítory monoaminoxidázy

Ak sa však nedá vyhnúť intravenóznemu použitiu (do žily) lieku Methylthioninium chloride, máte dostať najnižšiu možnú dávku a máte byť pozorne sledovaný 4 hodiny po podaní lieku.

Ak máte nejaké pochybnosti o tom, či máte dostať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

Použitie lieku Methylthioninium chloride Proveblue počas tehotenstva sa neodporúča, ak to nie je nevyhnutné, napríklad v situácii ohrozujúcej život.

Vzhľadom na to, že nie sú dostupné dostatočné údaje o tom, či sa methylthioniniumchlorid vylučuje do ľudského materského mlieka, dojčenie sa má prerušiť na 8 dní po liečbe týmto liekom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, pretože metylthioníniumchlorid má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **3. Ako sa podáva Methylthioninium chloride Proveblue**

Lekár vám tento liek bude podávať pomaly injekčne do žily (intravenózne) počas 5 minút.

#### **Dospelí, deti staršie ako 3 mesiace a staršie osoby**

Zvyčajná dávka je 1 až 2 mg na kilogram telesnej hmotnosti, t. j. 0,2 až 0,4 ml na kilogram, podávaná počas 5 minút. Druhá dávka sa môže v prípade potreby podať o hodinu neskôr.

Maximálna odporúčaná sčítaná dávka počas liečby je 7 mg/kg.

Ak krvnú poruchu zapríčinil anilín alebo dapsón, celková sčítaná dávka nemá prekročiť 4 mg/kg (pozri časť 2).

Liečba zvyčajne trvá maximálne jeden deň.

#### **Dojčatá do veku 3 mesiacov**

Odporúčaná dávka je 0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,06 až 0,1 ml/kg, podávaná počas 5 minút.

Opakovaná dávka (0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,06 –0,1 ml/kg) sa v prípade pretrvávania alebo návratu príznakov môže podať po jednej hodine. Liečba zvyčajne trvá maximálne jeden deň.

Tento liek sa môže zriediť v injekčnom roztoku 50 ml glukózy 50 mg/ml (5 %), aby sa zabránilo miestnej bolesti, najmä v prípade detí.

#### **Ak ste dostali viac lieku Methylthioninium chloride Proveblue, ako ste mali:**

Keďže tento liek dostanete počas pobytu v nemocnici, nie je pravdepodobné, že dostanete príliš veľa alebo príliš málo lieku. Ak však spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi:

- nevoľnosť,
- bolesť žalúdka,
- bolesť v hrudníku,
- závraty,
- bolesť hlavy,
- potenie,
- zmätenosť,
- zvýšená hladina methemoglobínu (neobvyklá forma hemoglobínu v krvi),
- vysoký krvný tlak,
- dýchavičnosť,
- neobvykle zrýchlený srdcový tep,
- triaška,
- zmena sfarbenia kože; koža sa môže sfarbiť na modro,
- znížený počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť bledosť kože, dýchavičnosť a slabosť,
- žltacka (ožltnutie kože a očí); tento účinok bol hlásený len v prípade dojčiat.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Methylthioninium chloride Proveblue môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Tieto účinky sú v prípade dospelých a detí rovnaké okrem žltacky, ktorá bola hlásená len v prípade dojčiat.

- **Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
  - bolesť v končatine
  - závraty
  - potenie
  - zmena sfarbenia kože; koža sa môže sfarbiť na modro
  - modrý alebo zelený moč
  - znížená citlivosť a trpnutie
  - poruchy chuti
  - nevoľnosť
- **Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
  - bolesť žalúdka
  - bolesť v hrudníku
  - bolesť hlavy
  - úzkosť
  - bolesť v mieste podania injekcie
  - vracanie
- **Neznáme** (z dostupných údajov nemožno odhadnúť častosť):
  - serotonínový syndróm, v prípade, že Methylthioninium chloride Proveblue bol použitý s určitými liekmi na liečbu depresie alebo úzkosti, pozri časť 2
  - v krvných testoch môže byť zaznamenaná znížená hladina hemoglobínu (bielkovina v červených krvinkách, ktorá prenáša v krvi kyslík)
  - znížený počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť bledosť kože, dýchavičnosť a slabosť
  - poškodenie tkaniva na mieste vpichu
  - žltacka (zožltnutie kože a očí) – tento účinok bol hlásený len v prípade dojčiat
  - problémy s rečou
  - vysoký alebo nízky krvný tlak
  - nepokoj
  - nedostatok kyslíka
  - nepravidelný srdcový tep vrátane neobvykle pomalého alebo rýchleho srdcového tepu
  - závažné alergické reakcie (tzv. anafylaktická reakcia, ktorá môže zapríčiniť opuch hrdla alebo tváre, ťažkosti pri dýchaní alebo závažnú vyrážku)
  - zvýšená hladina methemoglobínu (neobvyklá forma hemoglobínu v krvi)
  - dýchavičnosť
  - zmätenosť
  - triaška
  - žihľavka
  - horúčka
  - zrýchlené dýchanie
  - rozšírené zrenice
  - zmena sfarbenia stolice; stolica môže byť zelená alebo modrá
  - zvýšená citlivosť vašej pokožky na svetlo (fotosenzitivita)

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe](#)

V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Methylthioninium chloride Proveblue

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nesmiete dostať po dátume použiteľnosti (expirácie), ktorý je uvedený na škatuli, blistrovom balení a štítku na ampulke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci. Pred podaním injekcie skontroluje lekár alebo zdravotná sestra, či neuplynul dátum expirácie uvedený na štítku.

Neuchovávajte v chladničke alebo v mrazničke. Ampulku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Liek sa musí použiť ihneď po otvorení alebo zriedení.

Methylthioninium chloride Proveblue nepoužívajte, ak je roztok odfarbený, zakalený, obsahuje zrazeninu alebo častice.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Methylthioninium chloride Proveblue obsahuje

- Liečivo je metyltióníniumchlorid.

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg metyltióníniumchloridu.

Jedna 10 ml ampulka obsahuje 50 mg metyltióníniumchloridu.

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 10 mg metyltióníniumchloridu.

- Ďalšia zložka je voda na injekciu.

### Ako vyzerá Methylthioninium chloride Proveblue a obsah balenia

Methylthioninium chloride Proveblue je číry tmavomodrý injekčný roztok (injekcia) a dodáva sa v ampulkách z číreho skla.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 5 ampulkami obsahujúcimi 10 ml.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 5 ampulkami obsahujúcimi 2 ml.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 20 ampulkami obsahujúcimi 2 ml.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francúzsko

### Výrobca

Pierrel S.p.A.

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

### Cenexi

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### België/Belgique/Belgien

Lamepro B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

### Lietuva

Provepharm SAS

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



**България**

Provepharm SAS

Тел.: + 33 (0)4 91 08 69 30

**Česká republika**

LERAM pharmaceuticals s.r.o

Tel: +420 737 657 454

**Danmark**

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

**Deutschland**

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

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

**Eesti**

Provepharm SAS

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

**Ελλάδα**

a VIPharma International AE

Τηλ: + 30-210-6194170

**España**

Fresenius Kabi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 225 65 65

**France**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Lamepro B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

**Magyarország**

Mediwings Pharma Kft.

Tel.: + 36 28 410 463

**Malta**

Provepharm SAS

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

**Nederland**

Lamepro B.V

Tel: + 31 (0) 76-5600030

**Norge**

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

**Österreich**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### **Príprava na intravenózne použitie**

Spotrebujte okamžite po otvorení. Injikujte veľmi pomaly počas 5 minút.

Methylthioninium chloride Proveblue je hypotonický a môže sa zriediť v injekčnom roztoku 50 ml glukózy 50 mg/ml (5 %), aby sa zabránilo lokálnej bolesti, najmä u detí a dospelých.

Nesmie sa miešať s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0.9 %), pretože sa preukázalo, že chlorid znižuje rozpustnosť metyltióniumchloridu.

Ďalšie informácie o podávaní lieku Methylthioninium chloride Proveblue sú uvedené v časti 3 písomnej informácie pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.