

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lahuse 1 ml sisaldab 5 mg metüültioniinkloriidi.

Üks 10 ml ampull sisaldab 50 mg metüültioniinkloriidi.

Üks 2 ml ampull sisaldab 10 mg metüültioniinkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süste).

Selge tumesinine lahus, mille pH on vahemikus 3,0 ja 4,5.

Osmolaalsus on tavaliselt vahemikus 10 ja 15 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravimitest ja kemikaalidest põhjustatud methemoglobineemia lühiaegne sümptomaatiline ravi.

Methylthioninium chloride Proveblue on näidustatud täiskasvanutel, lastel ja kuni 17-aastastel noorukitel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Methylthioninium chloride Proveblue'd võib manustada üksnes tervishoiutöötaja.

Annustamine

Täiskasvanud

Tavaline annus on 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ehk 0,2...0,4 ml/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse 5 minuti vältel.

Üks tund pärast esimest annust võib manustada korduva annuse (1...2 mg/kg kehakaalu kohta ehk 0,2...0,4 ml/kg kehakaalu kohta), kui methemoglobineemia sümptomid püsivad või tekivad uuesti või kui methemoglobiini sisaldus veres on oluliselt üle kliinilise normaalvahemiku.

Ravi ei kesta tavaliselt üle ühe päeva.

Maksimaalne soovitatav kumulatiivne annus ühe ravikuuri kohta on 7 mg/kg kehakaalu kohta ja seda ei tohi ületada, sest maksimaalsest soovitatavast annusest suuremate annuste korral võib metüültioniinkloriid põhjustada tundlikel patsientidel methemoglobineemiat.

Aniliinist või dapsoonist põhjustatud methemoglobineemia korral on maksimaalne soovitatav kumulatiivne annus ühe ravikuuri kohta 4 mg/kg kehakaalu kohta (vt lõik 4.4).

Pidevinfusiooniks sobiva annuse soovitamiseks on olemasolevad andmed liiga piiratud.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Üle 3 kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel on soovitatav annus mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) patsientidele 1...2 mg/kg kehakaalu kohta. Kui manustatakse 1 mg/kg annus, võib kordusannuse 1 mg/kg manustada üks tund pärast esimest annust püsivate või korduvate sümptomite korral või kui methemoglobiini sisaldus jääb normaalsest kliinilisest vahemikust oluliselt kõrgemaks. Maksimaalne soovitatav kumulatiivne annus ravikuuri jooksul on 2 mg/kg (vt lõik 5.2).

Üle 3 kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel on soovitatav ühekordne annus raske neerukahjustusega patsientidele (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) 1 mg/kg kehakaalu kohta. Maksimaalne soovitatav kumulatiivne annus ravikuuri jooksul on 1 mg/kg.

Metüültioniiniumkloriidi tuleb kasutada ettevaatusega 3 kuu vanustel või noorematel imikutel ja vastsündinutel, kellel on mõõdukas kuni raske neerukahjustus (eGFR 15...59 ml/min/1,73 m²), kuna andmed puuduvad ja metüültioniinkloriid eritub peamiselt neerude kaudu. Võib kaaluda väiksemate maksimaalsete kumulatiivsete annuste (<0,5 mg/kg kehakaalu kohta) kasutamist.

Kerge neerukahjustusega (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²) patsientidel ei soovitata annust kohandada.

Metüültioniinkloriidi ohutus ja efektiivsus lõppstaadiumis neeruhaigusega dialüüsi ja ilma dialüüsita patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Metüültioniinkloriidi ohutus ja efektiivsus maksakahjustusega patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Lapsed

Üle 3-kuused imikud, lapsed ja noorukid:
Sama annustamine nagu täiskasvanutel.

Kuni 3-kuused imikud ja vastsündinud:

Soovitatav annus on 0,3...0,5 mg/kg kehakaalu kohta ehk 0,06...0,1 ml/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse 5 minuti vältel.

Üks tund pärast esimest annust võib manustada korduva annuse (0,3...0,5 mg/kg kehakaalu kohta ehk 0,06...0,1 ml/kg kehakaalu kohta), kui methemoglobineemia sümptomid püsivad või tekivad uuesti või kui methemoglobiini sisaldus veres on oluliselt üle kliinilise normaalvahemiku (vt lõik 4.4 oluline ohutusteave).

Ravi ei kesta tavaliselt üle ühe ööpäeva.

Manustamisviis

Intravenoosne

Methylthioninium chloride Proveblue lahus on hüpotooniline, seetõttu võib seda enne manustamist lahjendada 50 ml 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, et vältida paikset valulikkust süstimisel, eriti laste ravimisel.

Ravimit tuleb süstida väga aeglaselt 5 minuti vältel.

Ravimit ei tohi manustada subkutaanse ega intratekaalse süstena.

Juhiseid ravimpreparaadi käsitlemiseks ja lahjendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või mis tahes tiasiinvärvaine suhtes.
- Glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusega patsiendid hemolüütilise aneemia tekkeriski tõttu.
- Nitritist põhjustatud methemoglobineemiaga patsiendid tsüaniidimürgistuse ravi ajal.
- Kloraatide mürgistusest põhjustatud methemoglobineemiaga patsiendid.
- NADPH (nikotiinamiidadeniindinukleotiidfosfaadi) reduktaasi puudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Methylthioninium chloride Proveblue'd tuleb süstida väga aeglaselt 5 minuti vältel, et vältida toimeaine suure paikse kontsentratsiooni teket, sest see soodustab methemoglobiini täiendavat tootmist.

Methylthioninium chloride Proveblue annab uriinile ja väljaheitele sinakasroheline värvuse ning nahale sinaka värvuse, mis võib takistada tsüanoosi diagnoosimist.

Aniliinidest põhjustatud methemoglobineemiaga patsiendid võivad vajada metüültioniinkloriidi korduvaid annuseid. Ravi ajal metüültioniinkloriidiga tuleb olla ettevaatlik, sest see võib soodustada Heinzi kehakeste moodustumist ja hemolüütilise aneemia teket. Sellistel patsientidel tuleb kaaluda väiksema annuse kasutamist ja üldine kumulatiivne annus ei tohi ületada 4 mg/kg kehakaalu kohta.

Methylthioninium chloride Proveblue võib ägestada dapsoonist põhjustatud hemolüütilist aneemiat dapsooni reaktiivse metaboliidi hüdroksüülamiini moodustumise tõttu, mis oksüdeerib hemoglobiini. Dapsoonist põhjustatud methemoglobineemiaga patsientidel ei ole ühe ravikuuri korral soovitatav ületada üldist kumulatiivset annust 4 mg/kg kehakaalu kohta.

Methemoglobineemia kahtlustamisel on võimaluse korral soovitatav kontrollida vere hapnikuga küllastatust CO-oksümeetri abil, sest pulssoksümeeter võib anda metüültioniinkloriidi manustamise ajal hapnikuga küllastatuse kohta vale tulemuse.

Anestesioloogid peavad jälgima dapsooniga ravi saavaid patsiente hoolikalt methemoglobineemia suhtes ning arvestama, et Methylthioninium chloride Proveblue manustamine võib segada bispektraalse indeksi (BIS) kasutamist anesteesia sügavuse hindamiseks.

Methylthioninium chloride Proveblue manustamise ajal ja järel tuleb jälgida elektrokardiogrammi (EKG) tulemusi ning vererõhku, sest kõrvaltoimetena võivad tekkida hüpotensioon ja südame rütmihäire (vt lõik 4.8).

Kui haige ei reageeri ravile metüültioniinkloriidiga, võib olla tegemist tsütokroom b5 reduktaasi puudulikkuse, glükoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi puudulikkuse või sulfhemoglobineemiaga. Sellistel juhtudel tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Metüültioniinkloriid võib põhjustada tõsist või surmaga lõppevat serotonergilist sündroomi kui seda kasutatakse koos serotonergiliste ravimitega. Vältida tuleb metüültioniinkloriidi samaaegset kasutamist koos selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSTId), serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega (SNTId), monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega ja opioididega (vt lõik 4.5).

Patsiente, keda ravitakse samaaegselt metüültioniinkloriidi ja serotonergiliste ravimitega, tuleb jälgida serotoniinisündroomi tekke suhtes. Kui ilmnevad serotoniinisündroomi sümptomid, tuleb metüültioniinkloriidi kasutamine lõpetada ning alustada toetavat ravi.

Hüperglükeemia või diabeediga patsiendid

Metüültioniinkloriidi lahjendamisel 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega tuleb olla ettevaatlik hüperglükeemia või diabeediga patsientide korral, sest glükoosi manustamine võib neid seisundeid halvendada.

Lapsed

Methylthioninium chloride Proveblue manustamisel vastsündinutele ja kuni 3-kuustele imikutele tuleb olla äärmiselt ettevaatlik, sest nendel patsientidel on NADPH-methemoglobiini reduktaasi kontsentratsioon tavaliselt väiksem. NADPH-methemoglobiini reduktaas on vajalik methemoglobiini muutmiseks hemoglobiiniks. Seetõttu on imikud tundlikumad metüültioniinkloriidi suurtest annustest põhjustatud methemoglobineemia suhtes.

Valgustundlikkus

Metüültioniinkloriid võib põhjustada naha valgustundlikkusreaktsiooni tugevate valgusallikate mõjul nagu fototeraapia, operatsioonisaali valgustus või paiksete valgustusseadmete mõjul nagu pulssoksümeetrid.

Patsientidele tuleb soovitada valgusega kokkupuute vältimiseks võtta kasutusele kaitsemeetmed, sest pärast metüültioniinkloriidi manustamist võib ilmned valgustundlikkus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metüültioniinkloriidi ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes saavad ravi serotonergilist ülekannet suurendavate ravimitega raskete kesknärvisüsteemi reaktsioonide tekkemise ohu tõttu, kaasa arvatud potentsiaalselt surmaga lõppev serotoniinisündroom. Nendeks on selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTId), bupropioon, buspiroon, klomipramiin, mirtasapiin ja venlafaksiin. Opioidid, näiteks tramadool, fentanüül, petidiin ja dekskrometorfaan, võivad samuti suurendada serotoniinisündroomi tekkeriski, kui neid kasutatakse koos metüültioniiniumkloriidiga. Kui metüültioniinkloriidi intravenooset manustamist ei saa serotonergilist ravimit kasutaval patsiendil vältida, tuleb valida väikseim võimalik annus ning patsienti kuni 4 tunni vältel pärast manustamist kesknärvisüsteemi toimete suhtes hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Metüültioniiniumkloriid on tugev pöörduv monoamiini oksüdaasi inhibiitor (vt lõik 4.4).

Metüültioniiniumkloriid on *in vitro* CYP1A2 indutseerija. Seda koostoimet ei peeta kliiniliselt oluliseks, kuna ravi metüültioniiniumkloriidiga ei kesta tavaliselt kauem kui üks päev.

Ravimite koostoimete uuringus ei avaldanud Methylthioninium chloride Proveblue ühekordne annus 2 mg/kg kliiniliselt olulist toimet midasolaami (CYP3A4), kofeiini (CYP1A2), omeprasooli (CYP2C19), varfariini (CYP2C9) ja dekskrometorfaani (CYP2D6) farmakokineetika suhtes.

Metüültioniinkloriid on transporterite OCT2, MATE1 ja MATE2-K potentne inhibiitor. Inhibeerimise kliinilised tagajärjed ei ole teada. Methylthioninium chloride Proveblue võib potentsiaalselt põhjustada eeskätt OCT2/MATE renaalset transporti hõlmavate radade kaudu eritatavate ravimite, sealhulgas tsimetidiin, metformiin ja atsikloviir, ekspositsiooni mööduvat suurenemist.

Metüültioniinkloriid on P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Tavapäraselt erakorralises situatsioonis esineva lühiaegse ning ühekordse kasutamise tõttu arvestatakse, et kliinilised tagajärjed on tõenäoliselt minimaalsed.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Metüültioniinkloriidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Methylthioninium chloride Proveblue'd ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik, näiteks eluohtliku methemoglobineemia korral.

Imetamine

Ei ole teada kas metüültioniinkloriid eritub inimese rinnapiima. Metüültioniinkloriidi eritumist loomade piima ei ole uuritud. Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Farmakokineetilistele andmetele tuginedes tuleb imetamine pärast ravi Methylthioninium chloride Proveblue'ga katkestada kuni 8 päevaks.

Fertiilsus

In vitro uuringutes on näidatud, et metüültioniinkloriid vähendab annusest sõltuvalt inimese spermatooside liikuvust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metüültioniinkloriid omab mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Autojuhtimise võimet võivad mõjutada segasusseisund, peapööritus ja võimalikud nägemishäired. Siiski on see risk vähene, sest ravim on mõeldud üksnes lühiaegseks kasutamiseks erakorralises olukorras haigla tingimustes.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks kliiniliste uuringute käigus on olnud pearinglus, paresteesia, düsgeusia, iiveldus, naha värvuse muutus, uriini värvuse muutus, higistamine, valu süstekohas ja valu jäsemetes.

Metüültioniinkloriidi intravenoosel manustamisel on mõningatel juhtudel täheldatud hüpotensiooni ja südame rütmihäireid, mis harvadel juhtudel võivad lõppeda surmaga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Allolevas tabelis loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud metüültioniinkloriidi intravenoosel manustamisel täiskasvanutele, lastele ja noorukitele (vanuses 0...17 aastat), välja arvatud hüperbilirubineemia, mida on täheldatud üksnes imikutel. Kõrvaltoimete esinemissagedused on teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kus need on välja toodud, põhinevad sagedused väga väikse suurusega valimil.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Methemoglobineemia	Teadmata
	Hüperbilirubineemia ¹	Teadmata
	Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund	Teadmata
	Erutus	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Väga sage
	Peavalu	Sage
	Ärevus	Sage

	Treemor	Teadmata
	Palavik	Teadmata
	Afaasia	Teadmata
	Paresteesia	Väga sage
	Düsgeusia	Väga sage
	Serotoniinisündroom kasutamisel koos serotonergiliste ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Teadmata
Silma kahjustused	Müdüriaas	Teadmata
Südame häired	Südame rütmihäire	Teadmata
	Tahhükardia	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Teadmata
	Hüpotensioon	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Teadmata
	Tahhüpnöe	Teadmata
	Hüpoksia	Teadmata
Seedetrakti häired	Iiveldus	Väga sage
	Oksendamine	Sage
	Kõhuvalu	Sage
	Väljaheite värvuse muutus (sinakasroheline)	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Naha värvuse muutus (sinakas)	Väga sage
	Higistamine	Väga sage
	Urtikaaria	Teadmata
	Fototoksilisus/valgustundlikkus	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Kromatuuria (sinakasroheline)	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu rindkeres	Sage
	Paikne koenekroos süstekohas	Teadmata
	Valu süstekohas	Sage
Uuringud	Hemoglobiinisalduse vähenemine	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Valu jäsemetes	Väga sage

¹ Täheldati üksnes imikutel.

Lapsed

Kõrvaltoimed lastel on samasugused nagu täiskasvanutel, välja arvatud hüperbilirubineemia, mida on täheldatud üksnes imikutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Methemoglobineemiata isikud

Methylthioninium chloride Proveblue suure intravenoosse annuse (≥ 7 mg/kg kehakaalu kohta) manustamine methemoglobineemiata isikutele võib põhjustada iivelduse ja oksendamise, survetunde rindkeres, valu rindkeres, tahhükardia, kartlikkuse, rohke higistamise, treemori, müdriaasi, uriini värvumise sinakasrohelisteks, naha ja limaskestade värvumise sinakaks, kõhuvalu, peapöörituse, paresteesia, peavalu, segasusseisundi, hüpertensiooni, kerge methemoglobineemia (kuni 7%) ja elektrokardiograafia tulemuste muutused (T-saki lamendumine või negatiivne T-sakk). Need nähud mööduvad tavaliselt 2-12 tunni jooksul pärast manustamist.

Methemoglobineemiaga isikud

Metüültioniinkloriidi kumulatiivsed annused võivad põhjustada düspnoe ja tahhüpnöe (seotud arvatavasti hapniku vaegusega, mida põhjustab methemoglobineemia), valu rindkeres, treemori, tsüanoosi ja hemolüütilise aneemia.

Hemolüütilist aneemiat on raske üleannustamise korral (20...30 mg/kg kehakaalu kohta) täheldatud ka aniliini- või kloraadimürgistusest põhjustatud methemoglobineemiaga imikutel ja täiskasvanutel. Raske hemolüüsiga patsientidel võib kasutada hemodialüüsi.

Lapsed

Imikutel on pärast metüültioniinkloriidi annuse 20 mg/kg kehakaalu kohta manustamist täheldatud hüperbilirubineemiat.

Kaks imikut surid pärast metüültioniinkloriidi manustamist annuses 20 mg/kg kehakaalu kohta. Mõlemal korral oli tegu raske meditsiinilise patoloogiaga, mida vaid osaliselt põhjustas metüültioniinkloriid.

Ravi ajal peab patsient olema järelvalve all, tuleb jälgida vere methemoglobiinisaldust ja vajaduse korral võtta asjakohaseid toetavaid ravimeetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõik teised raviained, antidoodid, ATC-kood: V03AB17

In vivo kiirendab väikeses kontsentratsioonis metüültioniinkloriid methemoglobiini muutmist hemoglobiiniks.

On leitud, et Methylthioninium chloride Proveblue värvib kudesid erinevalt. Selle kasutamine kõrvalkilpnäärme operatsioonidel (ei ole näidustatud) on põhjustanud kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimeid, kui seda on manustatud samal ajal koos serotonergiliste ravimitega (4.5).

Lapsed

Metüültioniinkloriidi efektiivsus laste methemoglobineemia ravis on tõendatud kahes retrospektiivses uuringus ja ühes avatud randomiseeritud kliinilises uuringus. Andmed efektiivsuse kohta üksikjuhtude puhul on kättesaadavad ka kirjanduses.

Vt olulist ohutusteavet lõik 4.4..

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Methylthioninium chloride Proveblue intravenooset manustamist jaotub see kiiresti kudedesse. Samuti imendub metüültioniinkloriid hästi suukaudsel manustamisel. Suurem osa manustatud annusest eritub uriiniga, enamasti leukometüültioniinkloriidina.

Metüültioniinkloriidi keskmine poolväärtusaeg (SD) pärast intravenooset manustamist on 24,7 (7,2) tundi.

Pärast metüültioniinkloriidi ühekordse annuse 1 mg/kg manustamist suurenes AUC_{0-96h} 52%, 116% ja 192% kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) 60...89 ml/min/1,73m²), mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73m²) ja raske (eGFR 15...29 ml/min/1,73m²) neerukahjustusega patsientidel. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes C_{max} vastavalt 42%, 34% ja 15%. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel poolväärtusaeg ei muutunud. Raske neerukahjustusega patsientidel teatati 33 tundi pikemast keskmisest poolväärtusajast.

Azure B AUC_{0-96h} suurenes pärast ühekordset 1 mg/kg annust 29%, 94% ja 339% kerge (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) 60...89 ml/min/1,73²), mõõduka (eGFR 30...59 ml/min/1,73²) ja raske (eGFR 15...29 ml/min/1,73²) neerukahjustusega patsientidel. Kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes C_{max} vastavalt 23%, 13% ja 65%.

Methylthioninium chloride Proveblue on *in vitro* P-gp inhibiitor.

Methylthioninium chloride Proveblue ei ole *in vitro* BCRP ega OCT2 substraat ning ei ole *in vitro* BCRP, OAT1 ega OAT3 inhibiitor.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Ühe kuu kestnud kroonilise toksilisuse uuringus koertel ei täheldatud makroskoopilisi toksilisi toimeid.

Kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilisele ekspositsioonitasemele lähedase ekspositsiooni korral ja mis võivad olla kliinilise kasutamise kontekstis olulised, olid mõõdukas regeneratiivne aneemia koos trombotsüütide keskmise sisalduse ja fibrinogeenisisalduse suurenemisega, vere üldbilirubiinisalduse minimaalne suurenemine ja uriini mõõduka bilirubiinisalduse sagedamad juhud.

Genotoksilisus

Bakterite ja hiire lümfoomirakkude geenimutatsiooni uuringutes osutus metüültioniinkloriid mutageenseks, samas ei täheldatud mutageenset toimet hiire mikronukleuse *in vivo* uuringus, milles metüültioniinkloriidi manustati intravenoosselt annuses 62 mg/kg kehakaalu kohta.

Kartsinogeensus

Isashiirtel ja isasrottidel tehtud metüültioniinkloriidi uuringutes leiti kartsinogeense toime märke. Sarnast kartsinogeenset toimet on täheldatud ka emashiirtel. Samas ei ole emasrottidel tehtud uuringutes kartsinogeenset toimet leitud.

Reproduktiivtoksilisus

In vitro uuringutes on näidatud, et metüültioniinkloriid vähendab annusest sõltuvalt inimese spermatooside liikuvust. Samuti on näidatud, et metüültioniinkloriid pärsib kahe- ja kollektide hiireembrüote koekultuuri kasvu ja progesterooni tootmist inimese kollakeha rakkude koekultuuris. Rottidel ja küülikutel on täheldatud teratogeenseid toimeid, mille väljenduseks oli toksiline toime lootele ning emasloomale. Rottidel on veel leitud loodete suurenenu resorptsiooni.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Kindlasti ei tohi segada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, sest on tõendatud, et kloriid vähendab metüülioniinkloriidi lahustuvust.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast avamist või lahjendamist: kui pakendi avamise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest ravimi kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

Hoida ampullid originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasampullid.

Iga karp sisaldab blistrilehte viie 10 ml ampulliga.

Iga karp sisaldab blistrilehte viie või kahekümne 2 ml ampulliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ühekordseks kasutamiseks.

Methylthioninium chloride Proveblue'd võib lahjendada 50 ml 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, et vältida paikset valulikkust süstimisel, eriti laste ravimisel.

Enne manustamist on soovitatav visuaalselt kontrollida, et infusioonilahuses ei oleks lahustumata osakesi. Ärge kasutage Methylthioninium chloride Proveblue'd, kui lahus on värvi muutnud või hägune või kui see sisaldab hõljumit või sadet.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 6 maist 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8 veebruar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARTONGKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml süstelahus
metüültioniinkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 5 mg metüültioniinkloriidi.
Üks 10 ml ampull sisaldab 50 mg metüültioniinkloriidi.
Üks 2 ml ampull sisaldab 10 mg metüültioniinkloriidi.

3. ABIAINED

Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
5 ampulli 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampulli 2 ml
20 ampulli 2 ml
10 mg/2 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult intravenoosseks kasutamiseks.
Aeglaseks intravenoosseks süstimiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast ampulli avamist või süstelahuse lahjendamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas.

Hoida ampullid originaalpakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Avatud ampulli allesjäänud lahus tuleb minema visata.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

AMPULL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml süstelahus
metüültioniinkloriid
Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg / 10 ml
10 mg / 2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml süstelahus metüültioniinkloriid

Enne teile ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Methylthioninium chloride Proveblue ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Methylthioninium chloride Proveblue'i kasutamist
3. Kuidas Methylthioninium chloride Proveblue'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Methylthioninium chloride Proveblue'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Methylthioninium chloride Proveblue ja milleks seda kasutatakse

Metüültioniinkloriid (tuntud ka nimetuse all metüleensinine) kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antidootideks.

Methylthioninium chloride Proveblue'd manustatakse teile või teie lapsele (vanuses 0...17 aastat), et ravida teatud ravimite või kemikaalidega kokkupuutest tingitud vereprobleeme. Mõned ravimid või kemikaalid võivad põhjustada haigust, mida nimetatakse methemoglobineemiaks.

Methemoglobineemia korral sisaldab veri liiga palju methemoglobiini (hemoglobiini ebanormaalne vorm, mis ei transpordi tõhusalt organismis hapnikku laiali). See ravim aitab muuta methemoglobiini taas hemoglobiiniks ja taastada hapniku transportimist verrega.

2. Mida on vaja teada enne Methylthioninium chloride Proveblue'i kasutamist

Methylthioninium chloride Proveblue'd ei tohi teile manustada

- kui te olete allergiline metüültioniinkloriidi või teiste tiasiinvärvainete suhtes;
- kui teie organismis ei teki piisavalt ensüümi glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaas (G6PD);
- kui teie organismis ei teki piisavalt ensüümi nikotiinamiidadeniindinukleotiidfosfaadi (NADPH) reduktaas;
- kui teie vereprobleem on põhjustatud nitritist tsüaniidimürgistuse ravi ajal;
- kui teie vereprobleem on põhjustatud kloraadimürgistusest.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Methylthioninium chloride Proveblue-i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- kui teil on mõõdukas või raske neeruhaigus; on vajalik väiksem ühekordne annus (maksimaalselt 1...2 mg/kg);
- kui teie vereprobleemi on põhjustanud kemikaal aniliin (sisaldub värvainetes). Sellisel juhul võite te vajada väiksemaid annuseid ja üldine summaarne metüültioniinkloriidi annus ei tohi ületada 4 mg/kg kehakaalu kohta (vt käesoleva pakendi infolehe lõik 3);
- kui teie vereprobleemi on põhjustanud ravim dapsoon (kasutatakse leepa ja teiste nahahaiguste raviks). Sellisel juhul võite vajada väiksemaid annuseid ja üldine summaarne metüültioniinkloriidi annus ei tohi ületada 4 mg/kg kehakaalu kohta (vt käesoleva pakendi infolehe lõik 3);

- kui teil on hüperglükeemia või diabeet, sest neid seisundeid võib halvendada selle ravimi lahjendamiseks kasutatav glükoosilahus;
- Methylthioninium chloride Proveblue manustamise järel võivad uriin ja väljaheide omandada sinakasroheline värvus ning ka nahk võib olla sinaka varjundiga. See värvimuutus on oodatav ja kaob pärast ravi lõpetamist.

Kui mõni ülalmainitud kehtib teie kohta, siis pidage nõu oma arstiga.

Valgustundlikkus

Metüültioniinkloriid võib põhjustada valgustundlikkusest tingitud reaktsiooni nahal (päikesepõletusele sarnane reaktsioon) tugeva valgusallika mõjul nagu valgusteraapia, operatsioonisaali valgustus ja pulssoksümeetrid.

Valgusega kokkupuutest hoidumiseks tuleb kasutusele võtta kaitsemeetmed.

Testid ravitoime jälgimiseks

Ravi ajal Methylthioninium chloride Proveblue'ga ja pärast ravi lõpetamist kontrollitakse ravitoimet testidega.

Lapsed

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Methylthioninium chloride Proveblue

- vastsündinutel ja kuni 3-kuustel imikutel on soovitatav kasutada väiksemat annust (vt käesoleva pakendi infolehe lõik 3).

Muud ravimid ja Methylthioninium chloride Proveblue

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete mis tahes muid ravimeid.

Teile ei tohi metüültioniinkloriidi manustada samal ajal koos mõnede ravimitega, mida kasutatakse depressiooni ja ärevuse raviks ning mis mõjutavad serotoniini sisaldust ajus. Kasutamisel koos nende ravimitega võib metüültioniinkloriid põhjustada serotoniinisündroomi, mis võib olla eluohtlik. Sellised ravimid on:

- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), nagu tsitalopraam, esitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin ja zimelidiin;
- bupropioon;
- buspiroon;
- klomipramiin;
- mirtasapiin;
- venlafaksiin
- monoamiinooksüdaasi inhibiitorid.

Opioidid, näiteks tramadool, fentanüül, petidiin ja dekstrometorfaan, võivad samuti suurendada serotoniinisündroomi tekkeriski, kui neid kasutatakse koos metüültioniinkloriidiga.

Kui metüültioniinkloriidi veenisisest manustamist ei saa nende ravimite võtmise korral siiski vältida, manustatakse teile väikseim võimalik annus ning teid jälgitakse hoolikalt kuni 4 tunni vältel pärast manustamist.

Kui teil on kahtlusi, kas teile võib seda ravimit manustada, pidage nõu oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti.

Methylthioninium chloride Proveblue'd ei soovitata kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik, näiteks eluohtliku seisundi korral.

Et puuduvad andmed selle kohta, kas metüültioniinkloriid eritub inimese rinnapiima või mitte, tuleb imetamine pärast selle ravimi manustamist kuni 8 päevaks katkestada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi ajal ärge juhtige autot ega kasutage seadmeid või masinaid, sest metüültioniinkloriidil on mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

3. Kuidas Methylthioninium chloride Proveblue'i kasutada

Teie arst süstib seda ravimit teile aeglaselt 5 minuti vältel veeni (intravenoosselt).

Täiskasvanud, üle 3-kuused lapsed ja eakad

Tavaline annus on 1...2 mg/kg kehakaalu kohta ehk 0,2...0,4 ml/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse 5 minuti vältel. Vajaduse korral manustatakse üks tund pärast esimest manustamist teine annus.

Maksimaalne soovitatav summaarne annus ühe ravikuuri kohta on 7 mg/kg kehakaalu kohta. Kui teie vereprobleemi on põhjustanud aniliin või dapsoon, ei tohi summaarne annus ületada 4 mg/kg kehakaalu kohta (vt lõik 2).

Ravi ei kesta tavaliselt üle ühe ööpäeva.

Neerukahjustus

Üle 3 kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel on soovitatav annus mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) patsientidel 1...2 mg/kg kehakaalu kohta. Kui manustatakse 1 mg/kg annus, võib kordusannuse 1 mg/kg manustada üks tund pärast esimest annust püsivate või korduvate sümptomite korral või kui methemoglobiini sisaldus jääb normaalsest kliinilisest vahemikust oluliselt kõrgemaks. Maksimaalne soovitatav kumulatiivne annus ravikuuri jooksul on 2 mg/kg.

Üle 3 kuu vanustel imikutel, lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel on soovitatav ühekordne annus raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) 1 mg/kg kehakaalu kohta. Maksimaalne soovitatav kumulatiivne annus ravikuuri jooksul on 1 mg/kg.

Metüültioniiniumkloriidi tuleb kasutada ettevaatusega 3 kuu vanustel või noorematel imikutel ja vastsündinutel, kellel on mõõdukas kuni raske neerukahjustus (eGFR 15...59 ml/min/1,73 m²), kuna andmed puuduvad ja metüültioniinkloriid eritub peamiselt neerude kaudu. Võib kaaluda väiksemate maksimaalsete kumulatiivsete annuste (<0,5 mg/kg kehakaalu kohta) kasutamist.

Kerge neerukahjustusega (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²) patsientidel ei soovitata annust kohandada.

Vastsündinud ja kuni 3-kuused imikud

Soovitatav annus on 0,3...0,5 mg/kg kehakaalu kohta ehk 0,06...0,1 ml/kg kehakaalu kohta, mis manustatakse 5 minuti vältel.

Üks tund pärast esimest annust võib manustada korduva annuse (0,3...0,5 mg/kg kehakaalu kohta ehk 0,06...0,1 ml/kg kehakaalu kohta), kui sümptomid püsivad või tekivad uuesti. Ravi ei kesta tavaliselt üle ühe ööpäeva.

Seda ravimit võib enne manustamist lahjendada 50 ml 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, et vältida paikset valulikkust süstimisel, eelkõige laste ravimisel.

Kui teile manustatakse Methylthioninium chloride Proveblue'd rohkem kui ette nähtud

Seda ravimit süstitakse teile haiglas, seega on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga suur või liiga väike annus. Siiski informeerige oma arsti, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- iiveldus;
- kõhuvalu;
- valu rindkeres;

- peapööritus;
- peavalu;
- higistamine;
- segasusseisund;
- methemoglobiini (hemoglobiini ebanormaalne vorm) sisalduse suurenemine veres;
- kõrge vererõhk;
- hingeldus;
- ebanormaalselt kiire südame löögisagedus;
- värinad (treemor);
- naha värvimuutus (nahk võib muutuda sinakaks);
- vere punaliblede sisalduse vähenemine, mis võib põhjustada naha kahvatust, õhupuudust ja nõrkust;
- ikterus (naha ja silmavalgete kollasus) – seda on täheldatud üksnes imikutel.

Kui teil on selle ravimi kasutamise kohta lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed on nii täiskasvanutel kui ka lastel samad, välja arvatud naha ja silmavalgete kollasus, mida on täheldatud üksnes imikutel.

- **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
 - valu jäsemetes
 - pearinglus
 - higistamine
 - naha värvimuutus (nahk võib muutuda sinakaks)
 - uriini värvumine roheliseks või siniseks
 - tuimus ja surinad
 - ebaharilik maitse suus
 - iiveldus
- **Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
 - kõhuvalu
 - valu rindkeres
 - peavalu
 - ärevus
 - valu süstekohas
 - oksendamine
- **Teadmata sagedusega esinevad kõrvaltoimed** (olemasolevate andmete põhjal ei saa sagedust hinnata)
 - serotoniinisündroom juhul, kui Methylthioninium chloride Proveblue'd on manustatud koos teatud ravimitega, millega ravitakse depressiooni ja ärevust, vt lõik 2
 - vere hemoglobiinisalduse (valk vere punalibledes, mis transpordib veres hapnikku) vähenemine vereproovides
 - vere punaliblede hulga vähenemine, mis võib põhjustada naha kahvatust, õhupuudust ja nõrkust
 - paikne koekahjustus süstekohas
 - ikterus (naha ja silmavalgete kollasus) – seda on täheldatud üksnes imikutel
 - kõnehäired
 - kõrge või madal vererõhk
 - erutus
 - hapnikupuudus
 - ebaregulaarne südamegevus, sealhulgas ebanormaalselt kiire või aeglane südame löögisagedus
 - rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktiline reaktsioon, mis võib põhjustada kurgu ja näo

- turset, hingamisraskust või rasket lõövet)
- methemoglobiini (hemoglobiini ebanormaalne vorm) sisalduse suurenemine veres
- hingeldus
- segasusseisund
- värinad
- nõgestõbi
- palavik
- kiire hingamine
- pupillide laienemine
- väljaheite värvumine rohekaks või sinakaks
- teie naha tundlikkuse suurenemine valguse suhtes (valgustundlikkus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Methylthioninium chloride Proveblue'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on trükitud karbile ja ampulli etiketile pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale. Arst või meditsiiniõde veendub enne selle ravimi süstimist, et etiketile trükitud kõlblikkusaeg ei ole möödas.

Mitte hoida külmkapis ega sügavkülmas. Hoida ampullid originaalpakendis valguse eest kaitstult. Pärast ampulli avamist või süstelahuse lahjendamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Ärge kasutage Methylthioninium chloride Proveblue'd, kui te märkate, et lahus on värvi muutnud või hägune või kui see sisaldab hõljuvaid või sadenenud osakesi. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Methylthioninium chloride Proveblue sisaldab

- Toimeaine on metüültioniinkloriid.
- Lahuse 1 ml sisaldab 5 mg metüültioniinkloriidi.
Üks 10 ml ampull sisaldab 50 mg metüültioniinkloriidi.
Üks 2 ml ampull sisaldab 10 mg metüültioniinkloriidi.
- Teine koostisosa abiaine on süstevesi.

Kuidas Methylthioninium chloride Proveblue välja näeb ja pakendi sisu

Methylthioninium chloride Proveblue on selge tumesinine süstelahus (süstimiseks), mida tarnitakse läbipaistvates klaasampullides.

Iga karp sisaldab blistrilehte viie 10 ml ampulliga.

Iga karp sisaldab blistrilehte viie 2 ml ampulliga.

Iga karp sisaldab blistrilehte kakskümmend 2 ml ampulliga.

Müügiloo hoidja

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Prantsusmaa

Tootja

Cenexi

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Labesfal - Laboratórios Almiro
Tel: + 351 232 831100

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Provepharm SAS
Tel: + 33 (0)4 91 08 69 30

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ettevalmistused intravenoosseks manustamiseks

Kasutada kohe pärast ampulli avamist. Süstida väga aeglaselt 5 minuti jooksul.

Methylthioninium chloride Proveblue'd võib lahjendada 50 ml 50 mg/ml (5%) glükoosi süstelahusega, et vältida paikset valulikkust süstimisel, eriti laste ravimisel.

Ei tohi segada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0.9%) süstelahusega, sest on tõendatud, et kloriid vähendab metüülioniinkloriidi lahustuvust.

Lisateave Methylthioninium chloride Proveblue manustamise kohta on käesoleva pakendi infolehe lõigus 3.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.