

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 dapsonin 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

Yli 3 kuukauden ikäisille imeväisille, lapsille ja nuorille sekä aikuisille suositeltu annos potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), on 1-2 mg/kg kehon painoa kohti. Jos annetaan 1 mg/kg:n annos, 1 mg/kg:n kerta-annos voidaan antaa tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta, jos oireet jatkuvat tai toistuvat tai jos metaemoglobiiniarvot pysyvät huomattavasti normaalia kliinistä aluetta korkeampina. Suurin suositeltu kumulatiivinen annos hoitojakson aikana on 2 mg/kg (ks. kohta 5.2).

Yli 3 kuukauden ikäisille imeväisille, lapsille ja nuorille sekä aikuisille suositeltu annos potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), on kerta-annos 1 mg/kg kehon painoa kohti. Suurin suositeltu kumulatiivinen annos hoitojakson aikana on 1 mg/kg.

Metyylitioniniumkloridia on käytettävä varoen 3 kuukauden ikäisille tai sitä pienemmille imeväisille ja vastasyntyneille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²), koska tietoja ei ole saatavilla ja metyyllitioniniumkloridi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta. Pienempiä kumulatiivisia enimmäisannoksia (<0,5 mg/kg kehon painoa) voidaan harkita.

Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

Metyylitioniniumkloridin turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus dialyysin avulla tai ilman dialyysia, ei ole vielä varmistettu. Ei tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Metyylitioniniumkloridin turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole vielä varmistettu.

Ei tietoja saatavissa.

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 merkitsevästi 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 pediatriisilla potilailla.

Se tulee injisoida hyvin hitaasti viiden minuutin aikana.

Sitä ei saa antaa ihonalaisena eikä intratekaalisena injektiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsitlemisestä 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

Methylthionium 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 methemoglobinemiamia 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 methemoglobinemiamia 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), monoamiinioksidaasin estäjien ja opioidien 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 tukihoido aloitettava.

Potilaat, joilla on hyperglykemia tai diabetes mellitus

50 mg/ml (5 %) glukoosia sisältävään injektiooliukseen laimennettuna metyylylitioninikloridin 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 metyylylitioninikloridiannosten aiheuttamalle methemoglobinemialle.

Valoherkkyys

Metyylitioniini-kloridi voi aiheuttaa ihon valoherkkyysreaktion, jos potilas altistuu voimakkailla valonlähteille, kuten valohoidolle, leikkaussalvaloille tai paikallisesti käytettävien valaisevien laitteiden kuten pulssioksimetriiden valoille.

Potilaita on kehoitettava suojautumaan valolta, sillä metyylylitioniini-kloridin annon jälkeen voi ilmetä valoherkkyyttä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyylitioniini-kloridia 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. Opioidit, esimerkiksi tramadoli, fentanyl, petidiini ja dekstrometorfaani, voivat myös lisätä serotoniinioireyhtymän kehittymisen riskiä, kun niitä käytetään yhdessä metyylylitioniumkloridin kanssa. Mikäli metyylylitioniini-kloridin 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).

Metyylitioniumkloridi on voimakas reversiibeli monoamiinioksidiaasin estäjä (ks. kohta 4.4).

Metyylitioniumkloridi on CYP1A2:n *in vitro*-induktori. Tätä yhteisvaikutusta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä, koska metyylylitioniumkloridihoito ei yleensä ylitä yhtä vuorokautta.

Lääkeaineinteraktiotutkimuksessa metyylylitioniumkloridi Proveblue 2 mg/kg laskimoon annetulla kerta-annoksella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta midatsolaamin (CYP3A4), kofeiinin (CYP1A2), omepratsolin (CYP2C19), varfariinin (CYP2C9) ja dekstrometorfaanin (CYP2D6) farmakokinetiikkaan.

Metyylitioniini-kloridi 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 simetidiini, metformiini ja asykloviiri.

Metyylitioniini-kloridi 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

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö metyyliitioniiniikloridi ihmisen rintamaitoon. Metyylitioniiniikloridin 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 Methylthioninium chloride Proveblue -hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Metyylitioniiniikloridin 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 otoskoon.

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 kudoksenekroosi 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 metyylylitioniinioksididiannokset voivat aiheuttaa dyspneaa ja takypneaa, jotka oletettavasti liittyvät methemoglobinemian aiheuttamaan heikentyneeseen hapensaantiin, rintakipua, tärinää, syanoosia ja hemolyyttistä anemiaa.

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

Pediatriset potilaat

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

Kaksi imeväistä on kuollut sen jälkeen, kun heille annettiin 20 mg/kg metyylylitioniinioksididia. Kummankin imeväisen terveydellinen tilanne oli monimutkainen, ja metyylylitioniinioksididi 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

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

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

Pediatriset potilaat

Metyylitioniiniinikloridin teho methemoglobinemian hoidossa pediatriisilla 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 leukometyylitioniiniinikloridin muodossa.

Metyylitioniiniinikloridin keskimääräinen (SD) terminaalinen puoliintumisaika laskimonsisäisen annostelun jälkeen on 24,7 (7,2) tuntia.

Metyylitioniiniinikloridin 1 mg/kg:n kerta-annoksen jälkeen AUC_{0-96h} nousi 52 %, 116 % ja 192 % koehenkilöillä, joilla oli lievä (arvioitu glomerulussuodatusnopeus (eGFR) 60-89 ml/min/1,73 m²), keskivaikea (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) ja vaikea (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta. C_{max} nousi 42 %, 34 % ja 15 % potilailla, joilla oli lievä, keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta. Puoliintumisaika pysyi muuttumattomana potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla henkilöillä raportoitiin pidempi keskimääräinen puoliintumisaika, 33 tuntia.

Azure B:n 1 mg/kg:n kerta-annoksen jälkeen AUC_{0-96h} nousi 29 %, 94 % ja 339 % vastaavasti koehenkilöillä, joilla oli lievä (arvioitu glomerulussuodatusnopeus (eGFR) 60-89 ml/min/1,73 m²), keskivaikea (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) ja vaikea (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta. C_{max} nousi 23 %, 13 % ja 65 % potilailla, joilla oli lievä, keskivaikea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta.

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 verihäntäepitoisuuteen ja fibrinogeenitasoon liittyvä keskivaikea regeneratiivinen anemia, vähäinen keskimääräisen veren kokonaisbilirubiinipitoisuuden kohoaminen ja virtsan kohtalaisen bilirubiinitason esiintyvyyden lisääntyminen.

Genotoksisuus

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

Karsinogeenisuus

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

Lisääntymistoksikologia

Metyylitioniikloridin 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 luteaalisoluissa. 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 injektionesteeseen, koska kloridin on osoitettu heikentävän metyylylitioniikloridin liukoisuutta.

6.3 Kesto aika

4 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)

Tyyppin 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-injektionestettä, jonka pitoisuus on 50 mg/ml (5 %), jotta paikallinen kipu voidaan välttää, etenkin pediatriisilla 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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun 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 toimitamisvaatimukset 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 metyylitioniiniikloridia.
Yksi 10 millilitran ampulli sisältää 50 milligrammaa metyylitioniiniikloridia.
Yksi 2 millilitran ampulli sisältää 10 milligrammaa metyylitioniiniikloridia.

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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Ranska

12. MYYNTELUVAN 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

Methylthionium chloride Proveblue 5 mg/ml injektioneste, liuos metyylitioniiniikloridi

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

1. Mitä Methylthionium chloride Proveblue on ja mihin sitä käytetään

Metyylitioniiniikloridi (toiselta nimeltään metyleenisininen) kuuluu vastalääkkeiden ryhmään.

Methylthionium 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 Methylthionium chloride Proveblue -injektionestettä

Sinulle ei saa antaa Methylthionium chloride Proveblue -injektionestettä

- jos olet allerginen metyyliitioniiniikloridille 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 Methylthionium chloride Proveblue -lääkevalmistetta.

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus; tarvitaan pienempi kerta-annos (enintään 1 – 2 mg/kg)
- 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, leikkaussalvaloille 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 tsimelidiini
- bupropioni
- buspironi
- klomipramiini
- mirtatsapiini
- venlafaksiini
- monoamiinioksidaasin estäjät

Opioidit, esimerkiksi tramadoli, fentanyl, petidiini ja deksstrometorfaani, voivat myös lisätä serotoniinioireyhtymän kehittymisen riskiä, kun niitä käytetään yhdessä metyyliitioniiniikloridin kanssa.

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 metyylylitioniiniikloridilla 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.

Munuaisten vajaatoiminta

Yli 3 kuukauden ikäisille imeväisille, lapsille ja nuorille sekä aikuisille suositeltu annos potilaille, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), on 1-2 mg/kg kehon painoa kohti. Jos annetaan 1 mg/kg:n annos, 1 mg/kg:n kerta-annos voidaan antaa tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta, jos oireet jatkuvat tai toistuvat tai jos metaemoglobiiniarvot pysyvät huomattavasti normaalia kliinistä aluetta korkeampina. Suurin suositeltu kumulatiivinen annos hoitojakson aikana on 2 mg/kg.

Yli 3 kuukauden ikäisille imeväisille, lapsille ja nuorille sekä aikuisille suositeltu annos potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), on kerta-annos 1 mg/kg kehon painoa kohti. Suurin suositeltu kumulatiivinen annos hoitojakson aikana on 1 mg/kg.

Metyylitioniiniikloridia on käytettävä varoen 3 kuukauden ikäisille tai sitä pienemmille imeväisille ja vastasyntyneille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²), koska tietoja ei ole saatavilla ja metyylylitioniiniikloridi eliminoiduu pääasiassa munuaisten kautta. Pienempiä kumulatiivisia enimmäisannoksia (<0,5 mg/kg kehon painoa) voidaan harkita.

Annoksen säätämistä ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

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 makutunteus 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 Methylthionium 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 injektiooliuosta 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

Cenexi

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Pharmanovia Benelux B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

Lietuva

Provepharm SAS

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

България

Provepharm SAS

Тел.: + 33 (0)4 91 08 69 30

Luxembourg/Luxemburg

Pharmanovia Benelux B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

Česká republika

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

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

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

Latvija

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}

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

<-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon 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 injektio-liuokseen, koska kloridin on osoitettu heikentävän metyylitioniinikloridin liukenevuutta.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.