

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 5 mg metiltioninijeva klorida.

Jedna ampula od 10 ml sadrži 50 mg metiltioninijeva klorida.

Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg metiltioninijeva klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra, tamnoplava otopina pH vrijednosti između 3,0 i 4,5

Osmolalnost je obično između 10 i 15 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Akutno simptomatsko liječenje methemoglobinemije uzrokovane lijekovima i kemikalijama.

Methylthioninium chloride Proveblue je indiciran u odraslih, djece i adolescenata (u dobi od 0 do 17 godina starosti).

4.2 Doziranje i način primjene

Methylthioninium chloride Proveblue smije primjenjivati samo zdravstveni radnik.

Doziranje

Odrasli

Uobičajena doza je 1 do 2 mg na kg tjelesne težine, tj. 0,2–0,4 ml na kg tjelesne težine i primjenjuje se tijekom perioda od 5 minuta.

Ponovljenu dozu (1 do 2 mg/kg tjelesne težine, tj. 0,2–0,4 ml/kg tjelesne težine) moguće je primijeniti jedan sat nakon prve doze u slučajevima perzistentnih ili rekurentnih simptoma ili ako razine methemoglobina ostanu znatno više od normalnog kliničkog raspona.

Liječenje obično ne traje dulje od jednog dana.

Maksimalna preporučena kumulativna doza tijekom liječenja je 7 mg/kg i ne smije se prekoračiti jer metiltioninijev klorid primijenjen iznad maksimalne doze lijeka kod podložnih bolesnika može uzrokovati methemoglobinemiju.

U slučaju methemoglobinemije uzrokovane anilinom ili dapsonom, maksimalna preporučena kumulativna doza tijekom cjelokupnog liječenja je 4 mg/kg (vidjeti dio 4.4).

Za preporuku doze za kontinuiranu infuziju ne postoji dovoljno dostupnih podataka.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

U dojenčadi u dobi iznad 3 mjeseca, djece i adolescenata te u odraslih, preporučena doza u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) je 1-2 mg/kg tjelesne težine. Ako se daje doza od 1 mg/kg, ponovljena doza od 1 mg/kg može se dati jedan sat nakon prve doze u slučajevima perzistentnih ili ponavljajućih simptoma ili ako su razine methemoglobina i dalje značajno više od normalnog kliničkog raspona. Maksimalna preporučena kumulativna doza tijekom liječenja je 2 mg/kg (vidjeti dio 5.2).

U dojenčadi u dobi iznad 3 mjeseca, djece i adolescenata te u odraslih, preporučena doza u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) je jednokratna doza od 1 mg/kg tjelesne težine. Maksimalna preporučena kumulativna doza tijekom liječenja je 1 mg/kg.

Metiltioninijev klorid treba primjenjivati s oprezom u dojenčadi stare 3 mjeseca ili mlađe i novorođenčadi s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²) budući da nema dostupnih podataka, a metiltioninijev klorid se pretežno eliminira putem bubrega. Mogu se razmotriti niže maksimalne kumulativne doze (<0,5 mg/kg tjelesne težine).

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

Sigurnost i djelotvornost metiltioninijeva klorida u bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti sa i bez dijalize još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost metiltioninijeva klorida u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre još nije utvrđena.

Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Dojenčad starija od 3 mjeseca, djeca i adolescenti:
Jednako doziranje kao i za odrasle.

Dojenčad u dobi od 3 mjeseca ili mlađa i novorođenčad:

Preporučena doza je 0,3-0,5 mg/kg tjelesne težine, tj. 0,06 do 0,1 ml/kg tjelesne težine, primijenjena u periodu od 5 minuta.

Ponovljenu dozu (0,3 do 0,5 mg/kg tjelesne težine, tj. 0,06 do 0,1 ml/kg tjelesne težine) moguće je primijeniti jedan sat nakon prve doze u slučajevima perzistentnih ili rekurentnih simptoma ili ako su razine methemoglobina ostanu znatno više od normalnog kliničkog raspona (za važne informacije o sigurnosti vidjeti dio 4.4).

Liječenje obično ne traje dulje od jednog dana.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Methylthioninium chloride Proveblue je hipotoničan i može se razrijediti u 50 ml otopine glukoze za injekcije 50 mg/ml (5%) da bi se izbjegla lokalna bol, posebice u pedijatrijskoj populaciji.

Lijek se mora injicirati vrlo sporo tijekom perioda od 5 minuta.

Lijek se ne smije primjenjivati supkutanom ili intratekalnom injekcijom.

Za upute o rukovanju i razrjeđivanju ovog lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koje druge tiazinske boje
- Bolesnici koji imaju nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) zbog rizika od hemolitičke anemije.
- Bolesnici s methemoglobinemijom uzrokovanom nitritom tijekom liječenja trovanja cijanidom
- Bolesnici s methemoglobinemijom zbog trovanja kloratom
- Manjak NADPH (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) reduktaze.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Methylthioninium chloride Proveblue mora se injicirati vrlo sporo tijekom perioda od 5 minuta da bi se spriječilo da visoke lokalne koncentracije lijeka prouzrokuju stvaranje dodatnog methemoglobina.

Uzrokuje plavo-zelenu boju mokraće, stolice te plavu boju kože zbog koje može onemogućiti dijagnosticanje cijanoze.

U bolesnika s methemoglobinemijom izazvanom anilinom mogu biti potrebne ponovljene doze metiltioninijeva klorida. Nužan je oprez tijekom liječenja metiltioninijevim kloridom jer može pogoršati formiranje Heinzovih tijela i hemolitičke anemije. Prema tome, treba uzeti u obzir niže doze a ukupna kumulativna doza ne smije prijeći 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue može pogoršati hemolitičku anemiju izazvanu dapsonom zbog stvaranja reaktivnog metabolita dapsona hidroksilamina, koji oksidira hemoglobin. Tijekom liječenja ne preporučuje se prekoračenje kumulativne doze od 4 mg/kg u bolesnika s methemoglobinemijom izazvanom dapsonom.

U slučajevima sumnje na methemoglobinemiju, savjetuje se provjeriti zasićenost kisikom putem kooksimetrije, ako je moguće, jer tijekom primjene metiltioninijeva klorida, pulsna oksimetrija može dati pogrešnu procjenu zasićenosti kisikom.

Anesteziolozi moraju obratiti posebnu pozornost na methemoglobinemiju u bolesnika koji primaju terapiju dapsona i interferenciju BIS-a (bisepektralni indeks) tijekom primjene Methylthioninium chloride Proveblue.

Tijekom i nakon liječenja lijekom Methylthioninium chloride Proveblue potrebno je praćenje elektrokardiograma (EKG-a) i krvnog tlaka jer su hipotenzija i srčana aritmija potencijalne nuspojave (vidjeti dio 4.8).

Nedostatak reakcije na metiltioninijev klorid ukazuje na pomanjkanje citokrom-b5-reduktaze, pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze ili sulfhemoglobinemiju. Trebalo bi razmotriti druge moguće načine liječenja.

Metiltioninijev klorid može izazvati ozbiljan ili fatalan serotoninški sindrom kada se koristi u kombinaciji sa serotonergičkim lijekovima. Izbjegavajte istodobnu uporabu metiltioninijevog klorida sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotoninina (SSRI), inhibitorima ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (SNRI), inhibitorima monoaminoooksidaze te opioidima (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike koji se liječe metiltioninijevim kloridom u kombinaciji sa serotonergičkim lijekovima treba pratiti zbog moguće pojave serotoninškog sindroma. Ako dođe do pojave simptoma serotoninškog sindroma, prekinite uporabu metiltioninijevog klorida i započnite potpuno liječenje.

Bolesnici s hiperglikemijom ili šećernom bolesti

Ako se metiltioninijev klorid koristi razrijeđen u otopini glukoze za injekcije 50 mg/ml (5%), potreban je oprez kod primjene u bolesnika s hiperglikemijom ili šećernom bolesti jer otopina glukoze može pogoršati ta stanja.

Pedijatrijska populacija

Nužan je izraziti oprez pri primjeni u novorođenčadi i dojenčadi mlađe od 3 mjeseca zbog nižih koncentracija NADPH-methemoglobin reduktaze potrebne za redukciju methemoglobina u hemoglobin, zbog čega je dojenčad podložnija methemoglobinemiji uzrokovanoj visokim dozama metiltioninijeva klorida.

Fotosenzitivnost

Metiltioninijev klorid može izazvati reakciju fotosenzitivnosti na koži prilikom izlaganja izvorima jakog svjetla, kao što su fototerapija, izvori svjetla u operacijskim dvoranama ili lokalno iz svjetlećih uređaja kao što su pulsni oksimetri.

Savjetujte bolesnicima da poduzmu zaštitne mjere protiv izlaganja svjetlu, jer može doći do fotosenzitivnosti nakon primjene metiltioninijevog klorida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metiltioninijev klorid trebaju izbjegavati bolesnici koji primaju lijekove koji pojačavaju serotonergički prijenos zbog potencijalnih ozbiljnih reakcija SŽS-a, uključujući potencijalno fatalni serotoninski sindrom. Ti lijekovi uključuju SSRI-e (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina), bupropion, buspiron, klomipramin, mirtazapin i venlafaksin. Opioidi, na primjer tramadol, fentanil, petidin i deksstrometorfan, također mogu povećati rizik od razvoja serotoninskog sindroma, kada se koriste u kombinaciji s metiltioninijevim kloridom. Ako intravensku primjenu metiltioninijeva klorida u bolesnika koji se liječe serotonergičkim lijekovima nije moguće izbjeći, potrebno je odabrati najnižu moguću dozu te je bolesnika potrebno pažljivo promatrati zbog učinaka na središnji živčani sustav (SŽS) u trajanju od 4 sata nakon primjene (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Metiltioninijev klorid je snažan reverzibilni inhibitor monoamino oksidaze (vidjeti dio 4.4).

Metiltioninijev klorid je *in vitro* induktor CYP1A2. Ova se interakcija ne smatra klinički značajnom, budući da liječenje metiltioninijevim kloridom obično ne traje duže od jednog dana.

U ispitivanju interakcija lijekova, jedna i.v. doza od 2 mg/kg metiltioninijevog klorida Proveblue nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku midazolama (CYP3A4), kofeina (CYP1A2), omeprazola (CYP2C19), varfarina (CYP2C9) i deksstrometorfan (CYP2D6).

Metiltioninijev klorid snažan je inhibitor transportera OCT2, MATE1 i MATE2-K. Nisu poznate kliničke posljedice inhibicije. Primjena lijeka Methylthioninium chloride Proveblue može prolazno povećati izloženost lijekovima koji se prvenstveno eliminiraju putem bubrega, transportom koji uključuje OCT2/MATE put, uključujući cimetidin, metformin i aciklovir.

Metiltioninijev klorid supstrat je P-glikoproteina (P-gp). Smatra se da su kliničke posljedice vjerojatno minimalne s obzirom na prolaznu i jednokratnu upotrebu, obično u hitnim slučajevima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni metiltioninijeva klorida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Methylthioninium chloride Proveblue ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno, npr. u slučaju methemoglobinemije opasne po život.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se metiltioninijev klorid u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje metiltioninijeva klorida u mlijeko nije ispitivano na životinjama. Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete. Na temelju kinetičkih podataka, dojenje treba prekinuti do 8 dana nakon prestanka liječenja lijekom Methylthioninium chloride Proveblue.

Plodnost

Studija *in vitro* je pokazala da metiltioninijev klorid smanjuje pokretljivost spermija ovisno o dozi lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metiltioninijev klorid umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Na sposobnost upravljanja vozilima mogu utjecati stanje konfuzije, omaglice i mogući poremećaji vida. Međutim, rizik je ograničen jer je lijek namijenjen za akutnu primjenu samo u hitnim situacijama u bolnici.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima su omaglica, parestezije, disgeuzija, mučnina, promjena boje kože, kromaturija, znojenje, bol na mjestu injiciranja i bol u ekstremitetu.

Intravenska injekcija metiltioninijeva klorida povremeno je uzrokovala hipotenziju i srčane aritmije, a takvi poremećaji mogu u rijetkim prilikama imati smrtni ishod.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj su tablici prikazane nuspojave zabilježene u odraslih, djece i adolescenata (u dobi od 0-17 godina starosti) nakon intravenske primjene. Učestalosti nisu poznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Kada je navedena, učestalost se temelji na vrlo maloj veličini uzorka.

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	methemoglobinemija	Nepoznato
	hiperbilirubinemija ¹	Nepoznato
	hemolitička anemija	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktičke reakcije	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	stanje konfuzije	Nepoznato
	agitacija	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	Vrlo često
	glavobolja	Često
	anksioznost	Često
	tremor	Nepoznato
	vrućica	Nepoznato
	afazija	Nepoznato
	parestezija	Vrlo često
	disgeuzija	Vrlo često
	serotoninski sindrom prilikom istodobne uporabe serotonergičkih lijekova (vidjeti dio 4.4 i dio 4.5)	Nepoznato
Poremećaji oka	midrijaza	Nepoznato
Srčani poremećaji	srčana aritmija	Nepoznato
	tahikardija	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	Nepoznato
	hipotenzija	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	dispneja	Nepoznato
	tahipneja	Nepoznato
	hipoksija	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	Vrlo često
	povraćanje	Često
	bol u abdomenu	Često
	promjena boje stolice (plavo-zelena)	Nije poznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	promjena boje kože (plava)	Vrlo često
	znojenje	Vrlo često
	urtikarija	Nepoznato
	fototoksičnost/fotosenzitivnost	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	kromaturija (plavo-zelena)	Vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na	bol u prsištu	Često

mjestu primjene	lokalna nekroza tkiva na mjestu injiciranja	Nepoznato
	bol na mjestu injiciranja	Često
Pretrage	snižen hemoglobin	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetu	Vrlo često

¹ Prijavljeno samo kod dojenčadi

Pedijatrijska populacija

Nuspojave su iste kao i kod odraslih (osim hiperbilirubinemije koja je prijavljena samo kod dojenčadi).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Osobe bez methemoglobinemije

Primjena velikih intravenskih doza (≥ 7 mg/kg) lijeka Methylthioninium chloride Proveblue u osoba bez methemoglobinemije izaziva mučninu i povraćanje, stezanje u prsištu, bol u prsištu, tahikardiju, strah, jako znojenje, tremor, midrijazu, plavo-zelenu obojenost mokraće, plavo obojenje kože i sluznica, bol u abdomenu, omaglicu, paresteziju, glavobolju, konfuziju, hipertenziju, blagu methemoglobinemiju (do 7%) i promjene na elektrokardiogramu (ravnanje ili inverziju T vala). Ove osobitosti općenito nestaju unutar 2-12 sati nakon injekcije.

Osobe s methemoglobinemijom

Kumulativne doze metiltioninijeva klorida mogu dovesti do dispneje i tahipneje, koje su vjerojatno povezane sa smanjenom dostupnosti kisika uzrokovanom methemoglobinemijom, do boli u prsištu, tremora, cijanoze i hemolitičke anemije.

Hemolitička anemija također je prijavljena u slučaju teškog predoziranja (20-30 mg/kg) u dojenčadi i odraslih s methemoglobinemijom uzrokovanom anilinom ili kloratima. U bolesnika s teškom hemolizom može se primijeniti hemodijaliza.

Pedijatrijska populacija

Hiperbilirubinemija je primijećena kod dojenčadi nakon primjene metiltioninijeva klorida od 20 mg/kg.

Kod 2 dojenčeta je došlo do smrti nakon primjene metiltioninijeva klorida od 20 mg/kg. Oba dojenčeta imala su složene medicinske okolnosti i metiltioninijev klorid je bio samo djelomično odgovoran.

Bolesnika treba zadržati na promatranju, potrebno je pratiti razinu methemoglobina i po potrebi poduzimati odgovarajuće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: svi drugi terapijski pripravci, protuotrovi, ATK oznaka: V03AB17

In vivo, u niskoj koncentraciji, metiltioninijev klorid ubrzava pretvorbu methemoglobina u hemoglobin.

Opaženo je da Methylthioninium chloride Proveblue selektivno boji tkivo. Njegova primjena uz istodobnu primjenu serotoninergičkih lijekova kod operacija paratireoidnih žlijezda (nije indiciran) izazvala je negativne nuspojave na SŽS-u (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost metiltioninijeva klorida za liječenje methemoglobinemije u pedijatrijskoj populaciji je dokazana u dva retrospektivna ispitivanja i jednom otvorenom, randomiziranom kliničkom ispitivanju. U literaturi su također dostupna izvješća o djelotvornosti.

Za važne sigurnosne informacije vidjeti dio 4.4.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene tkiva brzo apsorbiraju Methylthioninium chloride Proveblue. Također se dobro apsorbira peroralnim putem. Većina doze izlučuje se u mokraći, obično u obliku leukometiltioninijeva klorida.

Srednja vrijednost (SD) terminalnog poluvijeka metiltioninijeva klorida nakon intravenske primjene je 24,7 (7,2) sati.

Nakon jedne doze metiltioninijeva klorida od 1 mg/kg, AUC_{0-96h} povećao se za 52%, 116% i 192% u ispitanika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 60 – 89 ml/min/1,73 m²), umjerenim (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), odnosno teškim (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrega. C_{max} se povećao za 42%, 34%, odnosno 15% u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega. Poluvijek je bio nepromijenjen u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dulji prosječan poluvijek od 33 sata zabilježen je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega.

Nakon jedne doze od 1 mg/kg, AUC_{0-96h} Azure B povećao se za 29%, 94% i 339% u ispitanika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) 60 – 89 ml/min/1,73 m²), umjerenim (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), odnosno teškim (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrega. C_{max} se povećao za 23%, 13%, odnosno 65% u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Methylthioninium chloride Proveblue je *in vitro* inhibitor P-gp-a.

Methylthioninium chloride Proveblue nije *in vitro* supstrat za BCRP ili OCT2 i nije *in vitro* inhibitor BCRP, OAT1 ili OAT3.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Toksičnost jednomjesečnih ponovljenih doza u pasa nije pokazala makroskopske učinke.

Nuspojave, viđene na razinama izloženosti sličnim kliničkim razinama izloženosti i uz mogući značaj za kliničku primjenu su bile umjereni regenerativna anemija povezana s povišenjem srednje vrijednosti broja trombocita i razina fibrinogena, malo povišenje srednjih vrijednosti razina bilirubina u krvi i povećanje incidencije umjerenih razina bilirubina u mokraći.

Genotoksičnost

Metiltioninijev klorid je bio mutagen u testovima mutacije gena u bakterija i stanicama limfoma miševa, ali ne i na *in vivo* mikronukleusnom testu miševa kod intravenske primjene 62 mg/kg.

Kancerogenost

Pokazani su neki dokazi kancerogene aktivnosti metiltioninijeva klorida u muških miševa i muških štakora. Nisu opaženi pouzdani dokazi o kancerogenoj aktivnosti u ženki miševa. Nije opažen dokaz kancerogene aktivnosti u ženki štakora.

Reproduktivna toksikologija

In vitro, metiltioninijev klorid je pokazao da smanjuje pokretljivost ljudskih spermija ovisno o dozi. Također je pokazano da inhibira rast kultiviranih dvostaničnih embrija miševa i proizvodnju progesterona u kultiviranim ljudskim lutealnim stanicama. U štakora i kunića prijavljeni su teratogeni učinci uz fetalnu i materinsku toksičnost. U štakora su primijećene povećane brzine resorpcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Osobito se ne smije miješati s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije jer je dokazano da kloridi smanjuju topljivost metiltioninijeva klorida.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon otvaranja ili razrjeđivanja: S mikrobiološkog stajališta, osim u slučaju kada metoda otvaranja/ razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ampulu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja razrijeđenog lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampule od stakla tipa I.

Jedna kutija sadrži podložak s 5 ampula od 10 ml u blisteru.

Jedna kutija sadrži podložak s 5 ili 20 ampula od 2 ml u blisteru.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Methylthioninium chloride Proveblue može se razrijediti u 50 ml otopine glukoze za injekcije 50 mg/ml (5%) da bi se izbjegla lokalna bol, osobito u pedijatrijskoj populaciji. Prije bilo kakve primjene, preporučuje se pregledati parenteralne otopine i provjeriti da ne sadrže nikakve čestice. Nemojte primijeniti Methylthioninium chloride Proveblue ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena, zamagljena, ili ako su prisutni talog ili čestice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PROVEPHARM SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/682/001
EU/1/11/682/002
EU/1/11/682/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. svibnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml otopina za injekciju
metiltioninijev klorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml otopine sadrži 5 mg metiltioninijeva klorida.
Jedna ampula od 10 ml sadrži 50 mg metiltioninijeva klorida
Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg metiltioninijeva klorida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
5 ampula od 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampula od 2 ml
20 ampula od 2 ml
10 mg/2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za intravensku primjenu
Za sporu intravensku injekciju

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon otvaranja ili razrjeđivanja lijek se mora odmah primijeniti.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ampulu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu uporabu.

Neupotrebijenu otopinu iz otvorenih ampula potrebno je zbrinuti.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodjenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

AMPULA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekcija
metiltioninijev klorid
Samo za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml otopina za injekciju metiltioninijev klorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Methylthioninium chloride Proveblue i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Methylthioninium chloride Proveblue
3. Kako primjenjivati Methylthioninium chloride Proveblue
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Methylthioninium chloride Proveblue
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Methylthioninium chloride Proveblue i za što se koristi

Metiltioninijev klorid (koji se još naziva i metilensko plavilo) pripada grupi lijekova koji se zovu protuotrovi.

Vi ili Vaše dijete (0-17 godina starosti) ćete dobiti Methylthioninium chloride Proveblue za liječenje problema s krvi koji proizlaze iz izlaganja nekim lijekovima ili kemikalijama koje mogu uzrokovati bolest koja se zove methemoglobinemija.

Kod methemoglobinemije krv sadrži previše methemoglobina (abnormalan oblik hemoglobina koji ne može učinkovito prenositi kisik po Vašem tijelu). Ovaj lijek će pomoći da se hemoglobin vrati u normalu i ponovo uspostavi prijenos kisika u krvi.

2. Što morate znati prije nego primite Methylthioninium chloride Proveblue

Ne smijete primiti Methylthioninium chloride Proveblue

- ako ste alergični na metiltioninijev klorid ili druge tiazinske boje
- ako Vaše tijelo ne stvara dovoljno enzima G6PD (glukoza-6-fosfat dehidrogenaza)
- ako Vaše tijelo ne stvara dovoljno enzima NADPH (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) reduktaze
- ako je Vaš poremećaj krvi uzrokovan nitritom tijekom liječenja trovanja cijanidom
- ako je Vaš poremećaj krvi uzrokovan trovanjem kloratima.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Methylthioninium chloride Proveblue:

- ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega; potrebna je manja pojedinačna doza (najviše 1 do 2 mg/kg)
- ako je Vaš poremećaj krvi uzrokovan kemikalijom koja se zove anilin, koja je sadržana u bojama; možda budu potrebne niže doze i ukupna kumulativna doza ne smije prijeći 4 mg/kg (pogledajte dio 3 ove upute o lijeku)
- ako je Vaš poremećaj krvi uzrokovan lijekom koji se zove dapson (koji se koristi za liječenje gube i drugih kožnih bolesti); možda budu potrebne niže doze i ukupna kumulativna doza ne smije prijeći 4 mg/kg (pogledajte dio 3)

- ako bolujete od hiperglikemije ili šećerne bolesti, jer otopina glukoze koja se koristi za razrjeđivanje lijeka može pogoršati ova stanja
- Vaša mokraća i stolica mogu postati plavo-zelene boje i koža može poplaviti kada se liječite lijekom Methylthioninium chloride Proveblue. Ova promjena boje je očekivana i nestat će nakon što liječenje završi.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se svom liječniku.

Fotosenzitivnost

Metiltioninijev klorid može izazvati reakciju fotosenzitivnosti na koži (reakciju sličnu opeklinama od sunca) prilikom izlaganja izvorima snažnog svjetla, kao što je terapija svjetlom, svjetla u operacijskim salama i svjetla pulsnih oksimetara.

Potrebno je poduzeti zaštitne mjere protiv izlaganja svjetlu.

Testovi praćenja

Proći ćete testove tijekom i nakon liječenja lijekom Methylthioninium chloride Proveblue.

Djeca

Posebna pozornost mora se obratiti na Methylthioninium chloride Proveblue:

- kod novorođenčadi i dojenčadi od 3 mjeseca ili mlađe, preporučuju se niže doze (pogledajte dio 3 ove upute o lijeku).

Drugi lijekovi i Methylthioninium chloride Proveblue

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti uzimali bilo koje druge lijekove.

Ne biste trebali primiti metiltioninijev klorid ako u isto vrijeme kada uzimate i određene lijekove za liječenje depresije ili tjeskobe koji utječu na kemikaliju u mozgu koja se zove serotonin. Kada se koristi u kombinaciji s tim lijekovima, metiltioninijev klorid može izazvati serotoninški sindrom koji može biti opasan po život. Takvi lijekovi uključuju:

- selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) kao što su citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin i zimelidin.
- bupropion
- buspiron
- klomipramin
- mirtazapin
- venlafaksin
- inhibitore monoaminooksidaze

Opioidi, na primjer tramadol, fentanil, petidin i deksrometorfan, također mogu povećati rizik od razvoja serotoninškog sindroma, kada se koriste u kombinaciji s metiltioninijevim kloridom.

Ipak, ako se intravenska primjena metiltioninijeva klorida ne može izbjeći, treba Vam se primijeniti najmanja moguća doza i da budete pod pažljivim promatranjem do 4 sata nakon primjene.

Ako imate bilo kakve dvojbe o tome da li Vam se ovaj lijek treba davati, obratite se svom liječniku.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne preporučuje se koristiti Methylthioninium chloride Proveblue tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno potrebno, na primjer u situaciji opasnoj po život.

Zbog nepostojanja dostupnih podataka izlučuje li se metiltioninijev klorid u majčino mlijeko u ljudi, dojenje treba prekinuti do 8 dana nakon prestanka liječenja ovim lijekom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima i strojevima jer metiltioninijev klorid ima umjereni utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Methylthioninium chloride Proveblue

Vaš liječnik će ubrizgati lijek u venu (intravenski) sporo u trajanju od 5 minuta.

Odrasli, djeca starija od 3 mjeseca i starije osobe

Uobičajena doza je 1 do 2 mg po kilogramu tjelesne težine, tj. od 0,2 do 0,4 ml po kilogramu i daje se u trajanju od 5 minuta. Ako je potrebno, može se dati drugu dozu nakon jednog sata.

Maksimalna preporučena kumulativna doza tijekom liječenja je 7 mg/kg.

Ako je Vaš poremećaj krvi uzrokovan anilinom ili dapsonom, ukupna kumulativna doza ne bi smjela prijeći 4 mg/kg (vidjeti dio 2).

Obično, liječenje ne bi trebalo trajati dulje od jednog dana.

Oštećenje funkcije bubrega

U dojenčadi u dobi iznad 3 mjeseca, djece i adolescenata te u odraslih, preporučena doza u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) je 1-2 mg/kg tjelesne težine. Ako se daje doza od 1 mg/kg, ponovljena doza od 1 mg/kg može se dati jedan sat nakon prve doze u slučajevima perzistentnih ili ponavljajućih simptoma ili ako su razine methemoglobina i dalje značajno više od normalnog kliničkog raspona. Maksimalna preporučena kumulativna doza tijekom liječenja je 2 mg/kg.

U dojenčadi u dobi iznad 3 mjeseca, djece i adolescenata te u odraslih, preporučena doza u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) je jednokratna doza od 1 mg/kg tjelesne težine. Maksimalna preporučena kumulativna doza tijekom liječenja je 1 mg/kg.

Metiltioninijev klorid treba primjenjivati s oprezom u dojenčadi stare 3 mjeseca ili mlađe i novorođenčadi s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²) budući da nema dostupnih podataka, a metiltioninijev klorid se pretežno eliminira putem bubrega. Mogu se razmotriti niže maksimalne kumulativne doze (<0,5 mg/kg tjelesne težine).

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

Djeca od 3 mjeseca starosti i mlađa

Preporučena doza je 0,3 do 0,5 mg/kg tjelesne težine, tj. 0,06 do 0,1 ml/kg, u trajanju od 5 minuta. Ponovljenu dozu (0,3 do 0,5 mg/kg tjelesne težine, tj. 0,06-0,1 ml/kg) moguće je dati nakon jedan sat u slučaju neprestavanja ili ponovne pojave simptoma. Obično, liječenje ne bi trebalo trajati dulje od jednog dana.

Ovaj lijek može se razrijediti u 50 ml otopine glukoze za injekcije 50 mg/ml (5%) da bi se izbjegla lokalna bol, osobito kod djece.

Ako ste primili više Methylthioninium chloride Proveblue nego što ste trebali

S obzirom na to da ćete ovaj lijek primati dok ste u bolnici, malo je vjerojatno da ćete primiti previše ili premalo lijeka, ali ipak, recite liječniku ako primijetite jednu od sljedećih nuspojava:

- mučnina,
- bol u trbuhu,
- bol u prsištu,
- omaglicu,
- glavobolju,
- znojenje,

- smetenost,
- povišenje methemoglobina (nenormalan oblik hemoglobina u krvi),
- povišen krvni tlak,
- nedostatak zraka,
- nenormalno brzo kucanje srca,
- tremor,
- promjena boje kože. Koža Vam može poplaviti
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica zbog čega Vaša koža može biti blijeda i što može učiniti da ostanete bez zraka i slabi
- žutica (žutilo kože i očiju), prijavljena je samo kod dojenčadi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, Methylothioninium chloride Proveblue može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ove nuspojave su jednake u odraslih i u djece osim žutice koja je prijavljena samo kod dojenčadi.

- **Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
 - bol u udu
 - omaglica
 - znojenje
 - promjena boje kože. Koža vam može poplaviti
 - plava ili zelena mokraća
 - utrnulost i trnci
 - abnormalan okus u ustima
 - mučnina
- **Česte nuspojave** (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba):
 - bol u trbuhu
 - bol u prsištu
 - glavobolja
 - tjeskoba
 - bol na mjestu injiciranja
 - povraćanje
- **Nepoznata učestalost** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
 - serotoninški sindrom kada se Methylothioninium chloride Proveblue uzima s određenim lijekovima za liječenje depresije ili tjeskobe, vidjeti dio 2
 - smanjene razine hemoglobina (proteina u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik u krvi) mogu biti zabilježene tijekom obavljanja pretraga krvi
 - smanjenje broja crvenih krvnih stanica zbog čega možete imati blijedu kožu, nedostatak zraka i slabost
 - lokalno oštećenje tkiva na mjestu injekcije
 - žutica (žutilo kože i očiju) – prijavljena je samo kod dojenčadi
 - problemi s govorom
 - povišen ili snižen krvni tlak
 - uznemirenost
 - nedostatak kisika
 - nepravilni otkucaji srca, uključujući i nenormalno spore ili brze otkucaje srca
 - teške alergijske reakcije (takozvana anafilaktička reakcija koja može uzrokovati oticanje grla ili lica, otežano disanje ili jaki osip)
 - povećanje methemoglobina (nenormalan oblik hemoglobina u krvi)
 - nedostatak zraka

- smetenost
- tresenje
- koprivnjača
- vrućica
- ubrzano disanje
- proširene zjenice
- promjena boje stolice. Stolica može postati zelena ili plava
- pojačana osjetljivost kože na svjetlost (fotosenzitivnost)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlji vanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Methylthioninium chloride Proveblue

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnicama ampule iza „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Liječnik ili medicinska sestra će provjeriti rok valjanosti na naljepnici prije davanja injekcije.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Ampulu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se mora primijeniti odmah nakon otvaranja ili razrjeđivanja.

Nemojte koristiti Methylthioninium chloride Proveblue ako je otopina promijenila boju, ako je zamućena, zamagljena, ili ako su prisutni talog ili čestice.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Methylthioninium chloride Proveblue sadrži

- Djelatna tvar je metiltioninijev klorid.
- Jedan ml otopine sadrži 5 mg metiltioninijeva klorida.
 Jedna ampula od 10 ml sadrži 50 mg metiltioninijeva klorida.
 Jedna ampula od 2 ml sadrži 10 mg metiltioninijeva klorida.
- Drugi sastojak je voda za injekcije.

Kako Methylthioninium chloride Proveblue izgleda i sadržaj pakiranja

Methylthioninium chloride Proveblue je bistra tamnoplava otopina za injekciju (injekcija) i isporučuje se u prozirnim staklenim ampulama.

Jedna kutija sadrži podložak s 5 ampula od 10 ml.

Jedna kutija sadrži podložak s 5 ampula od 2 ml.

Jedna kutija sadrži podložak s 20 ampula od 2 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francuska

Proizvođač

Cenexi

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Isangen Pharma Cyprus Ltd

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

Pharmanovia A/S

Τηλ: + 357-24-638833

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema za intravensku primjenu

Primijeniti odmah nakon otvaranja. Injicirati vrlo sporo u trajanju od 5 minuta.

Methylthioninium chloride Proveblue je hipotoničan i može se razrijediti u 50 ml otopine glukoze za injekcije od 50 mg/ml (5%) da bi se izbjegla lokalna bol, osobito u pedijatrijskoj populaciji.

Ne smije se razrjeđivati s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekcije jer je dokazano da kloridi smanjuju topljivost metiltioninijeva klorida.

Dodatne informacije o tome kako se Methylthioninium chloride Proveblue primjenjuje su dane u dijelu 3 ove upute o lijeku.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.