

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 5 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz milliliterenként.

Egy 10 ml-es ampulla 50 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz.

Egy 2 ml-es ampulla 10 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Tiszta, sötétkék színű oldat 3,0 és 4,5 közötti pH-értékkel.

Az oldat ozmolalitása általában 10 – 15 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Gyógyszerek és vegyszerek okozta methaemoglobinaemia akut tüneti kezelése.

A Methylthioninium chloride Proveblue felnőttek, valamint gyermekek és serdülők (0 és 17 év közöttiek) számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Methylthioninium chloride Proveblue-t egészségügyi szakember adhatja be.

Adagolás

Felnőttek

A készítmény szokásos adagja 1–2 mg/ttkg, azaz 0,2–0,4 ml/ttkg, 5 perc alatt beadva.

Ismételt adag (1–2 mg/ttkg, azaz 0,2–0,4 ml/ttkg) az első dózis után egy órával adható be abban az esetben, ha az első adag után a tünetek fennállnak, illetve visszatérnek, vagy a methaemoglobin szintje lényegesen magasabb marad, mint a normál klinikai tartomány.

A kezelés időtartama általában nem haladja meg az egy napot.

A maximális javasolt kumulatív dózis a kezelés folyamán 7 mg/ttkg, ezt meghaladni nem szabad, mivel a maximális adagon felül adott Methylthioninium chloride az arra érzékeny betegeknél methaemoglobinaemiát okozhat.

Anilin vagy dapszon okozta methaemoglobinaemia esetén a javasolt maximális kumulatív dózis a kezelés folyamán 4 mg/ttkg (lásd 4.4 pont).

Túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy a folyamatos infúzióban történő adagolásra vonatkozóan ajánlást lehessen adni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Adagmódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás

A közepes fokú vesekárosodásban (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél az ajánlott adag 1–2 mg/ttkg. Az első 1 mg/ttkg-os adag beadása után egy órával 1 mg/ttkg-os ismételt adag adható, ha a tünetek tartósan fennállnak vagy ismétlődnek, vagy ha a methemoglobinszintek a normál klinikai tartománynál jelentősen magasabbak maradnak. A kezelés során a maximálisan ajánlott kumulatív dózis 2 mg/ttkg (lásd az 5.2 pontot).

A súlyos vesekárosodásban (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél az ajánlott adag egyszeri 1 mg/ttkg. A kezelés során a maximálisan ajánlott kumulatív dózis 1 mg/ttkg.

A metiltioninium-kloridot a közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban (eGFR 15–59 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, 3 hónapos vagy annál fiatalabb csecsemőknél és újszülötteknél elővigyázatossággal kell alkalmazni, mivel nem állnak rendelkezésre adatok, és a metiltioninium-klorid túlnyomórészt renalisán eliminálódik. Alacsonyabb maximális kumulatív dózisok (<0,5 mg/ttkg) is megfontolhatók.

Enyhe vesekárosodásban (eGFR 60–89 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél nem javasolt az adag módosítása.

A metiltioninium-klorid biztonságosságát és hatásosságát dializált és dialízis nélküli, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél még nem állapították meg. Nincsenek elérhető adatok.

Májkárosodás

A metiltioninium-klorid biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél még nem állapították meg.

Nincsenek elérhető adatok.

Gyermekek és serdülők

Három hónaponál idősebb csecsemők, gyermekek és serdülők:

A felnőttekével azonos adagolás.

Három hónapos vagy annál fiatalabb csecsemők és újszülöttek:

A készítmény javasolt adagja 0,3–0,5 mg/ttkg, azaz 0,06–0,1 ml/ttkg, 5 perc alatt beadva.

Ismételt adag (0,3–0,5 mg/ttkg, azaz 0,06–0,1 ml/ttkg) az első dózis után egy órával adható be abban az esetben, ha az első adag után a tünetek fennállnak, illetve visszatérnek, vagy ha a methaemoglobin szintje lényegesen magasabb marad, mint a normál klinikai tartomány (a fontos biztonságossági információkat lásd a 4.4 pontban).

A kezelés időtartama általában nem haladja meg az egy napot.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A Methylthioninium chloride Proveblue hypotoniás, és a helyi fájdalom elkerülése érdekében, különösen gyermekek esetén 50 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz oldatos injekcióval hígítható.

Nagyon lassan, 5 perc alatt kell beadni.

Tilos subcutan vagy intrathecalis injekcióban alkalmazni.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésére és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely más tiazinfestékekkel szembeni túlérzékenység.
- Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiányban (G6PD) szenvedő betegek, a haemolyticus anaemia veszélye miatt.
- Cianidmérgezés kezelése során, nitrit által okozott methaemoglobinaemiában szenvedő betegek.
- Klorátmérgezés okozta methaemoglobinaemiában szenvedő betegek.
- NADPH- (nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát) reduktáz-hiány.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános figyelmeztetések

A Methylthionium chloride Proveblue-t nagyon lassan, 5 perc alatt kell beadni, annak megakadályozása érdekében, hogy a vegyület magas lokális koncentrációja további methaemoglobin-termelődést idézzen elő.

Kékeszölddévá válhat a vizelet, a széklet és a bőr, ami akadályozhatja a cyanosis diagnosztizálását.

Anilin okozta methaemoglobinaemiás betegeknél szükségessé válhat a metiltionium-klorid adagjának ismétlése. A metiltionium-kloridos kezelés során elővigyázatosság szükséges, mivel az súlyosbíthatja a Heinz-testek képződését és a haemolyticus anaemiát. Alacsonyabb adagok alkalmazását kell mérlegelni, és a teljes kumulatív dózis nem haladhatja meg a 4 mg/ttkg-ot.

A Methylthionium chloride Proveblue a dapszon reaktív metabolitja, a hidroxilamin képződése révén fokozhatja a dapszon okozta haemolyticus anaemiát, ami oxidálja a haemoglobint. A dapszon okozta methaemoglobinaemiában szenvedő betegek esetében javasolt a kezelés során nem túllépni a 4 mg/ttkg-os kumulatív dózist.

Methaemoglobinaemia gyanúja esetén javasolt az oxigénszaturációt, ha lehetséges, kooximetriával mérni, mivel a pulzoximetria a metiltionium-klorid adása közben hamis oxigénszaturációs adatokat szolgáltathat.

Az aneszteziológusoknak dapszon-terápiában részesülő betegek esetén a Methylthionium chloride Proveblue adása során ügyelniük kell a methaemoglobinaemiára és a BIS-sel (bispektrális index) kapcsolatos interferenciára.

A Methylthionium chloride Proveblue-kezelés alatt elektrokardiográfia (EKG) végzése és vérnyomás-monitorozás szükséges, mivel potenciális mellékhatásként hypotonia és arrhythmia léphet fel (lásd 4.8 pont).

Ha nincs terápiás válasz a metiltionium-kloriddal végzett kezelésre, akkor felmerül a citokróm-b5-reduktáz-hiány, a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány vagy a sulfhaemoglobinaemia gyanúja. Ebben az esetben alternatív kezelési lehetőségek megfontolására van szükség.

A metiltionium-klorid szerotoninerg gyógyszerekkel kombinációban történő alkalmazása súlyos vagy végzetes kimenetelű szerotonin-szindrómát idézhet elő. A metiltionium-klorid szelektív szerotoninvisszavétel-gátlókkal (SSRI), szerotonin- és noradrenalinvisszavétel-gátlókkal (SNRI), valamint monoamin-oxidáz-gátlókkal és opioidokkal történő egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

A szerotoninerg gyógyszerekkel kombinációban adott metiltionium-kloriddal kezelt betegeknél ellenőrizni kell a szerotonin-szindróma esetleges előfordulását. Amennyiben szerotonin-szindróma tünetei lépnek fel, abba kell hagyni a metiltionium-klorid alkalmazását, és szupportív kezelést kell megkezdeni.

Hyperglykaemiás és diabetes mellitusban szenvedő betegek

Amennyiben a metiltioninium-kloridot az injekcióhoz 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz-oldatos injekcióval hígítják, akkor azt hyperglykaemiás vagy diabetes mellitusban szenvedő betegeknél elővigyázatossággal kell alkalmazni, mivel állapotuk a glükóz-oldat következtében rosszabbodhat.

Gyermekek és serdülők

Fokozott elővigyázatosság szükséges az újszülötteknél és a 3 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél való alkalmazás során, mivel esetükben a methaemoglobinnak haemoglobinná való redukációjához szükséges NADPH-methaemoglobin-reduktáz koncentrációja alacsonyabb, ami érzékenyebbé teszi ezeket a gyermekeket a magas dózisú metiltioninium-klorid okozta methaemoglobinaemiára.

Fényérzékenység

A metiltioninium-klorid után fényérzékenységi reakciót okozhat, amennyiben a bőr erős fényforrásoknak van kitéve, például fototerápiának, műtőlámpáknak vagy helyileg világító eszközöknek, például pulzoximéternek.

Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy gondoskodjon óvintézkedésekről a fényhatás elkerülése érdekében, mivel a metiltioninium-klorid alkalmazása után fényérzékenység léphet fel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A súlyos központi idegrendszeri reakciók – a potenciálisan végzetes kimenetelű szerotonin-szindrómát is beleértve – lehetősége miatt a metiltioninium-klorid kerülendő olyan betegeknél, akik a szerotoninerg ingerületátvitelt serkentő gyógyszereket kapnak. Ezek közé tartoznak az SSRI-k (szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók), a bupropion, a buszpiron, a klomipramin, a mirtazapin és a venlafaxin. Opioidok, például tramadol, fentanil, petidin és dextrometorfán, szintén növelhetik a szerotonin-szindróma kialakulásának kockázatát, ha metiltioninium-kloriddal együtt alkalmazzák. Ha a metiltioninium-klorid intravénás alkalmazása nem kerülhető el a szerotoninerg gyógyszerekkel kezelt betegeknél, akkor a lehető legalacsonyabb adag beadását követően, a páciensnél a központi idegrendszeri hatásokat legfeljebb 4 órán keresztül gondosan meg kell figyelni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A metiltioninium-klorid a monoamin-oxidáz egy hatékony reverzibilis gátlószere (lásd 4.4 pont).

A metiltioninium-klorid a CYP1A2 *in vitro* induktora. Ez a kölcsönhatás klinikailag nem tekinthető relevánsnak, mivel a metiltioninium-kloriddal történő kezelés általában nem haladja meg az egy napot.

Egy gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat során a Methylthioninium chloride Proveblue 2 mg/ttkg-os egyszeri intravénás adagja nem okozott klinikailag releváns hatást a midazolám (CYP3A4), a koffein (CYP1A2), az omeprazol (CYP2C19), a warfarin (CYP2C9) és a dextrometorfán (CYP2D6) farmakokinetikájára.

A metiltioninium-klorid az OCT2, MATE1 és MATE2-K transzporterek potenciális inhibitora. Az inhibíció klinikai következményei nem ismertek. A metiltioninium-klorid Proveblue alkalmazása átmenetileg megnövelheti az olyan gyógyszerekkel való expozíciót, amelyek az OCT2/MATE utat érintve elsődlegesen vesén keresztül választódnak ki, mint pl. cimetidin, metformin és aciklovir.

A metiltioninium-klorid a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja. A klinikai következmények valószínűsíthetően minimálisnak tekinthetők az átmeneti és gyakran csak egyszeri, akut vészhelyzet esetén alkalmazott dózis miatt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a metiltioninium-klorid tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberre a potenciális veszély nem ismert. A Methylthioninium chloride Proveblue terhesség ideje alatt nem alkalmazható, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van, például az életet veszélyeztető methaemoglobinaemia esetén.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a metiltioninium-klorid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A metiltioninium-klorid tejbe való kiválasztódását állatok esetében nem vizsgálták. Az anyatejjel táplált csecsemőt érintő kockázatot nem lehet kizárni. A kinetikai adatok alapján a szoptatást a Methylthioninium chloride Proveblue-val történő kezelést követően legfeljebb 8 napra fel kell függeszteni.

Termékenység

In vitro vizsgálat során kimutatták, hogy a metiltioninium-klorid dózisfüggő módon csökkenti a humán sperma motilitását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A metiltioninium-klorid közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gépjárművezetéshez szükséges képességeket valójában a zavartság, a szédülés és a lehetséges látászavarok befolyásolhatják.

Ugyanakkor ennek kockázata korlátozott, mivel a gyógyszer csak vészhelyzetben, kórházban, akut kezelés során történő alkalmazásra szolgál.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatok alatt megfigyelt leggyakoribb mellékhatások: szédülés, paraesthesia, ízérzés zavara, hányinger, a bőr elszíneződése, chromaturia, izzadás, az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom, végtagfájdalom.

A metiltioninium-klorid intravénás injekciója esetenként hypotensiót és arrythmiát okozott, mely rendellenességek ritkán halálos kimenetűek lehetnek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban felsorolt mellékhatásokat felnőtteknél, valamint gyermekeknél és serdülőknél (0 – 17 éves) figyelték meg az intravénás beadást követően. A gyakoriságok nem ismertek (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Ahol az jelzésre kerül, a gyakoriság egy nagyon kis mintán alapul.

| Szervrendszeri kategória | Mellékhatások | Gyakoriság |
|---|----------------------------------|------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | Methaemoglobinaemia | Nem ismert |
| | hyperbilirubinaemia ¹ | Nem ismert |
| | Haemolyticus anaemia | Nem ismert |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | Anaphylaxiás reakciók | Nem ismert |

| Szervrendszeri kategória | Mellékhatások | Gyakoriság |
|---|---|-------------------|
| Pszichiátriai kórképek | Zavart tudat | Nem ismert |
| | Nyugtalanlás | Nem ismert |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | Szédülés | Nagyon gyakori |
| | Fejfájás | Gyakori |
| | Szorongás | Gyakori |
| | Tremor | Nem ismert |
| | Láz | Nem ismert |
| | Aphasia | Nem ismert |
| | Paraesthesia | Nagyon gyakori |
| | Ízérzés zavara | Nagyon gyakori |
| | Szerotoninerg gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén szerotonin-szindróma (lásd 4.4 és 4.5 pont) | Nem ismert |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | Mydriasis | Nem ismert |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | Arrhythmia | Nem ismert |
| | Tachycardia | Nem ismert |
| Érbetegségek és tünetek | Hypertensio | Nem ismert |
| | Hypotensio | Nem ismert |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Dyspnoe | Nem ismert |
| | Tachypnoe | Nem ismert |
| | Hypoxia | Nem ismert |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | Émelygés | Nagyon gyakori |
| | Hányás | Gyakori |
| | Hasi fájdalom | Gyakori |
| | A széklet elszíneződése (kékeszöld) | Nem ismert |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | Bőrelszíneződés (kék) | Nagyon gyakori |
| | Verejtékezés | Nagyon gyakori |
| | Urticaria | Nem ismert |
| | Fototoxicitás/fényérzékenység | Nem ismert |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | Cromaturia (kékeszöld) | Nagyon gyakori |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | Mellkasi fájdalom | Gyakori |
| | Lokális szövetelhalás a beadás helyén | Nem ismert |
| | Fájdalom az injekció beadásának helyén | Gyakori |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | Alacsony haemoglobinszint | Nem ismert |

| Szervrendszeri kategória | Mellékhatások | Gyakoriság |
|---|----------------|----------------|
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Végtagfájdalom | Nagyon gyakori |

¹ Csak csecsemők esetében számoltak be róla

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások ugyanazok, mint felnőttek esetében (kivétel a csak csecsemőknél megfigyelt hyperbilirubinaemia).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Methaemoglobinaemiában nem szenvedő egyének

Methaemoglobinaemiában nem szenvedőknek nagy adagban (≥ 7 mg/ttkg), intravénásan adva a Methylthionium chloride Proveblue hányingert és hányást, mellkasi szorító érzést, mellkasi fájdalmat, tachycardiát, nyugtalanságot, erős verejtékezést, tremort, mydriasiszt, a vizelet kékeszöld elszíneződését, a bőr és a nyálkahártyák kékes elszíneződését, hasi fájdalmat, szédülést, paraesthesiát, fejfájást, zavartságot, hypertensiót, enyhe methaemoglobinaemiát (akár 7%-osat) okoz, továbbá elváltozások jelenhetnek meg az elektrokardiogramon (T-hullám ellaposodása vagy inverziója). A tünetek általában az injekciót követő 2–12 órában elmúlnak.

Methaemoglobinaemiában szenvedő egyének

A metiltionium-klorid kumulatív adagjai okozhatnak dyspnoét és tachypnoét, mivel valószínűleg a methaemoglobinaemia miatt kevesebb oxigén érhető el, továbbá okozhatnak mellkasi fájdalmat, tremort, cyanosist és haemolyticus anaemiát.

Haemolyticus anaemiáról beszámoltak még súlyos túladagolás (20–30 mg/ttkg) alkalmával, anilin vagy klorátok okozta methaemoglobinaemiás csecsemők és felnőttek esetén is. Súlyos haemolysisben szenvedő betegek esetén haemodialysis alkalmazható.

Gyermekek és serdülők

Csecsemőknél 20 mg/ttkg metiltionium-klorid adása után hyperbilirubinaemiát figyeltek meg.

Két csecsemő meghalt 20 mg/ttkg metiltionium-klorid adását követően. Mindkét csecsemő esetében összetett egészségügyi körülmények álltak fenn, és a metiltionium-klorid csak részlegesen volt felelős.

A betegeket megfigyelés alatt kell tartani, a methaemoglobin-szintet monitorozni kell, és szükség esetén a beteg megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Minden egyéb terápiás készítmény, antidotumok, ATC-kód: V03AB17

Alacsony koncentrációban, *in vivo* a metiltioninium-klorid felgyorsítja a methaemoglobin haemoglobinná történő átalakulását.

Megfigyelték, hogy a Methylthioninium chloride Proveblue szelektíven festi meg a szöveteket. A mellékpajzsmirigy-műtéteknél (nem javasolt) való alkalmazása központi idegrendszeri mellékhatásokat váltott ki, ha a készítményt szerotoninerg gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazták (lásd 4.5 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél a metiltioninium-klorid methaemoglobinaemia kezelése során kifejtett hatásosságát két retrospektív vizsgálat és egy nyílt, randomizált klinikai vizsgálat során igazolták. A hatásossággal kapcsolatos esetismertetések a szakirodalomban hozzáférhetők.

A fontos biztonságossági információk a 4.4 pontban találhatóak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az intravénás beadást követően a Methylthioninium chloride Proveblue-t a szövetek gyorsan felveszik. Szájon át történő alkalmazás esetén is jól felszívódik. Az adag túlnyomó része a vizelettel kerül kiválasztásra, általában leuko-metiltioninium-klorid formájában.

A metiltioninium-klorid átlagos terminális felezési ideje (szórás, standard deviation [SD]) intravénás beadás után 24,7 (7,2) óra.

A metiltioninium-klorid egyszeri 1 mg/ttkg-os adagját követően az AUC_{0-96h} 52%-kal nőtt az enyhe vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) 60–89 ml/perc/1,73 m²), 116%-kal a közepes fokú vesekárosodásban (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m²), illetve 192%-kal nőtt a súlyos vesekárosodásban (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) szenvedő alanyoknál. A C_{max} értéke 42%-kal nőtt az enyhe, 34%-kal a közepes fokú és 15%-kal a súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál. A felezési idő enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem változott. Súlyos vesekárosodásban szenvedő személyeknél hosszabb, 33 órás átlagos felezési időről számoltak be.

Az Azure B egyszeri 1 mg/ttkg-os adagját követően az AUC_{0-96h} 29%-kal nőtt az enyhe vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) 60–89 ml/perc/1,73 m²), 94%-kal a közepes fokú vesekárosodásban (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m²), illetve 339%-kal a súlyos vesekárosodásban (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) szenvedő alanyoknál. A C_{max} értéke 23%-kal nőtt az enyhe, 13%-kal a közepes fokú és 65%-kal a súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál.

In vitro a Methylthioninium chloride Proveblue a P-gp inhibitora.

In vitro a Methylthioninium chloride Proveblue nem szubsztrátja a BCRP-nek vagy OCT2-nek, és *in vitro* nem inhibitora a BCRP-nek, OAT1-nek vagy OAT3-nak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételdózis-toxicitás

Az egyhónapos ismételdózis-toxicitási vizsgálat kutyáknál nem mutatott makroszkópikus toxikus hatásokat.

A klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szintek esetén tapasztalt, és a klinikai alkalmazással kapcsolatban esetlegesen jelentőséggel bíró mellékhatások a következők voltak: mérsékelt regeneratív anaemia megemelkedett átlagos vérlemezkeszámmal és fibrinogénszinttel, a vér

átlagos összbilirubin-értékeinek minimális növekedése és a vizelet bilirubinszintjének mérsékelt emelkedése fokozottan fordult elő.

Genotoxicitás

A metiltioninium-klorid mutagénnek bizonyult a génmutációs vizsgálatokban baktériumoknál és egerek lymphomasejtjeiben, azonban az élő egerekkel végzett micronucleus-tesztek során, 62 mg/ttkg-os adagban intravénásan adva nem.

Karcinogenitás

Hím egereknél és hím patkányoknál a metiltioninium-klorid karcinogén hatására találtak néhány bizonyítékot. Nőstény egerek esetében a karcinogén hatás bizonyítékai nem voltak egyértelműek, míg a nőstény patkányoknál nem találtak bizonyítékot a karcinogén hatásra.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

In vitro kimutatták, hogy a metiltioninium-klorid az adag függvényében csökkenti a humán sperma motilitását. Azt is kimutatták, hogy tenyészetben gátolja a kétsejtes egémbriók növekedését és tenyésztett humán luteális sejtekben a progeszteron termelését.

Patkányoknál és nyulaknál teratogén hatásokról számoltak be, magzati és anyai toxicitás esetén.

Patkányoknál megnövekedett reszorpciós arányt figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Kifejezetten tilos 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval keverni, mert kimutatták, hogy a klorid csökkenti a metiltioninium-klorid oldékonyságát.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

Felbontás vagy hígítás után: Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontás/hígítási módja kizárja a mikrobás kontamináció kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, akkor az alkalmazás előtti tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználót terheli a felelősség.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az ampulla az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú üvegampulla.

Dobozonként egy tálcát tartalmaz, 5 db 10 ml-es ampullával.

Dobozonként egy tálcát tartalmaz, 5 db vagy 20 db 2 ml-es ampullával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A Methylthioninium chloride Proveblue az injekcióhoz, a helyi fájdalom megelőzése érdekében, különösen gyermekek esetén 50 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz-oldatos injekcióval hígítható.

A parenteralis oldatokat az alkalmazás előtt javasolt ellenőrizni, hogy nincsenek-e bennük részecskék. Ne használja a Methylthioninium chloride Proveblue-t, ha az oldat elszíneződött, homályos, zavaros, illetve üledék vagy részecskék láthatók benne.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PROVEPHARM SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. május 6.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. február 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre az PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml oldatos injekció
metiltioninium-klorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldat 5 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz milliliterenként.
Egy 10 ml-es ampulla 50 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz.
Egy 2 ml-es ampulla 10 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
5 db 10 ml-es ampulla

50 mg/10 ml

5 db 2 ml-es ampulla
20 db 2 ml-es ampulla
10 mg/2 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag intravénás alkalmazásra.
Lassú intravénás injekcióhoz.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A készítmény a felbontás vagy a hígítás után azonnal felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az ampulla az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Kizárólag egyszeri használatra.

A felbontott ampullában megmaradt oldatot ki kell dobni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AMPULLA

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekció
metiltioninium-klorid
Kizárólag intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml oldatos injekció metiltioninium-klorid

Mielőtt elkezdenék alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Methylthioninium chloride Proveblue és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Methylthioninium chloride Proveblue alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Methylthioninium chloride Proveblue-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Methylthioninium chloride Proveblue-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Methylthioninium chloride Proveblue és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A metiltioninium-klorid (másik nevén metilénkék) az úgynevezett antidotumok (ellenszerek) körébe tartozó gyógyszer.

A Methylthioninium chloride Proveblue-t Ön vagy gyermeke (0–17 éves korig) olyan, a vérrel kapcsolatos problémák kezelésére kapja, amelyek a methemoglobinémia nevű betegség okozására képes bizonyos gyógyszerekkel vagy vegyi anyagokkal való találkozás következményei.

Methemoglobinémia esetén a vére túl sok methemoglobint (a hemoglobinnak egy kóros formája, amely nem képes az oxigént a szervezetben hatékonyan szállítani) tartalmaz. Ez a gyógyszer segíti a hemoglobin normálissá történő visszaalakulását, és helyreállítja a vérben az oxigénszállítást.

2. Tudnivalók a Methylthioninium chloride Proveblue alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Methylthioninium chloride Proveblue-t

- ha allergiás a metiltioninium-kloridra vagy bármely más tiazinfestékre,
- ha a szervezete nem termel elegendő G6PD- (glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz) enzimet,
- ha a szervezete nem termel elegendő NADPH-reduktáz (nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát-reduktáz) enzimet,
- ha a vér kórállapotát cianidmérgezés kezelése során nitrit okozta,
- ha a vér kórállapotát klorátmérgezés okozta.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Methylthioninium chloride Proveblue alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- ha közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegségben szenved; alacsonyabb egyszeri adag (legfeljebb 1–2 mg/testtömegkilogramm) szükséges

- ha a vérbetegséget az anilin nevű, festékekben megtalálható vegyület okozta. Ekkor szükségessé válhat az adag csökkentése, továbbá a teljes adag össz mennyisége nem haladhatja meg a 4 mg/testtömegkilogrammot (lásd a beteg tájékoztató 3. pontját)
- ha a vérbetegséget egy dapszon nevű gyógyszer (amelyet a lepra és más a bőrbetegségek kezeléséhez használnak) okozta. Ekkor szükségessé válhat az adag csökkentése, továbbá a teljes adag össz mennyisége nem haladhatja meg a 4 mg/testtömegkilogrammot (lásd 3. pont)
- ha Önnek magas a vércukorszintje vagy cukorbeteg, mivel a gyógyszer hígításához használt glükóz-oldat ronthatja ezen állapotokat
- a vizelete vagy a széklete kékeszöld színűvé válhat; és a Methylthionium chloride Proveblue-val végzett kezelés során a bőre kékes színűvé válhat. Ez az elszíneződés várható jelenség, és a kezelés befejezése után elmúlik.

Ha a fentiek bármelyike érinti Önt, kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát.

Fényérzékenység

A metiltionium-klorid fényérzékenységi reakciót idézhet elő a bőrben (napégésszerű reakció), amennyiben az erős fényforrásnak van kitéve, például fényterápia, műtőlámpa fénye, illetve pulzoximéterek fénye.

A fényhatás elkerülése érdekében óvintézkedéseket kell tenni.

Ellenőrző vizsgálatok

A Methylthionium chloride Proveblue-val történő kezelés időtartama alatt és után ellenőrző vizsgálatokat fognak elvégezni.

Gyermekek

A Methylthionium chloride Proveblue fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- újszülöttek és 3 hónapos vagy annál fiatalabb csecsemők esetén; ekkor kisebb adag javasolt (lásd a beteg tájékoztató 3. pontját).

Egyéb gyógyszerek és a Methylthionium chloride Proveblue

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Nem kaphat metiltionium-kloridot, ha egyidejűleg a depresszió és szorongás kezelésére szolgáló olyan gyógyszereket szed, amelyek egy szerotonin nevű, az agyban található vegyületre hatnak. Amennyiben ezekkel a gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, a metiltionium-klorid szerotoninszindrómát okozhat, amely potenciálisan életveszélyes lehet. E gyógyszerek közé tartoznak:

- Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI), mint például: citaloprám, eszitaloprám, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, szertralin és zimelidin.
- bupropion
- buszpiron
- klomipramin
- mirtazapin
- venlafaxin
- monoamin-oxidáz-gátlók.

Opioidok, például tramadol, fentanil, petidin és dextrometorfán, szintén növelhetik a szerotoninszindróma kialakulásának kockázatát, ha metiltionium-kloriddal együtt alkalmazzák.

Ha azonban a metiltionium-klorid intravénás alkalmazása nem kerülhető el, a lehető legalacsonyabb adagot kell kapnia, és a beadást követően legfeljebb 4 órán át alapos megfigyelés szükséges.

Ha bármilyen aggálya van azzal kapcsolatban, hogy a készítmény alkalmazható-e Önnél, kérdezze meg az orvosát!

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség esetén a Methylthionium chloride Proveblue alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha az egyértelműen szükséges, például életet veszélyeztető helyzetben.

Mivel a rendelkezésre álló adatok hiányosak arra vonatkozóan, hogy a metiltioninium-klorid kiválasztásra kerül-e az anyatejbe, az ezzel a gyógyszerrel történő kezelést követően a szoptatást legfeljebb 8 napra fel kell függeszteni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés ideje alatt tilos gépjárművet vezetni vagy gépekkel munkát végezni, mivel a metiltioninium-klorid közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Methylthionium chloride Proveblue-t?

Az orvosa a gyógyszert lassan, 5 percen át fogja a vénájába (intravénásan) beadni.

Felnőttek, 3 hónapnál idősebb gyermekek és idősek

A készítmény szokásos adagja 1–2 mg testtömegkilogrammonként, azaz 0,2-0,4 ml/testtömegkilogramm, 5 perc alatt beadva. Szükség esetén, egy óra elteltével, egy második adag is adható.

A maximális javasolt adag összmenyisége a kezelés folyamán 7 mg/testtömegkilogramm. Ha a vérbetegséget anilin vagy dapszon okozta, a teljes adag összmenyisége nem haladhatja meg a 4 mg/testtömegkilogrammot (lásd 2. pont).

A kezelés időtartama általában nem haladhatja meg az egy napot.

Vesekárosodás

A közepes fokú vesekárosodásban (eGFR: 30–59 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél az ajánlott adag 1-2 mg/testtömegkilogramm. Az első 1 mg/testtömegkilogrammos adag beadása után egy órával 1 mg/testtömegkilogrammos ismételt adag adható, ha a tünetek tartósan fennállnak vagy ismétlődnek, vagy ha a methemoglobinszintek a normál klinikai tartománynál jelentősen magasabbak maradnak. A kezelés során a maximálisan ajánlott összmenyiség 2 mg/testtömegkilogramm.

A súlyos vesekárosodásban (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, 3 hónaposnál idősebb csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél az ajánlott adag egyszeri 1 mg/testtömegkilogramm. A kezelés során a maximálisan ajánlott összmenyiség 1 mg/testtömegkilogramm.

A metiltioninium-kloridot a közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban (eGFR: 15-59 ml/perc/1,73 m²) szenvedő, 3 hónapos vagy annál fiatalabb csecsemőknél és újszülötteknél elővigyázatossággal kell alkalmazni, mivel nem állnak rendelkezésre adatok, és a metiltioninium-klorid túlnyomórészt a vesén keresztül távozik a szervezetből. Alacsonyabb maximális összmenyiségek (<0,5 mg/testtömegkilogramm) is megfontolhatók.

Enyhe vesekárosodásban (eGFR 60–89 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél nem javasolt az adag módosítása.

3 hónapos vagy annál fiatalabb csecsemők

A készítmény javasolt adagja 0,3–0,5 mg/testtömegkilogramm, azaz 0,06–0,1 ml/testtömegkilogramm, 5 perc alatt beadva.

Ha a tünetek továbbra is fennállnak, illetve újra jelentkeznek, egy óra elteltével újabb adag (0,3-0,5 mg/testtömegkilogramm, azaz 0,06–0,1 ml/testtömegkilogramm) adható. A kezelés időtartama általában nem haladhatja meg az egy napot.

A gyógyszer az injekcióhoz, a helyi fájdalom megelőzése érdekében, különösen gyermekek esetében 50 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz-oldatos injekcióval hígítható.

Ha ez előírnál több Methylthioninium chloride Proveblue-t kapott

Mivel ezt a gyógyszert Ön kórházi betegként kapja, kicsi a valószínűsége annak, hogy túl sokat vagy túl keveset kapjon belőle, ennek ellenére, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli, szóljon az orvosának:

- hányinger,
- hasi fájdalom,
- mellkasi fájdalom,
- szédülés,
- fejfájás,
- verejtékezés,
- zavartság,
- a methemoglobin (a hemoglobin egy kóros formája a vérben) szintjének növekedése,
- magas vérnyomás,
- légszomj,
- szokatlanul gyors szívverés,
- remegés,
- a bőr elszíneződése – a bőre bekékülhet,
- a vörösvértestek számának csökkenése, ami miatt sápadt lehet és légszomjat, gyengeséget tapasztalhat,
- sárgaság (a szem és a bőr besárgulása), ezt csak csecsemők esetében jelentették.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Felnőttek és gyermekek esetében ugyanazok a mellékhatások jelentkezhetnek, kivéve a csak csecsemőknél jelentett sárgaságot.

• Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- végtagfájdalom
- szédülés
- verejtékezés
- a bőr elszíneződése – a bőre bekékülhet
- kék vagy zöld vizelet
- zsibbadás és bizsergés
- rendellenes íz érzékelése a szájban
- hányinger

• Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasi fájdalom
- mellkasi fájdalom
- fejfájás
- szorongás
- fájdalom az injekció beadásának helyén
- hányás

- **Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- szerotoninszindróma, amennyiben a Methylthioninium chloride Proveblue-t depresszió vagy szorongás kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, lásd 2. pont
- a vérvizsgálatok a hemoglobin (egy fehérje a vörösvértestekben, amely az oxigént szállítja a vérben) szintjének csökkenését mutatják
- a vörösvértestek számának csökkenése, ami miatt sápadt lehet és légszomjat, gyengeséget tapasztalhat
- helyi károsodás a beadás helyén
- sárgaság (a szem és a bőr besárgulása) – ezt csak csecsemőknél jelentették
- beszédzavar
- magas vagy alacsony vérnyomás
- nyugtalanság
- oxigénhiány
- szabálytalan szívverés, ideértve a szokatlanul lassú vagy gyors szívverést
- súlyos allergiás reakciók (úgynevezett anafilaxiás reakció, ami a garat és az arc feldagadását, légzési nehézséget és súlyos kiütést okozhat)
- a methemoglobin (a hemoglobin egy kóros formája a vérben) szintjének növekedése
- légszomj
- zavartság
- remegés
- csalánkiütés
- láz
- szapora légzés
- kitágult pupillák
- elszíneződött széklet, Ez lehet zöld vagy kék
- a bőr fényel szembeni fokozott érzékenysége (fényérzékenység)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Methylthioninium chloride Proveblue-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, valamint az ampulla címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után nem kaphatja meg ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik. Az injekció beadása előtt az orvosa vagy a nővér ellenőrizni fogja, hogy a címkén szereplő lejárati idő még nem múlt-e el.

Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az ampulla az eredeti csomagolásban tárolandó.

A készítmény a felbontás vagy a hígítás után azonnal felhasználandó.

Ne használja a Methylthioninium chloride Proveblue-t, ha az oldat elszíneződött, homályos, zavaros, illetve üledék vagy részecskék láthatók benne.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Methylthioninium chloride Proveblue?

- A készítmény hatóanyaga a metiltioninium-klorid.
- Az oldat 5 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz milliliterenként.
Egy 10 ml-es ampulla 50 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz.
Egy 2 ml-es ampulla 10 mg metiltioninium-kloridot tartalmaz.
- Egyéb összetevő: injekcióhoz való víz.

Milyen a Methylthioninium chloride Proveblue külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Methylthioninium chloride Proveblue egy tiszta, sötétkék oldatos injekció (injekció), amely színtelen üvegampullában kerül forgalomba.

Dobozonként egy tálcát tartalmaz, 5 db 10 ml-es ampullával.

Dobozonként egy tálcát tartalmaz, 5 db 2 ml-es ampullával.

Dobozonként egy tálcát tartalmaz, 20 db 2 ml-es ampullával.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Franciaország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az intravénás alkalmazás előkészítése

Felbontás után azonnal felhasználandó. A készítményt nagyon lassan, 5 perc alatt kell beadni.

A Methylthioninium chloride Proveblue hipotóniás, és az injekcióhoz, a helyi fájdalom megelőzése érdekében, különösen gyermekeknél 50 ml, 50 mg/ml-es (5%-os) glükóz-oldatos injekcióval hígítható. Tilos 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid (NaCl) oldatos injekcióval hígítani, mert kimutatták, hogy a klorid csökkenti a metiltioninium-klorid oldékonyságát.

A Methylthioninium chloride Proveblue alkalmazásával kapcsolatos további információk a Betegtájékoztató 3. pontjában található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.