

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausninni inniheldur 5 mg af metýltióníníumklóríði.

Hver 10 ml lykja inniheldur 50 mg af metýltióníníumklóríði.

Hver 2 ml lykja inniheldur 10 mg af metýltióníníumklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Tær dökkblá lausn með pH-gildi á bilinu 3,0 til 4,5

Osmólalstyrkur er vanalega á bilinu 10 til 15 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bráðameðferð við einkennum methemóglóbíndreyra af völdum lyfja eða annarra efna.

Methylthioninium chloride Proveblue er ætlað fullorðnum, börnum og unglingum (á aldrinum 0 til 17 ára).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf Methylthioninium chloride Proveblue skal eingöngu vera í höndum heilbrigðisstarfsfólks.

Skammtar

Fullorðnir

Venjulegur skammtur er 1 til 2 mg á hvert kg af líkamsþyngd, þ.e. 0,2-0,4 ml á hvert kg af líkamsþyngd, gefið á fimm mínútum.

Endurtekinn skammt (1 til 2 mg/kg af líkamsþyngd, þ.e. 0,2-0,4 ml/kg af líkamsþyngd) má gefa klukkutíma eftir fyrsta skammtinn þegar um er að ræða þrálát eða síendurtekin einkenni eða ef magn methemóglóbíns er enn töluvert ofan eðlilegra klínískra marka.

Meðferð varir yfirleitt ekki lengur en einn dag.

Ráðlagður uppsafnaður hámarksskammtur fyrir meðferð er 7 mg/kg og ekki skal gefa umfram hann þar sem metýltióníníumklóríð getur valdið methemóglóbíndreyra hjá viðkvæmum sjúklingum ef það er gefið í hærri skömmtum.

Þegar um er að ræða methemóglóbíndreyra af völdum anilíns eða dapsones, er ráðlagður uppsafnaður hámarksskammtur fyrir meðferð 4 mg/kg (sjá kafla 4.4).

Of takmörkuð gögn eru fáanleg til að styðja ráðleggingar um samfelld innrennsli.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga lyfjagjöf.

Skert nýrnastarfsemi

Fyrir ungbörn eldri en 3 mánaða, börn og unglinga og fyrir fullorðna er ráðlagður dagskammtur sjúklings með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m²) 1-2 mg/kg líkamsþyngdar. Sé gefinn 1 mg/kg skammtur má gefa endurtekinn skammt 1 mg/kg einni klukkustund eftir fyrri skammtinn ef um er að ræða viðvarandi eða endurtekin einkenni eða ef methemóglóbín mörk eru áfram umtalsvert hærri en eðlileg klínísk mörk. Hámarks ráðlagður uppsafnaður skammtur meðferðartímabils er 2 mg/kg (sjá kafla 5.2).

Fyrir ungbörn eldri en 3 mánaða, börn og unglinga og fyrir fullorðna er ráðlagður dagskammtur sjúklings með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15-29 ml/mín./1,73 m²) stakur skammtur 1 mg/kg líkamsþyngdar. Hámarks ráðlagður uppsafnaður skammtur meðferðartímabils er 1 mg/kg.

Metýltióníníumklóríð skal nota með varúð hjá ungbörnum 3 mánaða eða yngri og hjá nýfæddum ungbörnum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15-59 ml/mín./1,73 m²) þar sem engin gögn eru tiltæk og metýltióníníumklóríð er aðallega skilið út um nýru. Íhuga má lægri hámarks uppsafnaða skammta (<0,5 mg/kg líkamsþyngdar).

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60-89 ml/mín./1,73 m²).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun metýltióníníumklóríðs hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi með og án skilunar. Engin gögn eru tiltæk.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtaaðlögun á grundvelli fyrirbyggjandi rannsóknargagna. Sjá kafla 5.2.

Börn

Ungbörn 3 mánaða eða eldri, börn og unglingar:
Sami skammtur og fyrir fullorðna.

3 mánaða gömul ungbörn eða yngri og nýfædd börn:

Ráðlagður skammtur er 0,3-0,5 mg/kg af líkamsþyngd, þ.e. 0,06 til 0,1 ml/kg af líkamsþyngd, gefið á fimm mínútum.

Endurtekinn skammt (0,3 til 0,5 mg/kg af líkamsþyngd, þ.e. 0,06-0,1 ml/kg af líkamsþyngd) má gefa klukkutíma eftir fyrsta skammtinn, ef um er að ræða þrálát eða síendurtekin einkenni eða ef magn methemóglóbíns er enn töluvert ofan eðlilegra klínískra marka (sjá kafla 4.4 fyrir mikilvægar öryggisupplýsingar).

Meðferð varir yfirleitt ekki lengur en einn dag.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Methylthioninium chloride Proveblue er undirþrýstið og hægt er að þynna það í 50 ml glúkósalausn 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn til að forðast staðbundna verki, sérstaklega í börnum.

Gefa verður lyfið afar hægt á fimm mínútum.

Ekki skal gefa lyfið með inndælingu undir húð eða í mænuvökva.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, eða öðrum þíasín litarefnum
- Sjúklingar með skort á glúkósa-6-fosfat efnahvata (G6PD) vegna áhættu á rauðalosblóðleysi
- Sjúklingar með methemóglóbíndreyra af völdum nítríts í tengslum við meðferð á cýaníðeitrún
- Sjúklingar með methemóglóbíndreyra vegna klórateitrúnar
- Skortur á NADPH-(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) redúktasa

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Methylthioninium chloride Proveblue verður að gefa afar hægt á fimm mínútum til að koma í veg fyrir að hár staðbundinn styrkur efnisins framleiði meira methemóglóbín.

Það gefur frá sér blágrænan lit í þvag, hægðir og blán lit í húð, sem getur hindrað greiningu á bláma.

Hjá sjúklingum með methemóglóbíndreyra vegna anilíneitrúnar, kann að vera þörf á endurteknum skömmtum af metýltióníníumklóríði. Gæta skal varúðar við meðferð með metýltióníníumklóríði þar sem það getur aukið Heinz myndun á blóðfrumum og rauðalosblóðleysi. Því ber að athuga lægri skammta og uppsafnaður heildarskammtur má ekki vera hærri en 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue getur aukið rauðalosblóðleysi af völdum dapsones vegna myndunar á dapsone-hvarfgjarna myndefninu hydroxylamine sem oxar blóðrauða. Mælt er með því að ekki sé farið fram úr ráðlögðum skammti fyrir meðferð upp á 4 mg/kg hjá sjúklingum með methemóglóbíndreyra vegna dapsone-eitrúnar.

Þegar grunur leikur á um methemóglóbíndreyra er ráðlagt að mæla súrefnismettun með CO-súrefnismæli þar sem hægt er, þar sem mælingar með puls-súrefnismæli geta sýnt rangt mat á súrefnismettun þegar metýltióníníumklóríð hefur verið gefið.

Svæfingarlæknar skulu vera vakandi fyrir methemóglóbíndreyra hjá sjúklingum í meðferð með dapsone og fyrir BIS (Bispectral Index) truflun við gjöf á Methylthioninium chloride Proveblue.

Fylgjast skal með hjartariti (ECG) og blóðþrýstingi á meðan meðferð með Methylthioninium chloride Proveblue stendur og þegar henni er lokið, þar sem lágþrýstingur og hjartsláttartruflanir eru hugsanlegar aukaverkanir (sjá kafla 4.8).

Ef sjúklingurinn svarar ekki metýltióníníumklóríði bendir það til skorts á cytochrome b5 afoxunarefni, skorts á glúkósa-6-fosfat efnahvata eða súlfblóðrauðadreyra. Íhuga skal aðra meðferð.

Metýltióníníumklóríð getur valdið alvarlegu eða banvænu serótónínheilkenni þegar það er notað samhliða serótónínvirkum lyfjum. Forðist samhliða notkun metýltióníníumklóríðs með sértækum serótónín-endurupptökuhemlum (SSRI lyfjum), serótónín- og noradrenalín-endurupptökuhemlum (SNRI lyfjum), mónóamínóxíðasa hemlum og ópíóíðum (sjá kafla 4.5).

Fylgjast skal með því hvort einkenni serótónínheilkennis koma fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með metýltióníníumklóríði samhliða serótónínvirkum lyfjum. Ef einkenni serótónínheilkennis koma fram, skal hætta notkun metýltióníníumklóríðs og hefja stuðningsmeðferð

Sjúklingar með blóðsykurshækkun eða sykursýki

Ef metýltióníníumklóríð er þynnt með glúkósalausn 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn, verður að nota það með varúð hjá sjúklingum með blóðsykurshækkun eða sykursýki, þar sem glúkósalausnin getur gert ástandið verra.

Börn

Ítrustu varúðar skal gætt við lyfjagjöf til nýfæddra barna og ungbarna undir 3 mánaða aldri, vegna lægri styrks á NADPH-methemóglóbín afoxunarefni sem er nauðsynlegt til að breyta methemóglóbíni í hemóglóbín (blóðrauða), sem gerir þessi ungbörn viðkvæmari fyrir methemóglóbíndreyra af völdum of hárra skammta af metýltióníníumklóríði.

Ljósnaemi

Metýltióníníumklóríð getur valdið ljósnaemisviðbrögðum í húð þegar hún er berskjölduð fyrir sterkum ljósgjöfum, svo sem ljósameðferð, ljósum á skurðstofu eða staðbundið vegna tækja sem gefa frá sér ljós, svo sem ljósvirkra súrefnismettunarmæla.

Ráðleggið sjúklingum að verjast útsetningu fyrir ljósi, vegna þess að ljósnaemi getur komið fram eftir gjöf metýltióníníumklóríðs

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Forðast skal metýltióníníumklóríð hjá sjúklingum sem eru á lyfjum sem auka serótónvirk boð vegna hættunnar á alvarlegum einkennum frá miðtaugakerfi, þar með talið serótónínheilkenni sem getur verið banvænt. Þar með eru talin SSRI-(selective serotonin reuptake inhibitors) þunglyndislyf, bupropion, buspiron, clomipramin, mirtazapin og venlafaxin. Ópíóíðar, t.d. tramadol, fentanyl, petidín og dextrómetorfan geta einnig aukið hættu á að þróa serótónínheilkenni þegar þeir eru notaðir samhliða metýltióníníumklóríði. Ef ekki er hægt að forðast lyfjagjöf á metýltióníníumklóríði í æð hjá sjúklingum sem taka serótónvirk lyf, skal velja lægsta mögulega skammt og fylgjast vel með áhrifum á miðtaugakerfi hjá sjúklingnum í allt að 4 tíma eftir lyfjagjöf (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Metýltióníníumklóríð er öflugur afturkræfur hemill á mónóamínóoxídasa (sjá kafla 4.4).

Metýltióníníumklóríð er *in vitro* vaki CYP1A2. Þessi milliverkun er ekki talin skipta máli klínískt, þar sem meðhöndlun með metýltióníníumklóríði varir vanalega ekki lengur en í einn dag.

Í rannsókn á milliverkun lyfja hafði stakur 2 mg/kg skammtur í bláæð af Methylthioninium chloride Proveblue ekki klínísk áhrif sem skiptu máli á lyfjahvarfafræði mídazolams (CYP3A4), koffíns (CYP1A2), ómeprazóls (CYP2C19), warfaríns (CYP2C9), og dextrómetorfans (CYP2D6).

Metýltióníníumklóríð er öflugur hemill á flutningsensímum OCT2, MATE1 og MATE2-K. Klínískar afleiðingar hömlunarinnar eru óþekktar. Við gjöf á Methylthioninium chloride Proveblue er möguleiki á tímabundið aukinni útsetningu fyrir lyfjum sem eru hreinsuð út aðallega í gegnum nýrun með flutningi sem tengist OCT2/MATE, þar á meðal címetidín, metformín og acýklóvír.

Metýltióníníumklóríð er hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp). Klínískar afleiðingar eru taldar líklegar til að vera í lágmarki þar sem venjulega er um að ræða tímabundinn og stakan skammt í neyðartilvikum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engin fullnægjandi gögn eru fyrirliggjandi um notkun á metýltióníníumklóríði hjá þunguðum konum. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanlega áhætta fyrir manneskjur er óþekkt. Ekki skal nota Methylthioninium chloride Proveblue á meðgöngu nema að nauðsyn beri til, t.d. við lífshættulegt methemóglóbíndreyra.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort metýltióníníumklóríð skilst út í brjóstamjólk. Útskilnaður metýltióníníumklóríðs í mjólk hefur ekki verið rannsakað í dýrum. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti.

Samkvæmt gögnum um lyfjahvörf skal hætta brjóstagjöf í allt að 8 daga eftir meðferð með Methythioninium chloride Proveblue.

Frjósemi

In vitro rannsóknir hafa sýnt að metýltióníníumklóríð dregur úr hreyfanleika sæðis hjá karlmönnum háð skammtastærð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Metýltióníníumklóríð hefur miðlungs alvarleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ruglástand, svimi og hugsanlega sjóntruflanir geta einmitt haft áhrif á akstur.

Hins vegar er áhættan takmörkuð þar sem lyfið er eingöngu ætlað til bráðameðferðar í neyðaraðstæðum á sjúkrahúsum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum rannsóknum eru sundl, náladofi, bragðtruflun, ógleði, mislitun húðar, litmiga, aukin svitamyndun, verkur á stungustað og verkir í útlimum.

Gjöf metýltióníníumklóríðs í æð hefur stöku sinnum valdið lágþrýstingi og hjartsláttartruflunum og slíkir kvillar geta í örfáum tilfellum valdið dauða.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem eru skráðar í töflunni hér að neðan komu fyrir hjá fullorðnum, börnum og unglingum (á aldrinum 0 til 17 ára) eftir lyfjagjöf í æð. Tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Þegar það er tekið fram er tíðni byggð á mjög litlu úrtaki.

Flokkun eftir líffærakerfum	Aukaverkanir	Tíðniflokkun
Blóð og eitlar	Methemóglóbíndreyri	Tíðni ekki þekkt
	Gallrauðadreyri ¹	Tíðni ekki þekkt
	Rauðalosblóðleysi	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmisverkanir	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Ruglástand	Tíðni ekki þekkt
	Óróleiki	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Sundl	Mjög algengar
	Höfuðverkur	Algengar
	Kvíði	Algengar
	Skjálfti	Tíðni ekki þekkt
	Hiti	Tíðni ekki þekkt
	Málstol	Tíðni ekki þekkt
	Náladofi	Mjög algengar
	Bragðtruflun	Mjög algengar

	Serótónínheilkenni við samhliða notkun með serótónínvirkum lyfjum (sjá kafla 4.4 og 4.5)	Tíðni ekki þekkt
Augu	Ljósopsstæring	Tíðni ekki þekkt
Hjarta	Hjartsláttartruflanir	Tíðni ekki þekkt
	Aukin hjartsláttartíðni	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Háþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
	Lágþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	Tíðni ekki þekkt
	Hraðöndun	Tíðni ekki þekkt
	Vefildisskortur	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Ógleði	Mjög algengar
	Uppköst	Algengar
	Magaverkir	Algengar
	Litur í hægðum (blágrænn)	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Litur í húð (blár)	Mjög algengar
	Sviti	Mjög algengar
	Ofsakláði	Tíðni ekki þekkt
	Ljóseitrun / Ljósnaemi	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Litað þvag (blágrænt)	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Brjóstverkur	Algengar
	Staðbundið vefjadrep á stungustað	Tíðni ekki þekkt
	Verkir á stungustað	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Lækkun á blóðrauða	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Verkir í útlim	Mjög algengar

¹ Fannst eingöngu hjá ungbörnum

Börn

Aukaverkanir eru þær sömu og hjá fullorðnum (fyrir utan gallrauðadreyra, sem eingöngu fannst hjá ungbörnum).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einstaklingar án methemóglóbíndreyra

Gjöf stórra skammta í æð (≥ 7 mg/kg) af Methylthioninium chloride Proveblue til einstaklinga án methemóglóbíndreyra veldur ógleði og uppköstum, þrengslum fyrir brjósti, brjóstverkjum, hröðum hjartslætti, ótta, miklum svita, skjálfta, ljósopsstæringu, blágrænum lit í þvagi, bláum lit í húð og slímhúð, kviðverkjum, svima, náladofa, höfuðverk, rugli, háþrýstingi, vægum methemóglóbíndreyra (allt að 7%) og breytingum á hjartalínuriti (T bylgjur verða flatar eða snúast við). Þessi einkenni hverfa almennt innan 2-12 tíma frá inndælingu.

Einstaklingar með methemóglóbíndreyra

Uppsafnaðir skammtar af metýltíóníníumklóríði geta leitt til mæði og hraðöndunar, líklega vegna lækkaðrar súrefnismettunar af völdum methemóglóbíndreyra, brjóstverks, skjálfta, bláma og rauðalosblóðleysis.

Einnig hefur verið tilkynnt um rauðalosblóðleysi þegar um er að ræða alvarlega ofskömmun (20-30 mg/kg) hjá ungbörnum og fullorðnum með methemóglóbíndreyra af völdum anilíns eða klórata. Hægt er að nota blóðskilun hjá sjúklingum með alvarlegt rauðkornarof.

Börn

Gallrauðadreyra hefur orðið vart hjá ungbörnum eftir gjöf 20 mg/kg af metýltíóníníumklóríði.

2 ungbörn létust eftir gjöf 20 mg/kg af metýltíóníníumklóríði. Sjúkdómsástand beggja barnanna var flókið og metýltíóníníumklóríð var aðeins að hluta til ábyrgt.

Sjúklingurinn skal vera í eftirliti, fylgjast þarf með magni methemóglóbíndreyra og nauðsynlegri stuðningsmeðferð beitt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf ýmis konar, lyf gegn eitrunum, ATC flokkur: V03AB17

Í rannsóknum *in vivo* hraðar lágur styrkur af metýltíóníníumklóríði umbreytingu á methemóglóbíndreyra yfir í hemóglóbín (blóðrauða).

Vart hefur orðið við að Methylthioninium chloride Proveblue liti ákveðna vefi frekar en aðra. Notkun þess við uppskurð á kalkkirtli (ekki ábending) hefur haft neikvæð áhrif í miðtaugakerfi við lyfjagjöf samhliða serótónvirkra lyfja (sjá kafla 4.5).

Börn

Árangur af meðferð með metýltíóníníumklóríði á methemóglóbíndreyra hjá börnum var staðfestur í tveimur afturvirkum rannsóknum og einni opinni slembaðri klínískri rannsókn. Ferilskýrslur um verkun eru einnig tiltækar.

Sjá kafla 4.4 fyrir mikilvægar öryggisupplýsingar.

5.2 Lyfjahlvörf

Eftir lyfjagjöf í æð er upptaka Methylthioninium chloride Proveblue hröð í líkamsvefjum. Upptaka lyfsins er einnig hröð við inntöku. Megnið af skammtinum skilast út með þvagi, oftast á forminu hvítmetýltióníníumklóríð.

Meðaltal (staðalfrávik) endanlegs helmingunartíma fyrir metýltióníníumklóríð eftir gjöf í bláæð er 24,7 (7,2) klst.

Methylthioninium chloride Proveblue hamlar P-gp *in vitro*.

Methylthioninium chloride Proveblue er ekki hvarfefni fyrir BCRP eða OCT2 *in vitro* og hamlar ekki BCRP, OAT1 eða OAT3 *in vitro*.

Lyfjahlvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Eftir stakan 1 mg/kg skammt af metýltióníníumklóríði, jókst AUC_{0-96h} um 52%, 116% og 192% hjá sjúklingum með vægt (áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) 60 – 89 ml/mín/1,73 m²), miðlungs (eGFR 30-59 ml/mín/1,73 m²) og alvarlega (eGFR 15-29 ml/mín./1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi, talið upp í sömu röð. C_{max} jókst um 42%, 34% og 15% hjá sjúklingum með vægt, miðlungs og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, talið upp í sömu röð. Helmingunartími var óbreyttur hjá sjúklingum með vægt til miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Greint var frá lengri meðalhelmingunartíma upp á 33 klst. hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

AUC_{0-96h} fyrir Azure B eftir stakan 1 mg/kg skammt jókst um 29%, 94% og 339% hjá sjúklingum með vægt (áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) 60 – 89 ml/mín/1,73 m²), miðlungs (eGFR 30-59 ml/mín/1,73 m²) og alvarlega (eGFR 15-29 ml/mín/1,73 m²) skerta nýrnastarfsemi, talið upp í sömu röð. C_{max} jókst um 23%, 13% og 65% hjá sjúklingum með vægt, miðlungs og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, talið upp í sömu röð.

Lyfjahlvörf hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi

Eftir stakan 1 mg/kg skammt af metýltióníníumklóríði jókst AUC_{0-96h} í +81%, +35% og +35% hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh skor 5-6), miðlungsmikla (Child Pugh skor 7-9) og alvarlega (Child Pugh skor 10-15) skerta lifrastarfsemi í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga. C_{max} jókst um +24% og +22% hjá einstaklingum með væga og í meðallagi skerta lifrastarfsemi í sömu röð og minnkaði um -13% hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Helmingunartími var svipaður hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með væga, miðlungsmikla og alvarlega skerta lifrastarfsemi.

AUC_{0-96h} af Azure B jókst í +71% hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh skor 5-6) skerta lifrastarfsemi og minnkaði um -21% hjá einstaklingum með miðlungsmikla (Child Pugh skor 7-9) og -41% hjá einstaklingum með alvarlega (Child Pugh skor 10-15) skerta lifrastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. C_{max} var óbreytt hjá einstaklingum með vægt skerta lifrastarfsemi og lækkaði um -28% og -48% hjá einstaklingum með miðlungsmikla og alvarlega skerta lifrastarfsemi í sömu röð samanborið við heilbrigða einstaklinga. Allar vísbendingar styðja ekki skýr og stöðug áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahlvörf metýltióníníumklóríði og azure B.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturvirkni af endurteknum skömmtum

Eiturvirkni af endurteknum skömmtum yfir heilan mánuð í hundum sýndi engin stórsæ eituráhrif. Aukaverkanir, sem sáust við útsetningu sem var svipuð klínískri útsetningu og hugsanlega tengdar klínískri notkun voru miðlungs alvarlegt endurmyndandi blóðleysi, tengt auknum meðalfjölda blóðkorna og fibrínógenmagns, lágmarksaukning á meðalsummu gallrauðablóðgilda og aukin tíðni af all miklum gallrauða í þvagi.

Eituráhrif á erfðaeefni

Metýltióníníumklóríð var stökkbreytandi í niðurstöðum úr genastökkbreytbreytingum í bakteríum og eitilæxlisfrumum músum en ekki í greiningu sýna *in vitro* á smákjörnum músa við gjöf 62 mg/kg í æð.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Sýnt hefur verið fram á vísbendingar um krabbameinsvirkni vegna metýltióníníumklóríðs í karlkyns músum og karlkyns rottum. Tvíræðar vísbendingar fundust um krabbameinsvirkni í kvenkyns músum. Engar vísbendingar fundust um krabbameinsvirkni í kvenkyns rottum.

Eituráhrif á æxlun

In vitro rannsóknir hafa sýnt að metýltióníníumklóríð dregur úr hreyfanleika sæðis hjá karlmönnum háð skammtastærð. Einnig hefur verið sýnt fram á að lyfið heftir vöxt ræktaðra tveggja frumu fósturvísa músa og framleiðslu á prógesteróni í ræktuðum gulbúsfrumum manna. Vanskapandi áhrif hafa fundist í rottum og kaninum, vegna eituráhrifa í fóstri og móðurlífi. Í rottum varð vart við aukinn uppsogshraða.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Sérstaklega má ekki blanda þessu lyfi saman við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, þar sem sýnt hefur verið fram á að klóríð dregur úr leysni metýltióníníumklóríðs.

6.3 Geymslupól

4 ár.

Eftir opnun eða þynningu: Frá örverufræðilegu sjónarmiði verður að nota lyfið strax, nema aðferð við opnun/ þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað þegar í stað er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið lykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gerð I af glerlykjum.

Hver askja inniheldur bakka með fimm 10 ml lykjum í þynnupakkningu.

Hver askja inniheldur bakka með fimm eða tuttugu 2 ml lykjum í þynnupakkningu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eingöngu einnota.

Hægt er að þynna Methylthioninium chloride Proveblue í 50 ml glúkósalausn 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn til að forðast staðbundna verki, sérstaklega í börnum.

Ráðlagt er að skoða öll stungulyf fyrir lyfjagjöf til að sannreyna að þau séu laus við agnir. Ekki skal nota Methylthioninium chloride Proveblue ef lausnin er mislit, gruggug, skýjuð eða botnfall eða agnir eru til staðar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKASLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6 maí 2011

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8 febrúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml stungulyf, lausn
metýltióníníumklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausninni inniheldur 5 mg af metýltióníníumklóríði.
Hver 10 ml lykja inniheldur 50 mg af metýltióníníumklóríði.
Hver 2 ml lykja inniheldur 10 mg af metýltióníníumklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
5 lykjur með 10 ml

50 mg/10 ml

5 lykjur með 2 ml
20 lykjur með 2 ml
10 mg/2 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu til notkunar í bláæð.
Fyrir hæga inndælingu í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Nota skal lyfið strax eftir opnun eða þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið lykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEYFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Eingöngu einnota
Farga skal öllum lausnum í opnum lykjum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

LYKJA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml stungulyf
metýltióníníumklóríð
Eingöngu til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml stungulyf, lausn metýltióníníumklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Methylthioninium chloride Proveblue og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Methylthioninium chloride Proveblue
3. Hvernig Methylthioninium chloride Proveblue er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Methylthioninium chloride Proveblue
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Methylthioninium chloride Proveblue og við hverju það er notað

Metýltióníníumklóríð (einnig kallað methylene blue) tilheyrir flokki lyfja sem kallast móteitur.

Þér eða barni þínu (0-17 ára gömlu) er gefið Methylthioninium chloride Proveblue til að meðhöndla kvilla í blóði af völdum lyfja eða efna sem geta valdið sjúkdóminum methemóglóbíndreyra.

Í methemóglóbíndreyra inniheldur blóðið of mikið methemóglóbín (afbrigðilegt form blóðrauða sem getur ekki flutt súrefni um líkamann á skilvirkan hátt). Þetta lyf gerir blóðrauðann eðlilegan og endurheimtir súfnisflutning í blóðinu.

2. Áður en þér er gefið Methylthioninium chloride Proveblue

Ekki má gefa þér Methylthioninium chloride Proveblue

- ef þú ert með ofnæmi fyrir metýltióníníumklóríði eða öðrum þíasín litarefnum
- ef líkami þinn framleiðir ekki nóg af ensíminu G6PD (glúkósa-6-fosfat efnahvata)
- ef líkami þinn framleiðir ekki nóg af ensíminu NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) redúktasa
- ef blóðsjúkdómur þinn er af völdum nítríts í tengslum við meðferð á cýaníðeitrun
- ef blóðsjúkdómur þinn er af völdum klórateitrunar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Methylthioninium chloride Proveblue er notað

- ef þú hefur miðlungs alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm er þörf á lægri stökum skammti (1 til 2 mg/kg að hámarki)
- ef blóðsjúkdómurinn er af völdum efnis sem kallast anilín, sem er í litarefnum, þarf ef til vill að nota lægri skammta og uppsafnaður heildarskammtur skal ekki fara fram úr 4 mg/kg (sjá kafla 3 í fylgiseðlinum)
- ef blóðsjúkdómurinn er af völdum lyfsins dapsones (notað til að meðhöndla holdsveiki og aðra húðsjúkdóma) þarf ef til vill að nota lægri skammta og uppsafnaður heildarskammtur skal ekki fara fram úr 4 mg/kg (sjá kafla 3)
- ef þú þjáist af blóðsykurshækkun eða sykursýki, þar sem einkenni sjúkdómsins kunna að versna vegna glúkósalausnarinnar sem er notuð til að þynna lyfið

- Þvag og hægðir kunna að verða blágrænar að lit og húðin getur orðið bláleit við meðferð með Methylthioninium chloride Proveblue. Þessi litur er fyrirsjánalegur og hann hverfur þegar meðferð er lokið

Hafðu samband við lækni ef eitthvað af ofantöldu á við um þig.

Ljósnaemi

Metýltióníníumklóríð getur valdið ljósnaemisviðbrögðum í húð (viðbrögð sem líkjast sólbruna) þegar húðin verður fyrir sterkum ljósgjöfum, svo sem ljósameðferð, ljósum á skurðstofu og ljósvirkum súrefnismettunarmælum.

Gera skal ráðstafanir til að verjast ljósi.

Rannsóknir vegna eftirlits

Gerðar verða rannsóknir til eftirlits á meðan og eftir lok meðferðar með Methylthioninium chloride Proveblue.

Börn

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Methylthioninium chloride Proveblue:

- Hjá nýfæddum börnum og ungbörnum 3 mánaða eða yngri; mælt er með lægri skömmtum (sjá kafla 3 í fylgiseðlinum).

Notkun annarra lyfja samhliða Methylthioninium chloride Proveblue

Látið lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki skal nota metýltióníníumklóríð á sama tíma og notuð eru tiltekin lyf til að meðhöndla þunglyndi eða kvíða sem hafa áhrif á heilaboðefnið serótónin. Þegar þessi lyf eru notuð samhliða metýltióníníumklóríði geta þau valdið serótónínheilkenni sem getur verið lífshættulegt. Slík lyf eru meðal annars:

- Sérhæfðir serótónin endurupptöku blokkar (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) eins og citalopram, escitalopram, flúoxetín, fluvoxamin, paroxetin, sertralin and zimelidin
- Bupropion
- Bupropion
- Clomipramin
- Mirtazapín
- Venlafaxin
- Mónóamínóoxidasahemlar (MAO-hemlar).

Ópíóíðar, t.d. tramadól, fentanýl, petidín og dextrómetorfan geta einnig aukið hættu á að þróa serótónínheilkenni þegar þeir eru notaðir samhliða metýltióníníumklóríði.

Hins vegar, ef ekki er hægt að komast hjá gjöf metýltióníníumklóríðs í æð skal nota lægsta mögulega skammt og fylgjast vel með þér í allt að 4 tíma eftir lyfjagjöf.

Talaðu við lækni ef þú hefur efasemdir um að þú eigir að nota lyfið.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með notkun Methylthioninium chloride Proveblue á meðgöngu nema þegar algjör nauðsyn ber til, til dæmis þegar um líf og dauða er að ræða.

Þar sem aðgengileg gögn vantar um hvort metýltióníníumklóríð skili sér út í brjóstamjólki manna, skal hætta brjóstagjöf í allt að 8 daga eftir meðferð með lyfinu.

Akstur og notkun véla

Akið ekki eða notið hvorki tæki né vélar, þar sem metýltíóníníumklóríð hefur væg áhrif á getu til að aka og stjórna vélum.

3. Hvernig nota á Methylthioninium chloride Proveblue

Læknirinn mun sprauta lyfinu hægt í æð á fimm mínútum.

Fullorðnir, börn yfir 3 mánaða aldri og aldraðir

Venjulegur skammtur er 1 til 2 mg á hvert kg af líkamsþyngd, þ.e. 0,2 til 0,4 ml á hvert kg af líkamsþyngd, gefið á fimm mínútum. Annar skammtur kann að vera gefinn klukkutíma seinna, ef þörf er.

Uppsafnaður hámarksskammtur fyrir meðferð er 7 mg/kg.

Ef blóðsjúkdómurinn er af völdum anilíns eða dapsones skal uppsafnaður hámarksskammtur ekki fara fram úr 4 mg/kg (sjá kafla 2).

Meðferð varir yfirleitt ekki lengur en einn dag.

Skert nýrnastarfsemi

Fyrir ungbörn eldri en 3 mánaða, börn og unglinga og fyrir fullorðna er ráðlagður dagskammtur sjúklings með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30-59 ml/mín./1,73 m²) 1-2 mg/kg líkamsþyngdar. Sé gefinn 1 mg/kg skammtur má gefa endurtekinn skammt 1 mg/kg einni klukkustund eftir fyrri skammtinn ef um er að ræða viðvarandi eða endurtekin einkenni eða ef methemóglóbín mörk eru áfram umtalsvert hærri en eðlileg klínísk mörk. Hámarks ráðlagður uppsafnaður skammtur meðferðartímabils er 2 mg/kg.

Fyrir ungbörn eldri en 3 mánaða, börn og unglinga og fyrir fullorðna er ráðlagður dagskammtur sjúklings með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15-29 ml/mín./1,73 m²) stakur skammtur 1 mg/kg líkamsþyngdar. Hámarks ráðlagður uppsafnaður skammtur meðferðartímabils er 1 mg/kg.

Metýltíóníníumklóríð skal nota með varúð hjá ungbörnum 3 mánaða eða yngri og hjá nýfæddum ungbörnum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR 15-59 ml/mín./1,73 m²) þar sem engin gögn eru tiltæk og metýltíóníníumklóríð er aðallega skilið út um nýru. Íhuga má lægri hámarks uppsafnaða skammta (<0,5 mg/kg líkamsþyngdar).

Ekki er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60-89 ml/mín./1,73 m²).

Ungbörn 3 mánaða eða eldri

Ráðlagður skammtur er 0,3 til 0,5 mg/kg af líkamsþyngd, þ.e. 0,06 til 0,1 ml/kg, gefið á fimm mínútum.

Endurtekinn skammtur (0,3 til 0,5 mg/kg af líkamsþyngd, þ.e. 0,06-0,1 ml/kg) kann að vera gefinn eftir klukkutíma þegar um þrálát eða síendurtekin einkenni er að ræða. Meðferð varir yfirleitt ekki lengur en einn dag.

Hægt er að þynna lyfið í 50 ml glúkósalausn 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn til að forðast staðbundna verki, sérstaklega í börnum.

Ef þér er gefið meira Methylthioninium chloride Proveblue en mælt var fyrir um

Þar sem þetta lyf er notað á sjúkrahúsum er ólíklegt að þér verði gefið of mikið eða of lítið, en láttu lækni hins vegar vita ef þú finnur fyrir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum:

- ógleði,
- kviðverkjum,
- brjóstverk,
- svima,
- höfuðverk,
- svita,
- rugli,
- aukningu á methemóglóbíni (afbrigðilegu formi blóðrauða í blóðinu),
- háum blóðþrýstingi,

- mæði,
- óeðlilega hröðum hjartslætti,
- brjóstverk,
- skjálfta,
- lit í húð. Húðin getur orðið blá
- fækkun á rauðum blóðkornum sem getur gert húðina föla og gert þig andstutta(n) og þreklausa(n),
- gulu (húð og augu verða gul), þetta hefur eingöngu fundist hjá ungbörnum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf, getur Methylthioninium chloride Proveblue valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Áhrifin eru þau sömu hjá fullorðnum og börnum, fyrir utan gulu, sem hefur aðeins orðið vart í ungbörnum.

- **Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
 - verkur í útlím
 - sundl
 - svitamyndun
 - mislitun húðar. Húðin getur orðið bláleit
 - bláleitt eða grænlitað þvag
 - náladofi
 - óeðlilegt bragð í munni
 - ógleði
- **Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):
 - magaverkur
 - brjóstverkur
 - höfuðverkur
 - kvíði
 - verkur á stungustað
 - uppköst
- **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):
 - serótónínheilkenni þegar Methylthioninium chloride Proveblue hefur verið notað ásamt ákveðnum lyfjum við þunglyndi eða kvíða, sjá kafla 2
 - minnkun á blóðrauða (prótein í rauðum blóðkornum sem flytja súrefni í blóði) má greina í blóðprufum
 - fækkun rauðra blóðkorna sem getur gert húðina föla og þú finnur fyrir mæði og þreytu
 - staðbundin vefjaskemmd á stungustað
 - gula (gulnun húðar og augna) - þetta hefur aðeins verið greint hjá ungbörnum
 - talerfiðleikar
 - hár eða lágur blóðþrýstingur
 - æsingur
 - skortur á súrefni
 - óreglulegur hjartsláttur, þ.m.t. óeðlilega hraður eða hægur hjartsláttur
 - alvarleg ofnæmisviðbrögð (svokallað bráðaofnæmi sem getur valdið bólgu í hálsi eða andliti,

- öndunarörðugleikum eða alvarlegum útbrotum)
- aukning á methemóglóbíni (óeðlilegt form blóðrauða í blóði)
- mæði
- ringlun
- skjálfti
- ofsakláði
- hiti
- hröð öndun
- útvíkkuð sjáöldur
- upplitaðar hægðir. Þær geta orðið grænar eða bláleitar
- aukið næmi húðarinnar fyrir ljósi (ljósnæmi).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Methylthioninium chloride Proveblue

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á kassanum og lykjumerkjunum eftir EXP. Fyrningardagsetningin er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Læknir eða hjúkrunarfræðingur athugar að fyrningardagsetningin sé ekki liðin áður en lyfið er notað á sjúklinginn. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Geymdu lykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Nota skal lyfið strax eftir opnun eða þynningu.

Ekki skal nota Methylthioninium chloride Proveblue ef lausnin er mislit, gruggug, skýjuð eða botnfall eða agnir eru til staðar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Methylthioninium chloride Proveblue inniheldur

- Virka innihaldsefnið er metýltióníníumklóríð.
- Hver ml af lausninni inniheldur 5 mg af metýltióníníumklóríði.
- Hver 10 ml lykja inniheldur 50 mg af metýltióníníumklóríði.
- Hver 2 ml lykja inniheldur 10 mg af metýltióníníumklóríði.
- Önnur innihaldsefni eru vatn fyrir stungulyf.

Útlit Methylthioninium chloride Proveblue og pakkningastærðir

Methylthioninium chloride Proveblue er tær, dökkblá lausn til inndælingar og er framleitt í tærum glerlykjum.

Hver kassi inniheldur bakka með fimm 10 ml lykjum.

Hver kassi inniheldur bakka með fimm 2 ml lykjum.

Hver kassi inniheldur bakka með tuttugu 2 ml lykjum.

Markaðsleyfishafi

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frakkland

Framleiðandi

Cenexi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Labesfal - Laboratórios Almiro
Tel: + 351 232 831100

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf í æð

Notist strax eftir opnun. Sprautist mjög hægt á fimm mínútum.

Methylthioninium chloride Proveblue er undirþrýstið og hægt er að þynna það í 50 ml glúkósalausn 50 mg/ml (5%) stungulyf, lausn til að forðast staðbundna verki, sérstaklega í börnum. Ekki má þynna það með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn þar sem sýnt hefur verið fram á að klóríð dregur úr leysni metýltióníníumklóríðs.

Viðbótarupplýsingar um hvernig hægt er að gefa Methylthioninium chloride Proveblue eru í kafla 3 í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.