I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metiltioninio chloridas Proveblue 5 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename tirpalo ml yra 5 mg metiltioninio chlorido.

Kiekvienoje 10 ml ampulėje yra 50 mg metiltioninio chlorido.
Kiekvienoje 2 ml ampulėje yra 10 mg metiltioninio chlorido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)
Skaidrus tamsiai mėlynas tirpalas, kurio pH vertė 3,0–4,5
Osmoliariškumas paprastai yra 10–15 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ūmus simptominis vaistų ir cheminių produktų sukeltos methemoglobinemijos gydymas.
Metiltioninio chloridas Proveblue yra skirtas suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams (0–17 metų amžiaus).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Metiltioninio chloridas Proveblue skiria sveikatos priežiūros specialistas.

<u>Dozavimas</u>
Suaugusiesiems

Įprastinė dozė yra nuo 1 iki 2 mg/kg kūno svorio, t. y. 0,2–0,4 ml/kg kūno svorio, suleidžiant per 5 minutes.

Pakartotinė dozė (1–2 mg/kg kūno svorio, t. y. 0,2–0,4 ml/kg kūno svorio) gali būti skiriama praėjus vienai valandai po pirmos dozės tais atvejais, kai išlieka ar vėl pasireiškia simptomai arba jei methemoglobino lygis išlieka gerokai didesnis, lyginant su normaliu klinikinio lygio diapazonu. Gydymas paprastai netrunka ilgiau nei vieną dieną.

Didžiausia rekomenduojama kumuliacinė dozė, skirta visam gydymo kursui, yra 7 mg/kg ir neturėtų būti viršyta, nes suvartota didesnė už didžiausą rekomenduojamą metiltioninio chlorido dozė jautriems pacientams gali sukelti methemoglobinemiją.

Anilino ar dapsono sukeltos methemoglobinemijos atveju didžiausia rekomenduojama kumuliacinė dozė, skirta visam gydymo kursui, yra 4 mg/kg (žr. 4.4 skyrių).

Per mažai duomenų nepertraukiamos infuzijos dozės rekomendacijai pagrįsti.

<u>Ypatingos populiacijos</u>
Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Vyresniems nei trijų mėnesių kūdikiams, vaikams ir paaugliams bei suaugusiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2), rekomenduojama 1–2 mg/kg kūno svorio dozė. Jei skiriama 1 mg/kg dozė, praėjus valandai po pirmosios dozės, galima skirti kartotinę 1 mg/kg dozę, jei simptomai išlieka arba pasikartoja arba jei methemoglobino koncentracija išlieka žymiai didesnė už normalią klinikinę ribą. Didžiausia rekomenduojama gydymo kurso kumuliacinė dozė yra 2 mg/kg (žr. 5.2 skyrių).

Vyresniems nei trijų mėnesių kūdikiams, vaikams ir paaugliams bei suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2), rekomenduojama vienkartinė 1 mg/kg kūno svorio dozė. Didžiausia rekomenduojama gydymo kurso kumuliacinė dozė yra 1 mg/kg.

Trijų mėnesių ar jaunesniems kūdikiams bei naujagimiams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m^2), metiltioninio chloridą reikia skirti atsargiai, nes nėra duomenų,o metiltioninio chloridas daugiausia pašalinamas per inkstus. Galima skirti mažesnes didžiausias kumuliacines dozes (<0,5 mg/kg kūno svorio).

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m^2), dozės koreguoti nerekomenduojama.

Metiltioninio chlorido saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems terminalinės stadijos inkstų liga, kuriems yra arba nėra atliekama dializė, dar nenustatytas. Duomenų nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Remiantis turimais tyrimų duomenimis, rekomendacijų dėl dozės koregavimo pateikti negalima.
Žr. 5.2 skyrių.

Vaikų populiacija

Vyresniems nei 3 mėnesių kūdikiams, vaikams ir paaugliams:
Toks pat dozavimas kaip ir suaugusiesiems.

3 mėnesių arba jaunesniems kūdikiams ir naujagimiams:
Rekomenduojama dozė yra 0,3–0,5 mg/kg kūno svorio, t. y. 0,06–0,1 ml/kg kūno svorio, suleidžiant per 5 minutes.
Pakartotinė dozė (0,3–0,5 mg/kg kūno svorio, t. y. 0,06–0,1 ml/kg kūno svorio) gali būti skiriama praėjus vienai valandai po pirmos dozės tais atvejais, kai išlieka ar vėl pasireiškia simptomai arba jei methemoglobino lygis išlieka gerokai didesnis, lyginant su normaliu klinikinio lygio diapazonu (žr. 4.4 skyriuje pateiktą svarbią saugumo informaciją).

Gydymas paprastai netrunka ilgiau nei vieną dieną.

<u>Vartojimo metodas</u>

Vaistas švirkščiamas į veną.
Metiltioninio chloridas Proveblue yra hipotoniškas ir gali būti skiedžiamas 50 mg/ml (5%) koncentracijos 50 ml gliukozės injekciniu tirpalu tam, kad būtų išvengta vietinio skausmo, ypač skiriant jį vaikams.
Jis turi būti švirkščiamas labai lėtai per 5 minutes.
Preparato negalima švirkšti po oda arba vartoti intratekaliai.

Nurodymai, kaip naudoti bei praskiesti vaistinį preparatą, prieš jį skiriant, pateikti 6.6 skyriuje

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kurioms kitoms tiazino dažomosioms medžiagoms
- Pacientai, kuriems trūksta gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PD) (dėl hemolizinės anemijos rizikos)
- Pacientai, kuriems yra nitrito sukelta methemoglobinemija gydant apsinuodijimą cianidu
- Pacientai, kuriems yra methemoglobinemija dėl apsinuodijimo chloratu
- NADPH (nikotinamido adenino dinukleotido fosfatas) reduktazės trūkumas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Metiltioninio chloridas Proveblue turi būti švirkščiamas labai lėtai, per 5 minutes, siekiant išvengti didelės vietinės junginio koncentracijos, dėl kurios pasigamintų papildomas kiekis methemoglobino.

Dėl vaisto šlapimas, išmatos nusidažo melsvai žalia spalva, be to, oda įgauna melsvą atspalvį ir tai gali trukdyti diagnozuoti cianozę.

Pacientams, kuriems yra anilino sukelta methemoglobinemija, gali prireikti pakartotinių metiltioninio chlorido dozių. Gydymo metiltioninio chloridu metu reikia imtis atsargumo priemonių, nes dėl jo gali paūmėti Hainco (Heinz) kūnelių formavimasis ir hemolizinė anemija. Todėl turi būti apsvarstyta galimybė skirti mažesnes dozes, be to, bendra kumuliacinė dozė turi neviršyti 4 mg/kg.

Gydant Metiltioninio chloridas Proveblue gali paūmėti dapsono sukelta hemolizinė anemija, nes susidaro dapsono reaktyvus metabolitas hidroksilaminas, kuris oksiduoja hemoglobiną. Rekomenduojama, kad gydant pacientus, kuriems yra dapsono sukelta methemoglobinemija, gydymo kurso kumuliacinė dozė neviršytų 4 mg/kg.

Įtariant methemoglobinemiją patartina, esant galimybei, patikrinti kraujo įsotinimą deguonimi kooksimetrijos būdu, nes iš pulsoksimetrijos būdu gautų duomenų gali susidaryti apgaulingas vaizdas apie kraujo įsotinimą deguonimi metiltioninio chlorido vartojimo metu.

Skirdami Metiltioninio chloridas Proveblue anesteziologai turėtų atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems skiriamas dapsonas, nepasireiškė methemoglobinemija ir neišryškėjo BIS (bispektralinio indekso) pokyčiai.

Gydymo Metiltioninio chloridas Proveblue metu ir po jo turi būti stebima pacientų elektrokardiograma (EKG) ir kraujo spaudimas, nes kaip nepageidaujamos reakcijos poveikis gali pasireikšti hipotenzija ir širdies aritmija (žr. 4.8 skyrių).

Jei metiltioninio chloridas neveiksmingas, tikėtina, jog yra citochromo b5 reduktazės trūkumas, gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės trūkumas arba sulfhemoglobinemija. Turi būti apsvarstytos alternatyvaus gydymo galimybės.

Vartojant kartu su kitais serotonerginiais vaistais, metiltionino chloridas gali sukelti rimtą ar gyvybei pavojingą serotonino sindromą. Vartojant metiltionino chloridą reikia vengti selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI) , monoaminooksidazės inhibitorių vartojimo ir opioidų (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, gydomi metiltionino chloridu kartu su serotonerginiais vaistais, turi būti stebimi dėl serotonino sindromo atsiradimo. Jei pasireiškia serotonino sindromo simptomai, metiltionino chlorido vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti palaikomąjį gydymą.

Pacientai, kuriems yra hiperglikemija arba cukrinis diabetas

Jei metiltioninio chloridui skiesti naudojamas 50 mg/ml (5%) koncentracijos gliukozės injekcinis tirpalas, praskiestas vaistas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems yra hiperglikemija arba cukrinis diabetas, nes dėl gliukozės tirpalo šios būklės gali pasunkėti.

Vaikų populiacija

Reikia būti ypač atsargiems, kai vaistas skiriamas naujagimiams ir jaunesniems nei 3 mėnesių amžiaus kūdikiams, nes dėl mažesnės NADPH-methemoglobino reduktazės, kuri būtina tam, kad vyktų methemoglobino redukcija į hemoglobiną, koncentracijos šie kūdikiai mažiau atsparūs methemoglobinemijai, atsirandančiai dėl didelių metiltioninio chlorido dozių.

Jauturmas šviesai

Veikiant stipriems šviesos šaltiniams, tokiems kaip fototerapija, operacinėse naudojamiems šviesos šaltiniams arba lokaliai šviesą spinduliuojantiems įrenginiams, tokiems kaip pulsoksimetrai, metiltionino chloridas gali sukelti odos jautrumo šviesai reakcijas.

Patarkite pacientams imtis apsaugos priemonių nuo šviesos poveikio, nes pavartojus metiltionino chlorido gali atsirasti jauturmas šviesai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metiltioninio chloridą reikia vengti skirti pacientams, gydomiems serotoninerginį nervinio signalo perdavimą gerinančiais vaistiniais preparatais kadangi gali atsirasti sunkios CNS reakcijos, įskaitant galimai gyvybei pavojingą serotonino sindromą. Jie apima SSRI (selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius), bupropioną, buspironą, klomipraminą, mirtazapiną ir venlafaksiną. Opioidai, pavyzdžiui, tramadolis, fentanilis, petidinas ir dekstrometorfanas, vartojami kartu su metiltioninio chloridu, taip pat gali padidinti serotonino sindromo išsivystymo riziką. Jei serotoninerginiais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams į veną vis dėlto turi būti švirkščiamas metiltioninio chloridas, turi būti pasirinkta mažiausia dozė, o pacientas iki 4 valandų po vaistinio preparato skyrimo atidžiai stebimas dėl galimo poveikio centrinės nervų sistemos (CNS) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Metiltioninio chloridas yra stiprus grįžtamasis monoamino oksidazės inhibitorius (žr. 4.4 skyrių).

Metiltioninio chloridas yra CYP1A2 induktorius *in vitro*. Ši sąveika nėra laikoma kliniškai reikšminga, nes gydymas metiltioninio chloridu paprastai neviršija vienos dienos.

Atliekant vaistinių preparatų sąveikos tyrimą vienkartinė 2 mg/kg metiltioninio chlorido Proveblue intraveninė dozė neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio midazolamo (CYP3A4), kofeino (CYP1A2), omeprazolo (CYP2C19), varfarino (CYP2C9) ir dekstrometorfano (CYP2D6) farmakokinetikai.

Metiltioninio chloridas yra stiprus vaistinių preparatų transporterių OCT2, MATE1 ir MATE2-K inhibitorius. Klinikinė šių transporterių inhibicijos reikšmė nežinoma. Metiltioninio chlorido Proveblue vartojimas gali laikinai sustiprinti vaistinių preparatų, kurie daugiausia šalinami per inkstus OCT2/MATE transporto būdu, ekspoziciją, įskaitant cimetidiną, metforminą ir aciklovirą.

Metiltioninio chloridas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas. Manoma, kad klinikinė reikšmė turėtų būti minimali dėl laikino ir vienkartinio vartojimo, kuris įprastai vyksta skubios pagalbos atvejais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nėra pakankamai duomenų apie metiltioninio chlorido vartojimą nėštumo metu. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui yra nežinomas. Metiltioninio chloridas Proveblue turi būti nevartojamas nėštumo metu, nebent yra neabejotinai būtina, pvz., gyvybei pavojingos methemoglobinemijos atveju.

Žindymas

Nėra žinoma, ar metiltioninio chloridas patenka į žindyvės pieną. Bandymų su gyvūnais metu metiltioninio chlorido patekimas į pieną netirtas. Negalima atmesti jo rizikos žindomam kūdikiui. Remiantis kinetikos duomenimis, žindymą reikia nutraukti bent 8 paroms po gydymo metiltioninio chloridu Proveblue.

Vaisingumas

In vitro, metiltioninio chloridas (priklausomai nuo dozės) mažino žmogaus spermatozoidų judrumą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Metiltioninio chloridas daro vidutinę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Iš tiesų gebėjimas vairuoti gali būti paveiktas sumišimo būsenos, galvos svaigimo ir galimų regos sutrikimų. Vis dėlto rizika yra nedidelė, nes vaistas skirtas ūmiam vartojimui tik kritiškais atvejais ligoninės sąlygomis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu, yra galvos svaigimas, parestezija, disgeuzija, pykinimas, odos spalvos pakitimas, chromaturija, prakaitavimas, skausmas injekcijos vietoje ir galūnių skausmas.

Metiltioninio chlorido injekcijos į veną kartais sukelia hipotenziją ir širdies aritmiją; šie sutrikimai retais atvejais gali baigtis mirtimi.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, išvardytos toliau pateiktoje lentelėje, gali kilti suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams (0–17 metų amžiaus) suleidus preparato į veną. Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotasag pagal turimus duomenis). Kur nurodytas dažnis, remiamasi labai mažu imties dydžiu.

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujamos reakcijos**	**Dažnis**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Methemoglobinemija	Dažnis nežinomas
	Hiperbilirubinemija[1]	Dažnis nežinomas
	Hemolizinė anemija	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksinės reakcijos	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai	Sumišimo būsena	Dažnis nežinomas
	Susijaudinimas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas	Labai dažnas

	Galvos skausmas	Dažnas
	Nerimas	Dažnas
	Tremoras	Dažnis nežinomas
	Karščiavimas	Dažnis nežinomas
	Afazija	Dažnis nežinomas
	Parestezija	Labai dažnas
	Disgeuzija	Labai dažnas
	Serotonino sindromas vartojant kartu su serotonerginiais vaistais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai	Midriazė	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai	Širdies aritmija	Dažnis nežinomas
	Tachikardija	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Dažnis nežinomas
	Hipotonija	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys	Dažnis nežinomas
	Tachipnėja	Dažnis nežinomas
	Hipoksija	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
	Išmatų spalvos pakitimas (mėlynai žalia)	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos spalvos pakitimas (melsva)	Labai dažnas
	Prakaitavimas	Labai dažnas
	Dilgėlinė	Dažnis nežinomas
	Fototoksiškumas / Jautrumas šviesai	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Spalvos pakitimas (mėlynai žalia)	Labai dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Krūtinės skausmas	Dažnas
	Vietos audinių nekrozė injekcijos vietoje	Dažnis nežinomas
	Skausmas injekcijos vietoje	Dažnas
Tyrimai	Sumažėjęs hemoglobino kiekis	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Galūnių skausmas	Labai dažnas

[1] Pranešta tik kūdikių atveju

<u>Vaikų populiacija</u>

Nepageidaujamos reakcijos yra tos pačios kaip ir suaugusiesiems (išskyrus hiperbilirubinemiją, apie kurią pranešta tik kūdikių atveju).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Asmenys, kuriems nėra methemoglobinemijos

Didelės metiltioninio chlorido Proveblue intraveninės dozės (≥ 7 mg/kg) asmenims, kuriems nėra methemoglobinemijos, sukelia pykinimą ir vėmimą, krūtinės ankštumo pojūtį, krūtinės skausmą, tachikardiją, baimės jausmą, smarkų prakaitavimą, drebulį, midriazę, mėlynai žalią šlapimo spalvą, mėlynas dėmes ant odos ir gleivinės, pilvo skausmą, galvos svaigimą, parestezią, galvos skausmą, sumišimą, padidėjusį kraujospūdį, lengvos formos methemoglobinemiją (iki 7 proc.) ir elektrokardiogramos pokyčius (T dantelio suplokštėjimą arba inversiją). Šie simptomai paprastai praeina per 2–12 valandų po injekcijos.

Asmenys, kuriems yra methemoglobinemija

Kumuliacinės metiltioninio chlorido dozės gali sukelti dusulį, be to, gali padažnėti kvėpavimas (matyt, tai susiję su sumažėjusiu prisotinimu deguonimi, kurį sukelia methemoglobinemija), taip pat gali pasireikšti krūtinės skausmas, drebulys, cianozė bei hemolizinė anemija.

Sunkaus perdozavimo (20–30 mg/kg) atveju taip pat buvo pastebėta hemolizinė anemija; ji pasireiškė kūdikiams bei suaugusiesiems, kuriems buvo methemoglobinemija, sukelta anilino arba chloratų. Pacientams, kuriems yra sunki hemolizė, gali būti taikoma hemodializė.

Vaikų populiacija

Hiperbilirubinemija pastebėta kūdikiams, kuriems buvo suvartota 20 mg/kg metiltioninio chlorido.

2 kūdikius, kuriems buvo suvartota 20 mg/kg metiltioninio chlorido, ištiko mirtis. Abiems kūdikims buvo kompleksas medicininių aplinkybių, todėl metiltioninio chloridas buvo tik dalinai susijęs su jų mirties priežastimi.

Pacientas turi būti pastoviai stebimas, turi būti sekamas methemoglobino lygis bei prireikus taikomos tinkamos palaikomosios priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: visi kiti terapiniai preparatai, antidotai, ATC kodas: V03AB17

In vivo dėl mažos metiltioninio chlorido koncentracijos pagreitėja methemoglobino redukcija į hemoglobiną.
Pastebėta, kad metiltioninio chloridas Proveblue nudažo audinius selektyviai. Dėl jo naudojimo prieskydinės liaukos chirurgijoje (ne pagal indikaciją) pasireiškė nepageidaujamas poveikis CNS, kai jis buvo vartojamas kartu su serotoninerginiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Vaikų populiacija

Metiltioninio chlorido veiksmingumas, gydant vaikų methemoglobinemiją, buvo įrodytas dviejų retrospektyviųjų klinikinių tyrimų ir vieno atviro atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo duomenimis. Pranešimų apie veiksmingumo atvejus taip pat yra literatūroje.
Žiūrėkite 4.4 skyrių, kuriame pateikta svarbi saugumo informacija.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suleidus metiltioninio chlorido Proveblue į veną, audiniai jį greitai įsisavina. Pavartotas per burną jis taip pat gerai absorbuojamas. Suvartotos dozės didžioji dalis yra pašalinama su šlapimu, paprastai leukometiltioninio chlorido pavidalu.

Vidutinis (SD) galutinis metiltioninio chlorido pusinės eliminacijos laikas, suleidus į veną, yra 24,7 (7,2) val.

Metiltioninio chloridas Proveblue *in vitro* yra P-gp inhibitorius.

Metiltioninio chloridas Proveblue *in vitro* nėra BCRP ar OCT2 substratas ir *in vitro* nėra BCRP, OAT1 ar OAT3 inhibitorius.

Farmakokinetika inkstų funkcijos sutrikimų turinčiose populiacijose

Po vienkartinės 1 mg/kg metiltioninio chlorido dozės $AUC_{0\text{-}96h}$ padidėjo 52, 116 ir 192 proc. tiriamiesiems, kuriems yra lengvas (numatomas glomerulų filtracijos greitis (eGFR) 60–89 ml/min/1,73 m^2), vidutinio sunkumo (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2) ir sunkus (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2) inkstų funkcijos sutrikimas. Asmenų, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Cmax padidėjo atitinkamai 42, 34 ir 15 proc. Pacientų, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pusinės eliminacijos laikas nepakito. Asmenims, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nustatytas ilgesnis vidutinis pusinės eliminacijos laikas – 33 val.

Azure B $AUC_{0\text{-}96h}$ po vienkartinės 1 mg/kg dozės padidėjo 29, 94 ir 339 proc. tiriamiesiems, kuriems yra lengvas (numatomas glomerulų filtracijos greitis (eGFR) 60–89 ml/min/1,73 m^2), vidutinio sunkumo (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2) ir sunkus (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2) inkstų funkcijos sutrikimas. Asmenų, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Cmax padidėjo atitinkamai 23, 13 ir 65 proc.

Farmakokinetika kepenų funkcijos sutrikimų turinčiose populiacijose

Po vienkartinės 1 mg/kg metiltioninio chlorido dozės $AUC_{0\text{-}96h.}$ padidėjo iki +81 %, +35 % ir +35 % tiriamiesiems su nedidelio sunkumo (Child-Pugh balas – 5–6) , vidutinio sunkumo (Child-Pugh balas – 7–9) ir sunkiu (Child-Pugh balas – 10–15) kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Cmax atitinkamai padidėjo +24 % ir +22 % tiriamiesiems su nedidelio sunkumo ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu ir sumažėjo –13 % pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pusinės eliminacijos laikas buvo panašus tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų su lengvu, vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

Azure B $AUC_{0\text{-}96h.}$ padidėjo iki +71 % tiriamiesiems su lengvu (Child-Pugh balas – 5–6) kepenų funkcijos sutrikimu ir sumažėjo –21 % ir –41 % tiriamiesiems su vidutinio sunkumo (Child-Pugh balas – 7–9) ir sunkiu (Child-Pugh balas – 10–15) kepenų funkcijos sutrikimu, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Lyginant su sveikais tiriamaisiais, Cmax nepasikeitė asmenims su lengvu kepenų funkcijos sutrikimu, o asmenims su vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu šis rodiklis atitinkamai sumažėjo –28 % ir –48 %.

Įrodymų visuma nepatvirtina aiškaus ir nuoseklaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikio metiltioninio chlorido ir Azure B farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pakartotinių dozių toksiškumas

Vieno mėnesio trukmės pakartotinių dozių toksinio poveikio šunims tyrime nebuvo nustatyta jokio makroskopinio toksinio poveikio.
Nepageidaujamos reakcijos, kurios pastebėtos esant ekspozicijai, panašiai į klinikinę ekspoziciją, ir kurios gali būti reikšmingos klinikiniam vartojimui, buvo vidutinio sunkumo regeneracinė anemija, susijusi su padidėjusiu vidutiniu trombocitų skaičiumi ir fibrinogeno kiekiu, taip pat nedidelis vidutinio bendro bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas ir vidutinio bilirubino kiekio atsiradimo šlapime atvejų padažnėjimas.

Genotoksiškumas

Buvo nustatytas metiltioninio chlorido mutageninis poveikis, atliekant genų mutacijos tyrimus su bakterijomis ir pelių limfomos ląstelėmis, tačiau šis poveikis nenustatytas *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrime, kai metiltioninio chlorido buvo švirkščiama į veną po 62 mg/kg.

Kancerogeniškumas

Tam tikrų metiltioninio chlorido kancerogeninio poveikio įrodymų gauta tiriant pelių ir žiurkių patinus. Nevienareikšmių kancerogeniškumo įrodymų gauta ir pelių patelių tyrime. Jokių kancerogeninio poveikio požymių žiurkių patelėms nepastebėta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

In vitro, metiltioninio chloridas (priklausomai nuo dozės) mažino žmogaus spermatozoidų judrumą. Jis taip pat slopino kultivuojamų dviejų ląstelių pelės embriono augimą ir progesterono gamybą žmogaus liuteocitų kultūroje.
Žiurkėms ir triušiams teratogeninis poveikis pasireiškė toksiškumu vaisiui ir patelei. Žiurkių atveju buvo pastebėtas vaisiaus rezorbcijos atvejų padažnėjimas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.
Negali būti maišomas ypač su 9 mg/ml koncentracijos (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu, nes įrodyta, kad natrio chloridas sumažina metiltioninio chlorido tirpumą.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai
Po atidarymo ar praskiedimo:Mikrobiologiniu požiūriu šis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant, nebent ampulė atidaroma/praskiedžiama tokiu būdu, kad užkertamas kelias mikrobinės taršos pavojui. Jei preparatas nesuvartojamas iš karto, už jo laikymo trukmę ir sąlygas yra atsakingas vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima šaldyti ar užšaldyti.
Ampulę laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo ampulės.
Kiekvienoje dėžutėje yra lizdinė plokštelė su 5 ampulėmis, kurių kiekvienoje – 10 ml tirpalo.
Kiekvienoje dėžutėje yra lizdinė plokštelė su 5 arba 20 ampulių, kurių kiekvienoje – 2 ml tirpalo.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tirpalas skirtas vienkartiniam vartojimui.

Metiltioninio chloridas Proveblue gali būti skiedžiamas 50 mg/ml (5%) koncentracijos 50 ml gliukozės injekciniu tirpalu tam, kad būtų išvengta vietinio skausmo, ypač skiriant jį vaikams.
Prieš vartojant rekomenduojama patikrinti, ar injekciniame tirpale nėra dalelių. Metiltioninio chlorido Proveblue negalima vartoti, jeigu tirpalas pakeitė spalvą, yra neskaidrus, drumstas arba jame yra nuosėdų ar dalelių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PROVEPHARM SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. gegužės mėn. 6d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. vasaris mėn. 8d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metiltioninio chloridas Proveblue 5 mg/ml injekcinis tirpalas
metiltioninio chloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml tirpalo yra 5 mg metiltioninio chlorido
Kiekvienoje 10 ml ampulėje yra 50 mg metiltioninio chlorido
Kiekvienoje 2 ml ampulėje yra 10 mg metiltioninio chlorido

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
5 ampulės po 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampulės po 2 ml
20 ampulių po 2 ml
10 mg/2 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti tik į veną
Lėtai švirkščiamas į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Atidarius ampulę arba praskiedus preparatą suvartoti nedelsiant.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima šaldyti ar užšaldyti.
Ampulę laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tik vienkartiniam vartojimui.
Atidarytoje ampulėje likusį nepanaudotą tirpalą privaloma sunaikinti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

AMPULĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Metiltioninio chlorido Proveblue 5 mg/ml injekcinis tirpalas
metiltioninio chloridas
Leisti tik į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Metiltioninio chloridas Proveblue 5 mg/ml injekcinis tirpalas
metiltioninio chloridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Metiltioninio chloridas Proveblue ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Metiltioninio chloridas Proveblue
3. Kaip vartoti Metiltioninio chloridas Proveblue
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Metiltioninio chloridas Proveblue
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Metiltioninio chloridas Proveblue ir kam jis vartojamas

Metiltioninio chloridas (taip pat vadinamas metileno mėliu) priklauso vaistų, vadinamų antidotais, grupei.

Metiltioninio chloridas Proveblue bus skiriamas jums arba jūsų vaikui (0–17 metų amžiaus) gydyti kraujo sutrikimams, atsiradusiems dėl tam tikrų vaistų ar cheminių medžiagų, kurie gali sukelti ligą, vadinamą methemoglobinemija, poveikio.

Susirgus methemoglobinemija, padidėja methemoglobino (pakitusios formos hemoglobino, kuris negali veiksmingai pernešti deguonies) koncentracija kraujyje. Šis vaistas padės hemoglobinui vėl virsti normaliu ir atsistatyti deguonies pernešimui kraujyje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Metiltioninio chloridas Proveblue

Metiltioninio chloridas Proveblue vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija metiltioninio chloridui arba kitoms tiazino dažomosioms medžiagoms;
- jeigu organizmas gamina nepakankamai fermento G6PD (gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės);
- jeigu organizmas gamina nepakankamai fermento NADPH (nikotinamido adenino dinukleotido fosfatas) reduktazės;
- jeigu kraujo sutrikimą sukėlė nitritas gydant apsinuodijimą cianidu;
- jeigu kraujo sutrikimą sukėlė apsinuodijimas chloratu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba, arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Metiltioninio chloridas Proveblue
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia inkstų liga, Jums reikia mažesnės vienkartinės dozės (ne didesnės nei 1–2 mg/kg);
- jeigu kraujo sutrikimą sukėlė cheminė medžiaga, vadinama anilinu, kurios yra dažuose; tokiu atveju gali prireikti skirti mažesnes dozes ir bendra kumuliacinė dozė turi neviršyti 4 mg/kg (žr. šio pakuotės lapelio 3 skyrių);

- jeigu kraujo sutrikimą sukėlė vaistas dapsonas (naudojamas raupsams ir kitoms odos ligoms gydyti); tokiu atveju gali prireikti skirti mažesnes dozes ir bendra kumuliacinė dozė turi neviršyti 4 mg/kg (žr. šio pakuotės lapelio 3 skyrių);
- jeigu jus kamuoja hiperglikemija arba cukrinis diabetas, nes dėl vaistinio preparato skiedimui naudojamo gliukozės tirpalo šios būklės gali paūmėti;
- gydant Metiltioninio chloridas Proveblue jūsų šlapimas ir išmatos gali tapti mėlynai žalios spalvos; oda irgi gali tapti melsva. Tokie spalvos pokyčiai yra tikėtini ir išnyks užbaigus gydymą.

Jeigu Jums tinka kuris nors iš minėtų atvejų, pasitarkite su savo gydytoju.

Jautrumas šviesai
Veikiant stipriems šviesos šaltiniams, tokiems kaip šviesos terapija, operacinių šviesos ir pulsoksimetrai, metiltionino chloridas gali sukelti odos jautrumo šviesai reakciją (panašią į nudegimą saulėje).
Reikalingos apsaugos priemonės nuo šviesos poveikio.

Stebėsenos mėginiai
Gydymo Metiltioninio chloridas Proveblue metu ir po jo jums bus atliekami stebėsenos mėginiai.

Vaikams
Skiriant Metiltioninio chloridas Proveblue reikia imtis specialių atsargumo priemonių:
- naujagimiams ir jaunesniems nei 3 mėnesių amžiaus kūdikiams rekomenduojamos mažesnės dozės (žr. šio pakuotės lapelio 3 skyrių).

Kiti vaistai ir Metiltioninio chloridas Proveblue
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jums neturėtų būti skiriamas Metiltioninio chloridas, jeigu tuo pačiu metu vartojate tam tikrus vaistus depresijai arba nerimui gydyti, kurie turi poveikį smegenų cheminei medžiagai serotoninui.
Metiltionino chlorido vartojimas kartu su šiais vaistas gali sukelti serotonino sindromą, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Tokie vaistai yra:
- selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI), pvz., citalopramas, escitalopramas, fluoksetinas, fluvoksaminas, paroksetinas, sertralinas ir zimelidinas;
- bupropionas;
- buspironas;
- klomipraminas;
- mirtazapinas;
- venlafaksinas
- monoaminooksidazės inhibitoriai.

Opioidai, pavyzdžiui, tramadolis, fentanilis, petidinas ir dekstrometorfanas, vartojami kartu su metiltioninio chloridu, taip pat gali padidinti serotonino sindromo išsivystymo riziką

Vis dėlto tuo atveju, jei Metiltioninio chloridas švirkštimo į veną išvengti negalima, jums turi būti skirta mažiausia galima dozė ir po jos suvartojimo iki 4 valandų turite būti atidžiai stebimi .

Jeigu jums kyla abejonių dėl to, ar vaistas turėtų būti jums skiriamas, pasitarkite su savo gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vartoti metiltioninio chloridą Proveblue nėštumo metu nerekomenduojama, nebent tik neabejotinai būtinu atveju, pvz., jei iškyla pavojus gyvybei.

Pakankamai duomenų apie tai, ar metiltioninio chloridas patenka į žindyvės pieną, nėra, todėl vartojant šį vaistą žindymą reikia nutraukti ir pradėti žindyti vėl praėjus 8 paroms po gydymo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Vairuoti arba valdyti bet kokius įrenginius ar mechanizmus negalima, nes metiltioninio chloridas daro vidutinio stiprumo įtaką gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Metiltioninio chloridas Proveblue

Jūsų gydytojas šį vaistą lėtai, per 5 minutes, suleis į veną.

Suaugusieji, kūdikiai virš 3 mėnesių ir vyresnio amžiaus pacientai
Įprastinė dozė yra nuo 1 iki 2 mg vienam kilogramui kūno svorio, t. y. 0,2–0,4 ml vienam kilogramui, sušvirkščiama per 5 minutes. Prireikus po vienos valandos gali būti sušvirkščiama antra dozė.

Didžiausia rekomenduojama kumuliacinė dozė gydymo kursui yra 7 mg/kg.
Jeigu kraujo sutrikimą sukėlė anilinas arba dapsonas, bendra kumuliacinė dozė turi neviršyti 4 mg/kg (žr. 2 skyrių).

Paprastai gydymas neturėtų trukti ilgiau nei vieną dieną.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi
Vyresniems nei trijų mėnesių kūdikiams, vaikams ir paaugliams bei suaugusiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2), rekomenduojama 1–2 mg/kg kūno svorio dozė. Jei skiriama 1 mg/kg dozė, praėjus valandai po pirmosios dozės, galima skirti kartotinę 1 mg/kg dozę, jei simptomai išlieka arba pasikartoja arba jei methemoglobino koncentracija išlieka žymiai didesnė už normalią klinikinę ribą. Didžiausia rekomenduojama gydymo kurso kumuliacinė dozė yra 2 mg/kg.

Vyresniems nei trijų mėnesių kūdikiams, vaikams ir paaugliams bei suaugusiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m^2), rekomenduojama vienkartinė 1 mg/kg kūno svorio dozė. Didžiausia rekomenduojama gydymo kurso kumuliacinė dozė yra 1 mg/kg.

Trijų mėnesių ar jaunesniems kūdikiams bei naujagimiams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m^2), metiltioninio chloridą reikia skirti atsargiai, nes nėra duomenų, o metiltioninio chloridas daugiausia pašalinamas per inkstus. Galima skirti mažesnes didžiausias kumuliacines dozes (<0,5 mg/kg kūno svorio).

Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m^2), dozės koreguoti nerekomenduojama.

3 mėnesių amžiaus ar jaunesni kūdikiai
Rekomenduojama dozė 0,3–0,5 mg vienam kilogramui kūno svorio, t. y. 0,06–0,1 ml/kg sušvirkščiama per 5 minutes.
Simptomams neišnykstant arba kartojantis, po vienos valandos gali būti skirta dar viena dozė (0,3–0,5 mg vienam kilogramui kūno svorio, t. y. 0,06–0,1 ml/kg). Paprastai gydymas neturėtų trukti ilgiau nei vieną dieną.

Šis vaistas gali būti skiedžiamas 50 mg/ml (5%) koncentracijos 50 ml gliukozės injekciniu tirpalu tam, kad būtų išvengta vietinio skausmo, ypač vaikams.

Pavartojus per didelę Metiltioninio chloridas Proveblue dozę
Kadangi šis vaistas bus skiriamas jums būnant ligoninėje, mažai tikėtina, kad gausite jo per daug arba per mažai, tačiau reikia pasakyti gydytojui, jei pastebima viena iš šių nepageidaujamų reakcijų:
- pykinimas,

- pilvo skausmas,
- krūtinės skausmas,
- galvos svaigimas,
- galvos skausmas,
- prakaitavimas,
- sumišimas,
- padidėjęs methemoglobino (pakitusios formos hemoglobino kraujyje) kiekis,
- aukštas kraujo spaudimas,
- dusulys,
- neįprastai greitas širdies plakimas,
- drebulys,
- odos spalvos pakitimas; jūsų oda gali tapti melsva,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis; dėl to atsiranda odos blyškumas, dusulys ir silpnumas,
- gelta (pagelsta oda ir akys); pranešimų apie tai gauta tik kūdikių atveju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tokie patys šalutiniai poveikiai pasireiškia ir suaugusiesiems, ir vaikams, išskyrus geltą, apie kurią pranešimų gauta tik kūdikių atveju.

- **Labai dažni šalutiniai reiškiniai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- galūnių skausmas,
- galvos svaigimas,
- prakaitavimas,
- odos spalvos pokyčiai; jūsų oda gali tapti melsva,
- mėlynas arba žalias šlapimas,
- nutirpimas ir dilgčiojimas,
- nenormalus skonis burnoje,
- pykinimas,

- **Dažni šalutiniai reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
- pilvo skausmas,
- krūtinės skausmas,
- galvos skausmas,
- nerimas,
- skausmas injekcijos vietoje,
- vėmimas,

- **Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
- serotonino sindromas, kai metiltionino chloridas Proveblue yra vartojamas kartu su tam tikrais vaistais, skirtais gydyti depresiją ar nerimą, žr. 2 skyrių
- atliekant kraujo tyrimus gali būti nustatytas per mažas hemoglobino (raudonųjų kraujo ląstelių, kurios perneša deguonį kraujyje, baltymo) kiekis,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis; dėl to atsiranda odos blyškumas, dusulys ir silpnumas,
- vietinio pobūdžio audinių pažeidimas injekcijos vietoje,
- gelta (pagelsta oda ir akys); pranešimų apie tai gauta tik kūdikių atveju,
- kalbos sutrikimai,
- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis,
- susijaudinimas,

- deguonies trūkumas,
- nereguliarus širdies plakimas, įskaitant neįprastai lėtą arba greitą širdies plakimą,
- sunkios alerginės reakcijos (vadinamoji anafilaksinė reakcija, dėl kurios gali ištinti gerklė arba veidas, pasunkėti kvėpavimas arba atsirasti smarkus išbėrimas),
- padidėjęs methemoglobino (pakitusios formos hemoglobino kraujyje) kiekis,
- dusulys,
- sumišimas,
- drebulys,
- dilgėlinė,
- karščiavimas,
- padažnėjęs kvėpavimas,
- išsiplėtę vyzdžiai,
- pakitusi išmatų spalva; jos gali būti žalios arba mėlynos spalvos
- padidėjęs Jūsų odos jautrumas šviesai (fotosensibilizacija).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Metiltioninio chloridas Proveblue

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir ampulės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Gydytojas arba slaugytoja, prieš suleisdami jums injekciją, patikrins, ar nepasibaigęs ant etiketės nurodytas tinkamumo laikas.

Negalima šaldyti ar užšaldyti. Ampulę laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Atidarius ampulę arba praskiedus preparatą suvartoti nedelsiant.

Metiltioninio chloridas Proveblue negalima vartoti, jeigu tirpalas pakeitė spalvą, yra neskaidrus, drumstas arba jame yra nuosėdų ar dalelių.
Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Metiltioninio chloridas Proveblue sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra metiltioninio chloridas.

Kiekviename ml tirpalo yra 5 mg metiltioninio chlorido.
Kiekvienoje 10 ml ampulėje yra 50 mg metiltioninio chlorido.
Kiekvienoje 2 ml ampulėje yra 10 mg metiltioninio chlorido.

- Pagalbinė medžiaga yra injekcinis vanduo .

Metiltioninio chloridas Proveblue išvaizda ir kiekis pakuotėje
Metiltioninio chloridas Proveblue yra skaidrus tamsiai mėlynas injekcinis tirpalas, tiekiamas skaidraus stiklo ampulėse.
Kiekvienoje dėžutėje yra dėklas su 5 ampulėmis, kurių kiekvienoje – 10 ml tirpalo.
Kiekvienoje dėžutėje yra dėklas su 5 ampulėmis, kurių kiekvienoje – 2 ml tirpalo.

Kiekvienoje dėžutėje yra dėklas su 20 ampulių, kurių kiekvienoje – 2 ml tirpalo.

Registruotojas
Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Prancūzija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: http://www.ema.europa.eu/.

<----------

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Pasirengimas švirkštimui į veną

Atidarius ampulę preparatą suvartoti nedelsiant. Švirkšti lėtai, per 5 minutes.

Metiltioninio chloridas Proveblue veikia hipotoniškai ir gali būti skiedžiamas 50 mg/ml (5%) koncentracijos 50 ml gliukozės injekciniu tirpalu tam, kad būtų išvengta vietinio skausmo, ypač skiriant jį vaikams.
Negali būti skiedžiamas natrio chlorido 9 mg/ml (0.9%) injekciniu tirpalu, nes įrodyta, kad natrio chloridas sumažina metiltioninio chlorido tirpumą.

Papildomą informaciją apie metiltioninio chlorido Proveblue vartojimą galima rasti pakuotės lapelio 3 skyriuje.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.