I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs šķīduma ml satur 5 mg metiltionīnija hlorīda (*Methylthioninium chloride*).

Katra 10 ml ampula satur 50 mg metiltionīnija hlorīda.
Katra 2 ml ampula satur 10 mg metiltionīnija hlorīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)
Dzidrs, tumši zils šķīdums ar pH vērtību no 3,0 līdz 4,5
Osmolalitāte parasti ir no 10 līdz 15 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zāļu un ķīmisko vielu izraisītas methemoglobinēmijas akūtai simptomātiskai ārstēšanai.
Methylthioninium chloride Proveblue ir indicēts pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (vecumā no 0 līdz 17 gadiem).

4.2. Devas un lietošanas veids

Methylthioninium chloride Proveblue drīkst ievadīt veselības aprūpes speciālists.

Devas

Pieaugušie

Parastā deva ir no 1 līdz 2 mg uz kg ķermeņa masas, t.i., 0,2–0,4 ml uz kg ķermeņa masas, ievadot 5 minūšu laikā.

Atkārtotu devu (1 līdz 2 mg/kg ķermeņa masas, t.i., 0,2–0,4 ml/kg ķermeņa masas) var ievadīt vienu stundu pēc pirmās devas, ja simptomi saglabājas vai atkārtojas vai ja methemoglobīna līmenis saglabājas ievērojami augstāks par normālo klīnisko diapazonu.

Parasti ārstēšanas ilgums nepārsniedz vienu dienu.

Maksimālā ieteicamā ārstēšanas kursa kumulatīvā deva ir 7 mg/kg, un to nedrīkst pārsniegt, jo, ievadot *Methylthioninium chloride* virs maksimālās devas, predisponētiem pacientiem var izraisīt methemoglobinēmiju.

Anilīna vai dapsona izraisītas methemoglobinēmijas gadījumā maksimālā ieteicamā ārstēšanas kursa deva ir 4 mg/kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieejamie dati ir pārāk ierobežoti, lai ieteiktu devas ilgstošai infūzijai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Zīdaiņiem, kuri vecāki par 3 mēnešiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30–59 ml/min/1,73 m^2) ieteicamā deva ir 1–2 mg/uz 1 kg ķermeņa masas. Ja tiek ievadīta deva 1 mg/kg, atkārtotu devu 1 mg/kg var ievadīt vienu stundu pēc pirmās devas pastāvīgu vai atkārtotu simptomu gadījumā, vai arī, ja metamoglobīna līmenis saglabājas ievērojami augstāks par klīniski pieļaujamo. Maksimālā ieteicamā kumulatīvā deva ārstēšanas kursa laikā ir 2 mg/kg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Zīdaiņiem, kuri vecāki par 3 mēnešiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 15–29 ml/min/1,73 m^2) ieteicamā deva ir 1–2 mg/uz 1 kg ķermeņa masas. Maksimālā ieteicamā kumulatīvā deva ārstēšanas kursa laikā ir 1 mg/kg.

Zīdaiņiem, kuri ir 3 mēnešus veci vai jaunāki, un jaundzimušiem zīdaiņiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 15–59 ml/min/1,73 m^2) metiltionīnija hlorīds jālieto piesardzīgi, jo nav pieejami dati, un metiltionīnija hlorīds tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm. Var apsvērt mazāku maksimālo kumulatīvo devu (<0,5 mg/uz 1 kg ķermeņa masas) lietošanu.

Nav ieteicama devas korekcija pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 60–89 ml/min/1,73 m^2).

Metiltionīnija hlorīda lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru slimībām terminālā stadijā ar un bez dialīzes vēl nav noteikts. Dati nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz pieejamajiem pētījumu datiem, ieteikumus par devām nevar sniegt.
Skatīt 5.2. apakšpunktu.

Pediatriskā populācija

Zīdaiņi vecāki par 3 mēnešiem, bērni un pusaudži:
tādas pašas devas kā pieaugušajiem.

3 mēnešus veci vai jaunāki zīdaiņi un jaundzimušie:
ieteicamā deva ir 0,3–0,5 mg/kg ķermeņa masas, t.i., 0,06–0,1 ml/kg ķermeņa masas, ievadot 5 minūšu laikā.
Atkārtotu devu (no 0,3 līdz 0,5 mg/kg ķermeņa masas, t.i., 0,06–0,1 ml/kg ķermeņa masas) var ievadīt vienu stundu pēc pirmās devas, ja simptomi saglabājas vai atkārtojas vai ja methemoglobīna līmenis saglabājas ievērojami augstāks par normālo klīnisko diapazonu (svarīgu drošuma informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā).

Parasti ārstēšanas ilgums nepārsniedz vienu dienu.

Lietošanas veids

Intravenozai ievadīšanai.
Methylthioninium chloride Proveblue ir hipotonisks, un, lai novērstu lokālas sāpes, it īpaši pediatriskajai populācijai, to var atšķaidīt ar 50 ml glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām.
Tas jāinjicē ļoti lēni 5 minūšu laikā.
To nedrīkst ievadīt subkutānas vai intratekālas injekcijas veidā.

Norādījumus par rīkošanos ar zālēm un zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru citu tiazīna krāsvielu.
- Pacienti ar glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes (*G6PD*) deficītu, jo pastāv hemolītiskas anēmijas risks.
- Pacienti ar nitrītu izraisītu methemoglobinēmiju saindēšanās ar cianīdiem ārstēšanas laikā.
- Pacienti ar methemoglobinēmiju, ko izraisījusi saindēšanās ar hlorātu.
- NADPH (nikotīnamīda adenīna dinukleotīdfosfāta) reduktāzes deficīts.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji

Methylthioninium chloride Proveblue jāinjicē ļoti lēni 5 minūšu laikā, lai novērstu vielu maisījuma augstas lokālas koncentrācijas izraisītu papildu methemoglobīna veidošanos.
Tas piešķir urīnam un fēcēm zilganzaļu krāsu, kā arī zilu krāsu ādai, kas var traucēt cianozes diagnozes noteikšanai.

Pacientiem ar anilīna izraisītu methemoglobinēmiju var būt nepieciešamas atkārtotas metiltionīnija hlorīda devas. Ārstēšanas kursa ar metiltionīnija hlorīdu laikā jāievēro piesardzība, jo tas var pastiprināt Heinca ķermenīšu veidošanos un izraisīt hemolītiskās anēmijas saasinājumu. Tādēļ jāapsver mazāku devu lietošanu, un kopējā kumulatīvā deva nedrīkst pārsniegt 4 mg/kg.

Sakarā ar dapsona reaktīvā metabolīta hidroksilamīna, kas oksidē hemoglobīnu, veidošanos *Methylthioninium chloride Proveblue* var izraisīt dapsona izraisītas hemolītiskās anēmijas saasinājumu. Pacientiem ar dapsona izraisītu methemoglobinēmiju ieteicams nepārsniegt ārstēšanas kursa kumulatīvo devu 4 mg/kg.

Ja ir aizdomas par methemoglobinēmiju, ieteicams pārbaudīt skābekļa piesātinājumu ar CO-oksimetriju *(co-oximetry),* ja iespējams, jo pulsa oksimetrija metiltionīnija hlorīda ievadīšanas laikā var uzrādīt kļūdainu skābekļa piesātinājuma rādītāju.

Anesteziologiem jābūt piesardzīgiem attiecībā uz methemoglobinēmiju pacientiem, kuri saņem dapsona terapiju, un attiecībā uz BIS (bispektrāla indeksa) mijiedarbību ar *Methylthioninium chloride Proveblue* ievadīšanu.

Ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas ar *Methylthioninium chloride Proveblue* jākontrolē elektrokardiogramma (EKG) un asinsspiediens, jo hipotensija un sirds aritmijas ir iespējamās nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja nav atbildes reakcijas uz metiltionīnija hlorīda ievadīšanu, tas liecina par citohroma b5 reduktāzes deficītu, glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficītu vai sulfhemoglobinēmiju. Jāapsver alternatīvas ārstēšanas iespējas.

Metiltionīnija hlorīds, lietojot kombinācijā ar seretonīnerģiskiem medikamentiem, var izraisīt seretonīnerģisko sindromu ar nopietnām vai letālām sekām. Izvairieties no metiltionīnija hlorīda vienlaicīgas lietošanas ar selektīviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SSAI), serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitoriem (SNRI) monoamīnoksidāzes inhibitoriem un opioīdiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar metiltionīnija hlorīdu kombinācijā ar serotonīnerģiskiem medikamentiem, jāuzrauga, vai nerodas serotonīna sindroms. Ja parādās serotonīna sindroma simptomi, pārtrauciet metiltionīnija hlorīda lietošanu un uzsāciet atbilstošu ārstēšanu.

Pacienti ar hiperglikēmiju vai cukura diabētu

Ja metiltionīnija hlorīds atšķaidīts ar glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām, tas jālieto piesardzīgi pacientiem ar hiperglikēmiju vai cukura diabētu, jo glikozes šķīdums var izraisīt šo veselības stāvokļu saasināšanos.

Pediatriskā populācija

Ārkārtēja piesardzība jāievēro, ievadot to jaundzimušajiem un zīdaiņiem jaunākiem par 3 mēnešiem, jo viņiem ir zemāka *NADPH* methemoglobīna reduktāzes koncentrācija, kas nepieciešama methemoglobīna reducēšanai līdz hemoglobīnam, tādējādi padarot šos zīdaiņus uzņēmīgākus pret lielu metiltionīnija hlorīda devu izraisītu methemoglobinēmiju.

Fotosensitivitāte
Metiltionīnija hidrohlorīds var izraisīt ādas fotosensibilizāciju, ja tā tiek pakļauta spēcīgiem gaismas avotiem, piemēram, fototerapijai, operāciju zāles apgaismojumam vai lokāli apgaismojošām ierīcēm, piemēram, pulsa oksimetriem.
Pacientiem iesaka veikt aizsargpasākumus pret gaismas iedarbību, jo pēc metiltionīnija hlorīda ievadīšanas var rasties fotosensibilizācija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metiltionīnija hlorīdu nedrīkst lietot pacientiem, kuri saņem zāles, kas veicina serotonīnerģisku pārnešanu, nopietnu CNS darbības traucējumu dēļ, ieskaitot potenciāli letālu serotonīna sindromu. Tostarp selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SSAI), bupropionu, buspironu, klomipramīnu, mirtazapīnu un venlafaksīnu. Arī opioīdi, piemēram, tramadols, fentanils, petidīns un dekstrometorfāns var palielināt serotonīna sindroma rašānās risku, ja tos lieto vienlaicīgi ar metiltionīnija hlorīdu. Ja nevar izvairīties no intravenozas metiltionīnija hlorīda lietošanas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar serotonīnerģiskām zālēm, jāizvēlas mazākā iespējamā deva, un pacienti rūpīgi jānovēro līdz pat 4 stundām pēc ievadīšanas, lai konstatētu iedarbību uz centrālo nervu sistēmu (CNS) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Metiltionīnija hlorīds ir spēcīgs atgriezeniskais monoamīnoksidāzes inhibitors (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metiltionīnija hlorīds ir CYP1A2 *in vitro* aktivators. Šī mijiedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, jo ārstēšana ar metiltionīnija hlorīdu parasti nav ilgāka par vienu dienu.

Zāļu mijiedarbības pētījumā vienai i.v. *Methylthioninium chloride Proveblue* devai 2 mg/kg nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz midazolāma (CYP3A4), kofeīna (CYP1A2), omeprazola (CYP2C19), varfarīna (CYP2C9) un dekstrometorfāna (CYP2D6) farmakokinētiku.

Metiltionīnija hlorīds ir spēcīgs transportproteīnu OCT2, MATE1 un MATE2-K inhibitors. Šīs inhibēšanas klīniskās sekas nav zināmas. *Methylthioninium chloride Proveblue* var potenciāli radīt pārejošu to zāļu iedarbības pastiprināšanos, kas tiek izvadītas galvenokārt caur nierēm, ietverot OCT2/MATE ceļu, tostarp cimetidīna, metformīna un aciklovīra.

Metiltionīnija hlorīds ir P–glikoproteīna (P–gp) substrāts. Tiek uzskatīts, ka klīniskās sekas būs minimālas, jo zāļu lietošana ir īslaicīga, un parasti tā ir viena deva ārkārtas situācijā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejami pietiekami dati par metiltionīnija hlorīda lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav

zināms. *Methylthioninium chloride Proveblue* nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien nav absolūta nepieciešamība, piemēram, dzīvību apdraudoša methemoglobinēmija.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai metiltionīnija hlorīds izdalās mātes pienā. Metiltionīnija hlorīda izdalīšanās pienā dzīvniekiem nav pētīta. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Pamatojoties uz kinētiskajiem datiem, barošana ar krūti jāpārtrauc pat līdz 8 dienām pēc ārstēšanas ar *Methylthioninium chloride Proveblue*.

Fertilitāte

In vitro pētījumā ir pierādīts, ka metiltionīnija hlorīds samazināja vīrišķo dzimumšūnu spermatozoīdu kustīgumu atbilstoši devai.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Methylthioninium chloride mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Spēja vadīt transportlīdzekļus tiešām var būt traucēta sakarā ar apjukuma stāvokli, reiboni vai iespējamiem redzes traucējumiem.
Taču risks ir ierobežots, jo zāles paredzētas akūtai ievadīšanai tikai neatliekamos gadījumos slimnīcā.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīnisko pētījumu gaitā, ir reibonis, parestēziju, garšas sajūtas pārmaiņas, slikta dūša, ādas krāsas izmaiņas, fēču krāsas izmaiņas, svīšana, sāpes injekcijas vietā un sāpes ekstremitātēs.

Dažkārt intravenoza metiltionīnija hlorīda injekcija izraisīja hipotensiju un sirds aritmijas, un šādi traucējumi retos gadījumos var būt fatāli.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā.

Zemāk redzamajā tabulā uzskaitītās nevēlamās blakusparādības novērotas pieaugušajiem, bērniem un pusaudžiem (vecumā no 0 līdz 17 gadiem) pēc intravenozas ievadīšanas. Biežums ir nezināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Norādītais biežums ir iegūts, pamatojoties uz nelielu izlasi.

Orgānu sistēma klasifikācija	**Nevēlamas blakusparādības**	**Biežums**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Methemoglobinēmija	Nav zināms
	Hiperbilirubīnēmija[1]	Nav zināms
	Hemolītiskā anēmija	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas	Nav zināms
Psihiskie traucējumi	Apjukuma stāvoklis	Nav zināms
	Uzbudinājums	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Ļoti bieži
	Galvassāpes	Bieži
	Nemiers	Bieži
	Trīce	Nav zināms
	Drudzis	Nav zināms

	Afāzija	Nav zināms
	Parestēziju	Ļoti bieži
	Garšas sajūtas pārmaiņas	Ļoti bieži
	Serotonīna sindroms ar vienlaicīgu serotonīnerģisko zāļu lietošanu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)	Nav zināms
Acu bojājumi	Midriāze	Nav zināms
Sirds funkcijas traucējumi	Sirds aritmija	Nav zināms
	Tahikardija	Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Nav zināms
	Hipotensija	Nav zināms
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Nav zināms
	Tahipnoja	Nav zināms
	Hipoksija	Nav zināms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Vemšana	Bieži
	Sāpes vēderā	Bieži
	Fēču krāsas izmaiņas (zilganzaļas)	Nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ādas krāsas izmaiņas (zila)	Ļoti bieži
	Svīšana	Ļoti bieži
	Nātrene	Nav zināms
	Fototoksicitāte/ fotosensibilizācija	Nav zināms
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hromatūrija (zilganzaļa)	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes krūtīs	Bieži
	Lokāla audu nekroze injekcijas vietā	Nav zināmi
	Sāpes injekcijas vietā	Bieži
Izmeklējumi	Pazeminātс hemoglobīns	Nav zināms
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes ekstremitātēs	Ļoti bieži

[1] Ziņots tikai zīdaiņiem

Pediatriskā populācija

Nevēlamās blakusparādības ir tādas pašas kā pieaugušajiem (izņemot hiperbilirubīnēmiju, par kuru ziņots tikai zīdaiņiem).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacienti bez methemoglobinēmijas

Lielu intravenozu *Methylthioninium chloride Proveblue* devu (≥ 7 mg/kg) ievadīšana pacientiem bez methemoglobinēmijas izraisa sliktu dūšu un vemšanu, spiediena sajūtu krūtīs, sāpes krūtīs, tahikardiju, satraukumu, izteiktu svīšanu, trīci, midriāzi, urīna iekrāsošanos zilganzaļā krāsā, ādas un gļotādu iekrāsošanos zilā krāsā, sāpes vēderā, reiboni, parestēziju, galvassāpes, apjukumu, hipertensiju, vieglu methemoglobinēmiju (pat līdz 7%) un izmaiņas elektrokardiogrammā (T zoba saplacināšanās vai inversija). Parasti šie simptomi izzūd 2-12 stundu laikā pēc injekcijas.

Pacienti ar methemoglobinēmiju

Metiltionīnija hlorīda kumulatīvās devas var izraisīt dispnoju un tahipnoju, kas, iespējams, saistīta ar methemoglobinēmijas izraisītu samazinātu skābekļa pieejamību, sāpes krūtīs, trīci, cianozi un hemolītisko anēmiju.

Par hemolītisku anēmiju ziņots arī smagas pārdozēšanas gadījumā (20–30 mg/kg) zīdaiņiem un pieaugušajiem ar anilīna vai hlorātu izraisītu methemoglobinēmiju. Pacientiem ar smagu hemolīzi var izmantot hemodialīzi.

Pediatriskā populācija

Zīdaiņiem pēc 20 mg/kg metiltionīnija hlorīda ievadīšanas tika novērota hiperbilirubinēmija.

2 zīdaiņi mira pēc 20 mg/kg metiltionīnija hlorīda ievadīšanas. Abiem zīdaiņiem bija sarežģīti medicīniskie apstākļi, un metiltionīnija hlorīds tikai daļēji bija šo nāves gadījumu izraisītājs.

Pacienti jānovēro, jākontrolē viņu methemoglobīna līmenis un, ja nepieciešams, jāveic atbilstoši atbalsta pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: visi pārējie terapeitiskie līdzekļi, antidoti, ATĶ kods: V03AB17

In vivo pētījumā metiltionīnija hlorīds zemā koncentrācijā paātrina methemoglobīna pārvēršanos hemoglobīnā.
Novērota *Methylthioninium chloride Proveblue* spēja selektīvi iekrāsot audus. Tā lietošana epitēlijķermenīšu operācijās (nav indicēts) izraisīja nevēlamu iedarbību uz CNS, ja to ievadīja vienlaikus ar serotonīnerģiskām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Metiltionīnija hlorīda efektivitāte, ārstējot methemoglobinēmiju pediatriskai populācijai, tika apliecināta divos retrospektīvos pētījumos un vienā atklātā randomizētā klīniskā pētījumā. Efektivitātes gadījumu ziņojumi ir pieejami arī literatūrā.
Svarīgu drošuma informāciju skatīt 4.4. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas *Methylthioninium chloride Proveblue* ievadīšanas tas tiek ātri uzņemts audos. Tas labi uzsūcas arī pēc iekšķīgas lietošanas. Lielākā daļa devas tiek izvadīta ar urīnu, kas parasti ir leikometiltionīnija hlorīda veidā.

Vidējais (SD, *standard deviation*) metiltionīnija hlorīda terminālais eliminācijas pusepriods pēc intravenozas ievadīšanas ir 24,7 (7,2) h.

In vitro Methylthioninium chloride Proveblue ir P-gp inhibitors.

In vitro Methylthioninium chloride Proveblue nav BCRP vai OCT2 substrāts un nav BCRP, OAT1 vai OAT3 inhibitors.

Farmokokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pēc vienas 1 mg/kg metiltionīnija hlorīda devas AUC_{0-96h} pacientiem ar viegliem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) 60–89 ml/min/1,73 m^2), vidēji smagiem (aGFĀ 30–59 ml/min/1,73m^2) un smagiem (aGFĀ 15–29 mL/min/1,73m^2) nieru darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 52%, 116% un 192%. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Cmax palielinājās attiecīgi par 42%, 34% un 15%. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem eliminācijas pusperiods nemainījās. Ziņots, ka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vidējais eliminācijas pusperiods pagarinājās līdz 33 h.

Pēc vienas 1 mg/kg Azure B devas AUC_{0-96h} pacientiem ar viegliem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (aGFĀ) 60–89 mL/min/1,73 m^2), vidēji smagiem (aGFĀ 30–59 mL/min/1,73m^2) un smagiem (aGFĀ 15–29 mL/min/1,73m^2) nieru darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi par 29%, 94% un 339%. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem Cmax palielinājās attiecīgi par 23%, 13% un 65%.

Farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Pēc vienreizējas metiltionīnija hlorīda 1 mg/kg devas, AUC_{0-96h} palielinājās par +81%, +35% un +35% pacientiem ar viegliem (5-6 balles pēc Čailda-Pjū klasifikācijas), vidēji smagiem (7-9 balles pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) un smagiem (10-15 balles pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Cmax palielinājās par +24% un +22% pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un samazinājās par -13% pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Pusperiodi bija līdzīgi veseliem cilvēkiem un pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem.

Azure B AUC_{0-96h} palielinājās līdz +71% pacientiem ar viegliem (5-6 balles pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem un samazinājās par -21% un -41% pacientiem ar vidēji smagiem (7-9 balles pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) un smagiem (10-15 balles pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Cmax nemainījās pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un samazinājās par -28% un -48% pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem.

Pierādījumu kopums neapstiprina skaidru un konsekventu aknu darbības traucējumu ietekmi uz metiltionīnija hlorīda un Azure B farmakokinētika.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Viena mēneša atkārtotas devas toksicitātes pētījumi suņiem neuzrādīja makroskopisku toksisku iedarbību.
Nevēlamas blakusparādības, kas novērotas tiem iedarbības līmeņiem, kas līdzīgi klīniskajiem iedarbības līmeņiem, un kas, iespējams, saistītas ar klīnisko lietošanu, bija vidēja reģeneratīvā anēmija, kas saistītā ar palielinātu vidējo trombocītu skaitu un fibrinogēna līmeni, minimāli palielinātu vidējo kopējo bilirubīna rādītāju asinīs un palielinātu vidēja bilirubīna līmeņa asinīs sastopamību.

Genotoksicitāte

Metiltioninija hlorīds bija mutagēns gēnu mutācijas testos baktērijām un peļu limfomas šūnām, izņemot *in vivo* peļu mikrokodoliņu testu, ja ievadīts intravenozi ar 62 mg/kg devu.

Kancerogenitāte

Daži pierādījumi par metiltioninija hlorīda kancerogēno aktivitāti konstatēti vīrišķā dzimuma pelēm un žurkām. Sievišķā dzimuma pelēm novēroti apšaubāmi kancerogēnās aktivitātes pierādījumi. Sievišķā dzimuma žurkām kancerogēnās aktivitātes pierādījumi nav novēroti.

Reproduktīvā toksikoloģija

In vitro pētījumā ir pierādīts, ka metiltioninija hlorīds samazināja vīrišķo dzimumšūnu spermatozoīdu kustīgumu atbilstoši devai. Ir arī pierādīts, ka tas kavēja kultivētu divu šūnu peļu embriju augšanu un progesterona ražošanu kultivētās cilvēka luteālās šūnās.
Žurkām un trušiem ziņots par teratogēnu iedarbību ar augļa un mātes toksicitāti. Žurkām novēroti paaugstināti rezorbcijas rādītāji.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās. Tas ir jo īpaši nedrīkst sajaukt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, jo konstatēts, ka hlorīds samazina metiltioninija hlorīda šķīdību.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.
Pēc atvēršanas vai atšķaidīšanas: no mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atvēršanas/atšķaidīšanas laikā tiek novērsts bakteriāls piesārņojums. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatdzesēt un nesasaldēt.
Uzglabāt ampulu oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Atšķaidītu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla ampulas.
Katra kastīte satur paliktni ar 5 ampulām pa 10 ml.
Katra kartona kārbiņa satur paliktni ar 5 vai 20 ampulām pa 2 ml.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Methylthioninium chloride Proveblue var atšķaidīt ar 50 ml glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām, lai novērstu lokālas sāpes, it īpaši pediatriskajai populācijai.
Pirms ievadīšanas ir ieteicams pārbaudīt parenterālos šķīdumus, lai pārliecinātos, vai tie nesatur daļiņas. Nelietojiet *Methylthioninium chloride Proveblue*, ja šķīdums ir mainījis krāsu, ir duļķains vai tajā ir nogulsnes vai daļiņas.

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PROVEPHARM SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011.gada 6.maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016.gada 8.februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBIŅA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml šķīdums injekcijām
methylthioninium chloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma ml satur 5 mg metiltionīnija hlorīda.
Katra 10 ml ampula satur 50 mg metiltionīnija hlorīda.
Katra 2 ml ampula satur 10 mg metiltionīnija hlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
5 ampulas pa 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampulas pa 2 ml
20 ampulas pa 2 ml
10 mg/2 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai intravenozai lietošanai
Lēnai intravenozai injekcijai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz
Zāles jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas vai atšķaidīšanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Neatdzesēt un nesasaldēt.
Uzglabāt ampulu oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Atvērtā ampulā atlikušais šķīdums jāizlej.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

AMPULA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml šķīdums injekcijām
methylthioninium chloride
Tikai intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

***Methylthioninium chloride Proveblue* 5 mg/ml šķīdums injekcijām**
methylthioninium chloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jūs rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Methylthioninium chloride Proveblue* un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Methylthioninium chloride Proveblue* lietošanas
3. Kā lietot *Methylthioninium chloride Proveblue*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Methylthioninium chloride Proveblue*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Methylthioninium chloride Proveblue* un kādam nolūkam to lieto

Metiltionīnija hlorīds (saukts arī par metilēnzilo) pieder zāļu grupai, ko sauc par antidotiem.

Methylthioninium chloride Proveblue ievadīs Jums vai Jūsu bērnam (0–17 gadus vecam), lai ārstētu asinsrites traucējumus, kas radušies no tādu zāļu vai ķīmisku vielu iedarbības, kas var izraisīt slimību, ko sauc par methemoglobinēmiju.

Methemoglobinēmijas gadījumā Jūsu asinīs ir pārāk daudz methemoglobīna (patoloģisks hemoglobīna veids, kas nespēj efektīvi pārnēsāt skābekli Jūsu organismā). Šīs zāles palīdzēs atgriezt normas robežās hemoglobīna līmeni un atjaunos skābekļa kustību asinīs.

2. Kas Jums jāzina pirms *Methylthioninium chloride Proveblue* lietošanas

Nelietojiet *Methylthioninium chloride Proveblue* šādos gadījumos
- ja Jums ir alerģija pret metiltionīnija hlorīdu vai citām tiazīna krāsvielām;
- ja Jūsu organisms nepietiekami ražo enzīmu *G6PD* (glikozes-6-fosfātdehidrogenāzi);
- ja Jūsu organisms nepietiekami ražo enzīmu *NADPH* (nikotīnamīda adenīna dinukleotīdfosfāta) reduktāzes;
- ja Jūsu asinsrites traucējumus ir izraisījuši nitrīti saindēšanās ar cianīdiem ārstēšanas laikā;
- ja Jūsu asinsrites traucējumus ir izraisījusi saindēšanās ar hlorātu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms *Methylthioninium chloride Proveblue* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu
- Ja jums ir vidēji smaga vai smaga nieru slimība, nepieciešama mazāka deva (no 1 līdz maksimāli 2 mg/kg);
- ja Jūsu asinsrites traucējumus ir izraisījusi ķīmiska viela anilīns, ko satur krāsvielas; var būt nepieciešamas mazākas devas, un kopējā kumulatīvā deva nedrīkst pārsniegt 4 mg/kg (skatīt šīs lietošanas instrukcijas 3. punktu);
- ja Jūsu asinsrites traucējumus ir izraisījušas zāles, ko sauc par dapsonu (lieto, lai ārstētu lepru un citus ādas bojājumus); var būt nepieciešamas mazākas devas, un kopējā kumulatīvā deva nedrīkst pārsniegt 4 mg/kg (skatīt 3. punktu);
- ja Jums ir hiperglikēmija vai cukura diabēts, jo šo zāļu atšķaidīšanai lietotais glikozes šķīdums var pasliktināt šos veselības stāvokļus;

- Jūsu urīns vai vēdera izeja var iekrāsoties zilganzaļa, un āda var iekrāsoties zila, ja Jūs tiekat ārstēts ar *Methylthioninium chloride Proveblue*. Šādas krāsas izmaiņas ir sagaidāmas un pāries pēc ārstēšanas beigām.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Fotosensibilizācija
Metilionīnija hlorīds var izraisīt ādas fotosensibilizācijas reakciju (saules apdegumam līdzīgu reakciju), kad tā tiek pakļauta stiprai gaismas iedarbībai - gaismas terapijai, gaismai operācijas zālēs un pulsa oksimetros. Jāveic aizsargpasākumi pret gaismas iedarbību.

Kontroles testi
Ārstēšanas laikā ar *Methylthioninium chloride Proveblue* un pēc tās Jums tiks veikti kontroles testi.

Bērni
Īpaša piesardzība, lietojot *Methylthioninium chloride Proveblue*, nepieciešama šādos gadījumos:
- jaundzimušajiem un 3 mēnešus veciem vai jaunākiem zīdaiņiem ir ieteicamas mazākas devas (skatīt šīs lietošanas instrukcijas 3. punktu).

Citu zāles un *Methylthioninium chloride Proveblue*
Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Jūs nedrīkstat lietot *Methylthioninium chloride*, ja lietojat noteiktas zāles depresijas vai nemiera ārstēšanai, kas ietekmē ķīmisku vielu smadzenēs, ko sauc par serotonīnu. Lietojot kopā ar šīm zālēm, metiltionīnija hlorīds var izraisīt serotonīna sindromu, kas var būt potenciāli dzīvībai bīstams. Šādas zāles ietver:
- selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SSAI), piemēram, citalopramu, escitalopramu, fluoksetinu, fluvoksamīnu, paroksetīnu, sertralīnu un zimelidīnu,
- bupropionu,
- busprionu,
- klomipramīnu,
- mirtazapīnu,
- venlafaksīnu,
- monoamīnoksidāzes inhibitori.

Arī opioīdi, piemēram, tramadols, fentanils, petidīns un dekstrometorfāns var palielināt serotonīna sindroma rašanās risku, ja tos lieto vienlaicīgi ar metiltionīnija hlorīdu.

Ja tomēr no intravenozas *Methylthioninium chloride* lietošanas nevar izvairīties, Jums jālieto mazākā iespējamā deva, kā arī Jūs ir jānovēro pat līdz 4 stundām pēc ievadīšanas.

Ja Jums ir šaubas par to, vai Jums šīs zāles ir jālieto, konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Methylthioninium chloride Proveblue lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, piemēram, dzīvību apdraudošā situācijā.

Tā kā nav pieejami dati par to, vai metiltionīnija hlorīds nokļūst mātes pienā, barošana ar krūti jāpārtrauc pat līdz 8 dienām pēc ārstēšanas ar šīm zālēm.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces, kā arī neapkalpojiet mehānismus, jo metiltionīnija hlorīds mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot *Methylthioninium chloride Proveblue*

Ārsts injicēs šīs zāles vēnā (intravenozi) ļoti lēni 5 minūšu laikā.

Pieaugušie, bērni vecāki par 3 mēnešiem un gados vecāki cilvēki
Parastā deva ir no 1 līdz 2 mg uz kilogramu ķermeņa svara, t.i., 0,2–0,4 ml uz kilogramu ķermeņa svara, ievadot 5 minūšu laikā. Otro devu var ievadīt pēc vienas stundas, ja nepieciešams.

Maksimālā ieteicamā ārstēšanas kursa kumulatīvā deva ir 7 mg/kg.
Ja Jūsu asinsrites traucējumus ir izraisījis anilīns vai dapsone, kopējā kumulatīvā deva nedrīkst pārsniegt 4 mg/kg (skatīt 2. punktu).

Parasti ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt vienu dienu.

Nieru darbības traucējumi
Zīdaiņiem, kuri vecāki par 3 mēnešiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 30–59 ml/min/1,73 m^2) ieteicamā deva ir 1–2 mg/uz 1 kg ķermeņa masas. Ja tiek ievadīta deva 1 mg/kg, atkārtotu devu 1 mg/kg var ievadīt vienu stundu pēc pirmās devas pastāvīgu vai atkārtotu simptomu gadījumā vai arī, ja metamoglobīna līmenis saglabājas ievērojami augstāks par klīniski pieļaujamo. Maksimālā ieteicamā kumulatīvā deva ārstēšanas kursa laikā ir 2 mg/kg.

Zīdaiņiem, kuri vecāki par 3 mēnešiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 15–29 ml/min/1,73 m^2) ieteicamā deva ir 1–2 mg/uz 1 kg ķermeņa masas. Maksimālā ieteicamā kumulatīvā deva ārstēšanas kursa laikā ir 1 mg/kg.

Zīdaiņiem, kuri ir 3 mēnešus veci vai jaunāki, un jaundzimušiem zīdaiņiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 15–59 ml/min/1,73 m^2) metiltionīnija hlorīds jālieto piesardzīgi, jo nav pieejami dati, un metiltionīnija hlorīds tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm. Var apsvērt mazāku maksimālo kumulatīvo devu (<0,5 mg/uz 1 kg ķermeņa masas) lietošanu.

Nav ieteicama devas korekcija pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 60–89 ml/min/1,73 m^2).

3 mēnešus veci vai jaunāki zīdaiņi
Ieteicamā deva ir 0,3–0,5 mg/kg ķermeņa masas, t.i., 0,06–0,1–ml/kg, ievadot 5 minūšu laikā. Atkārtotu devu (0,3–0,5 mg/kg ķermeņa masas, t.i., 0,06–0,1 ml/kg) var ievadīt pēc vienas stundas, ja simptomi saglabājas vai atkārtojas. Parasti ārstēšanas ilgums nepārsniedz vienu dienu.

Šīs zāles var atšķaidīt ar 50 ml glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām, lai novērstu lokālas sāpes, it īpaši bērniem.

Ja Jums ir ievadīts vairāk *Methylthioninium chloride Proveblue* nekā noteikts
Tā kā Jūs saņemsiet šīs zāles, atrodoties slimnīcā, maz ticams, ka Jums ievadīs par daudz vai par maz. Taču pastāstiet savam ārstam, ja Jūs pamanāt kādu no šādām nevēlamām blakusparādībām:
- slikta dūša,
- sāpes vēderā,
- sāpes krūtīs,
- reibonis,
- galvassāpes,
- svīšana,
- apjukums,

- methemoglobīna (patoloģiska hemoglobīna veids asinīs) paaugstināšanās,
- augsts asinsspiediens,
- elpas trūkums,
- patoloģiski ātra sirdsdarbība,
- trīce,
- ādas krāsas izmaiņas; Jūsu āda var iegūt zilu nokrāsu,
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kā rezultātā Jūsu āda kļūst bālā un Jums parādās elpas trūkums un vājums,
- dzelte (āda un acis kļūst dzeltenas); par to ir ziņots tikai zīdaiņiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šīs blakusparādības ir vienādas pieaugušajiem un bērniem, izņemot dzelti, par kuru ziņots tikai zīdaiņiem.

- **Ļoti bieži novērotas blakusparādības** (var izpausties biežāk nekā 1 cilvēkam no 10):
- sāpes ekstremitātēs;
- reibonis;
- svīšana;
- ādas krāsas izmaiņas — Jūsu āda var iegūt zilu nokrāsu;
- zils vai zaļš urīns;
- nejutīgums un tirpšana;
- netipiska garša mutē;
- nelabums.

- **Bieži novērotas blakusparādības** (var izpausties retāk nekā 1 cilvēkam no 10):
- sāpes vēderā;
- sāpes krūtīs;
- galvassāpes;
- nemiers;
- sāpes injekcijas vietā;
- vemšana.

- **Nav zināms** (nav iespējams noteikt biežumu pēc pieejamajiem datiem):
- seretonīna sindroms, kad metiltionīnija hlorīds Proveblue lietots kopā ar noteiktām zālēm depresijas vai trauksmes ārstēšanai, skatīt 2. punktu
- asins analīžu rezultātos var būt pazeminātс hemoglobīna līmenis (olbaltumviela sarkanajās asins šūnās, kas pārnēsā skābekli asinīs);
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās, kā rezultātā āda kļūst bālā un parādās elpas trūkums un vājums;
- lokāls audu bojājums injekcijas vietā;
- dzelte (āda un acis kļūst dzeltenas) — par to ir ziņots tikai zīdaiņiem;
- runas traucējumi;
- augsts vai zems asinsspiediens;
- uzbudinājums;
- skābekļa trūkums;
- neregulāra sirdsdarbība, tostarp patoloģiski lēna vai ātra sirdsdarbība;
- smagas alerģiskas reakcijas (tā saucamā anafilaktiskā reakcija, kas var izraisīt rīkles vai sejas pietūkumu, grūtības elpot vai izteiktus izsitumus);
- methemoglobīna (patoloģiska hemoglobīna veids asinīs) paaugstināšanās;
- elpas trūkums;
- apjukums;
- trīce,

- nātrene,
- drudzis,
- ātra elpošana,
- paplašinātas zīlītes,
- vēdera izejas krāsas izmaiņas — tā var būt zaļa vai zila
- paaugstināta ādas jutība pret gaismu (fotosensitivitāte)

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Methylthioninium chloride Proveblue*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīs zāles nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa, kas norādīts uz kartona kastītes un ampulas marķējuma pēc Derīgs līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu. Pirms injekcijas ārsts vai medicīnas māsa pārbaudīs, vai derīguma termiņš uz marķējuma nav beidzies.

Neatdzesēt un nesasaldēt. Uzglabāt ampulu oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Zāles jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas vai atšķaidīšanas.

Nelietojiet *Methylthioninium chloride Proveblue*, ja šķīdums ir mainījis krāsu, ir duļķains vai tajā ir nogulsnes vai daļiņas.
Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Methylthioninium chloride Proveblue* satur
- Aktīvā viela ir metiltionīnija hlorīds.

Katrs šķīduma ml satur 5 mg metiltionīnija hlorīda.
Katra 10 ml ampula satur 50 mg metiltionīnija hlorīda.
Katra 2 ml ampula satur 10 mg metiltionīnija hlorīda.
- Cita sastāvdaļa ir ūdens injekcijām.

***Methylthioninium chloride Proveblue* ārējais izskats un iepakojums**
Methylthioninium chloride Proveblue ir dzidrs, tumši zils šķīdums injekcijām, un tas tiek piegādāts caurspīdīga stikla ampulās.
Katra kastīte satur paliktni ar 5 ampulām pa 10 ml.
Katra kastīte satur paliktni ar 5 ampulām pa 2 ml.
Katra kastīte satur paliktni ar 20 ampulām pa 2 ml.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien
Pharmanovia Benelux B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

България
Provepharm SAS
Тел.: + 33 (0)4 91 08 69 30

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

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

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

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

Ελλάδα
a VIPharma International AE
Τηλ: + 30-210-6194170

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Isangen Pharma Cyprus Ltd

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

Luxembourg/Luxemburg
Pharmanovia Benelux B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

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

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

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

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

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

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

Portugal
Labesfal - Laboratórios Almiro
Tel: + 351 232 831100

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

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

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

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

Sverige
Pharmanovia A/S

Τηλ: + 357-24-638833 Tel: + 45 33 33 76 33

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: http://www.ema.europa.eu/.

<----------

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Sagatavošana intravenozai ievadīšanai

Izlietot nekavējoties pēc atvēršanas. Injicēt ļoti lēni 5 minūšu laikā.

Methylthioninium chloride Proveblue ir hipotonisks, un, lai novērstu lokālas sāpes, it īpaši pediatriskajai populācijai, to var atšķaidīt ar 50 ml glikozes 50 mg/ml (5%) šķīdumu injekcijām. To nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0.9%) šķīdumu injekcijām, jo konstatēts, ka hlorīds samazina metiltionīnija hlorīda šķīdību.

Papildinformācija par to, kā ievadīt *Methylthioninium chloride Proveblue*, sniegta lietošanas instrukcijas 3. punktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.