

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml tas-soluzzjoni fih 5 mg methylthioninium chloride.

Kull fjal ta' 10 ml fiha 50 mg methylthioninium chloride.

Kull fjal ta' 2 ml fiha 10 mg methylthioninium chloride.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għal injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara ta' lewn blu skur bil-valur ta' pH ta' bejn 3.0 u 4.5

L-osmolalità hija normalment bejn 10 u 15 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għas-sintomi akuti ta' metemoglobinemija indotta minn prodotti mediċinali u kimiċi.

Methylthioninium chloride Proveblue huwa indikat fl-adulti, fit-tfal u fl-adolexxenti (ta' bejn iż-0 u s-17-il sena).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Methylthioninium chloride Proveblue għandu jingħata minn professjonista tal-kura tas-saħħa.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża normali hija ta' 1 sa 2 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem, jiġifieri 0.2-0.4 ml għal kull kg ta' piż tal-ġisem, mogħtija fuq perjodu ta' 5 minuti.

Doża ripetuta (1 sa 2 mg/kg piż tal-ġisem, jiġifieri 0.2-0.4 ml/kg piż tal-ġisem) tista' tingħata siegħa wara l-ewwel doża f'każ ta' sintomi persistenti jew rikorrenti jew jekk il-livelli ta' metemoglobina jibqgħu sostanzjalment oghla mill-medda klinika normali.

Normalment il-kura ma tkunx ta' aktar minn ġurnata.

Id-doża kumulattiva massima rakkomandata għall-kors tat-trattament hija ta' 7 mg/kg u m'għandhiex tingħab, minhabba li Methylthioninium chloride mogħti aktar mid-doża massima jista' jikkawża metemoglobinemija f'pazjenti suxxettibbli.

Fil-każ ta' metemoglobinemija indotta mill-anilina jew mid-dapsone, id-doża kumulattiva massima rakkomandata għall-kors tal-kura hija ta' 4 mg/kg (ara sezzjoni 4.4).

Hemm ftit wisq dejta disponibbli li tappoġġa rakkomandazzjoni ta' doża ta' infużjoni kontinwa.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx hteġa ta' aġġustament tad-doża.

Indeboliment renali

Fi trabi li għandhom iktar minn 3 xhur, tfal u adolexxenti u fl-adulti, id-dożaġġ rakkomandat f'pazjent b'indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²) huwa ta' 1-2 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Jekk tingħata doża ta' 1 mg/kg, tista' tingħata doża oħra ta' 1 mg/kg siegħa wara l-ewwel doża f'kazijiet ta' sintomi persistenti jew rikorrenti jew jekk il-livelli tal- metaemoglobina jibqgħu oġhla b'mod sinifikanti mill-medda klinika normali. Id-doża kumulattiva massima rakkomandata għall-kors ta' trattament hija ta' 2 mg/kg (ara sezzjoni 5.2).

Fi trabi li għandhom iktar minn 3 xhur, tfal u adolexxenti u fl-adulti, id-dożaġġ rakkomandat f'pazjent b'indeboliment sever tal-kliwi (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m²) huwa ta' doża waħda ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża kumulattiva massima rakkomandata għall-kors ta' trattament hija ta' 1 mg/kg.

Methylthioninium chloride għandu jintuża b'kawtela fi trabi li għandhom 3 xhur jew inqas u trabi li għandhom jitwiġdu b'indeboliment minn moderat għal sever tal-kliwi (eGFR 15-59 ml/min/1.73 m²) billi ma hemmx *data* disponibbli u methylthioninium chloride jiġi eliminat l-aktar mill-kliwi. Dożi kumulattivi massimi aktar baxxi (<0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem) jistgħu jiġu kkunsidrati.

Ebda aġġustament fid-doża mhuwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (eGFR 60-89 ml/min/1.73 m²).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' methylthioninium chloride f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju bid-dijalizi jew mingħajr għandhom ma' ġewx stabbiliti s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Indeboliment epatiku

Ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni dwar l-aġġustament tad-doża bbażata fuq id-*data* disponibbli tal-istudju.

Ara sezzjoni 5.2.

Popolazzjoni pedjatrika

Trabi ta' aktar minn 3 xhur, tfal u adolexxenti:
L-istess pożoloġija tal-adulti.

Trabi ta' 3 xhur jew iżgħar u trabi tat-twelid:
Id-doża rakkomandata hija ta' 0.3-0.5 mg/kg piż tal-ġisem, jiġifieri 0.06 to 0.1 ml/kg piż tal-ġisem, mogħtija fuq perjodu ta' 5 minuti.
Doża ripetuta (0.3 sa 0.5 mg/kg piż tal-ġisem, jiġifieri 0.06-0.1 ml/kg piż tal-ġisem) tista' tingħata siegħa wara l-ewwel doża f'każ ta' sintomi persistenti jew rikorrenti jew jekk il-livelli ta' metemoglobina jibqgħu sostanzjalment oġhla mill-medda klinika normali (ara sezzjoni 4.4 għal tagħrif importanti dwar is-sigurtà).

Normalment it-trattament ma jkunx ta' aktar minn ġurnata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu minn gol-vini.

Methylthioninium chloride Proveblue huwa ipotoniku u jista' jkun dilwit f'soluzzjoni għal injezzjoni ta' 50 ml glukozju 50 mg/ml (5%) sabiex ikun evitat uġiġh lokali, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika.

Għandu jiġi injettat bil-mod hafna fuq perjodu ta' 5 minuti.

M'għandux jingħata permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda jew intratekali.

Għal struzzjonijiet fuq il-manigġar u id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, jew għal xi kulur thiazine ieħor
- Pazjenti b'defiċjenza ta' Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) minhabba r-riskju ta' anemija emolitika
- Pazjenti b'metemoglobinemija indotta min nitrite waqt it-trattament ta' avvelenament b'cyanide
- Pazjenti b'metemoglobinemija kkawżata minn avvelenament tal-klorat
- Defiċjenza fl-NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) reductase.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Methylthioninium chloride Proveblue għandu jiġi injettat bil-mod ħafna fuq perjodu ta' 5 minuti sabiex jiġi evitat li konċentrazzjonijiet lokali għoljin tal-kompost jipproduċu aktar metemoglobina. Huwa jagħti lewn blu fl-aħdar lill-awrina, l-ippurgar u lewn blu lill-ġilda li tista' tfixxkel dijanjożi ta' ċijanożi.

F'pazjenti b'metemoglobinemija indotta mill-anilina, jistgħu jkunu meħtieġa dożi ripetuti ta' methylthioninium chloride. Waqt il-kors tal-kura b'methylthioninium chloride għandha tingħata attenzjoni minhabba li dan jista' jaggrava l-formazzjoni ta' korpi ta' Heinz u anemija emolitika. Għaldaqstant għandhom jiġu kkunsidrati dożi aktar baxxi u d-doża kumulattiva totali m'għandhiex taqbeż 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue jista' jaggrava l-anemija emolitika indotta mid-dapsone minhabba l-formazzjoni tal-metabolit reattiv tad-dapsone hydroxylamine li jossida l-emoglobina. Huwa rrakkomandat li ma tinqabiżx doża kumulattiva għall-kors tat-trattament ta' 4 mg/kg f'pazjenti b'metemoglobinemija indotta mid-dapsone.

F'każ ta' suspett ta' metemoglobinemija, huwa rrakkomandat li tiġi vverifikata s-saturazzjoni tal-ossigenu permezz tal-koossimetrija meta din tkun disponibbli minhabba li l-ossimetrija tal-polz tista' tipprovdi stima falza tas-saturazzjoni tal-ossigenu waqt l-għoti ta' methylthioninium chloride.

L-anestesjologi għandhom joqgħodu attenti għall-metemoglobinemija f'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw kura b'dapsone u għall-interferenza BIS (Bispectral Index) mal-għoti ta' Methylthioninium chloride Proveblue.

L'elettrokardjogramma (ECG) u l-pressjoni tad-demm għandhom jiġu ssorveljati waqt u wara l-kura b'Methylthioninium chloride Proveblue minhabba li pressjoni baxxa u aritmija kardijaka huma effetti sekondarji potenzjali (ara sezzjoni 4.8).

Nuqqas ta' reazzjoni għal methylthioninium chloride jissuggerixxi defiċjenza taċ-ċitokromju b5 reductase, defiċjenza tal-glucose-6-phosphate dehydrogenase jew sulfhaemoglobinemia. Għandhom jiġu kkunsidrati għażliet alternattivi ta' kura.

Methylthioninium chloride jista' jikkawża sindrome serotoninergika serju jew fatali meta jintuża f'kombinazzjoni ma' mediċini serotoninergici. Evita l-użu fl-istess waqt ta' methylthioninium chloride ma' impedituri silettivi għat-tehid mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors), impedituri għat-tehid mill-ġdid ta' serotonin u norepinephrine (SNRIs- serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors), u impedituri ta' monoamine oxidase u opjojdi (ara sezzjoni 4.5)

Pazjenti trattati b'methylthioninium chloride f'kombinazzjoni ma' mediċini serotoninergici għandhom jiġu monitorati għall-iżvilupp tas-sindrome ta' serotonin. Jekk is-sintomi tas-sindrome ta' serotonin jitfaċċaw, waqqaf l-użu ta' methylthioninium chloride, u ibda trattament t'appoġġ.

Pazjenti b'iperglicemija jew dijabete mellitus

Jekk jiġi dilwit f'soluzzjoni għal injezzjoni ta' 50 mg/ml (5%) ta' glukożju, methylthioninium chloride għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'iperglicemija jew dijabete mellitus, minhabba li dawn il-kundizzjonijiet jistgħu jaggravaw bis-soluzzjoni tal-glukożju.

Popolazzjoni pedjatrika

Għandha tingħata attenzjoni kbira meta jingħata lit-trabi tat-twelid jew lit-trabi iżgħar minn 3 xhur minhabba l-koncentrazzjonijiet aktar baxxi ta' NADPH-metemoglobina reductase meħtieġa għat-tnaqqis ta' metemoglobina f'emoglobina, li jagħmel lil dawn it-trabi aktar suxxettibbli għall-metemoglobinemija prodotta minn dożi għoljin ta' methylthioninium chloride.

Fotosensittività

Methylthioninium chloride jista' jikkaguna reazzjoni fotosensittiva tal-ġilda meta jkun espost għal sorsi qawwija ta' dawl, bħal fototerapija, dawk li jinsabu fis-swali tal-operazzjoni jew lokalment minn tagħmir illuminanti bħal ossimetri tal-polz.

Agħti parir lil pazjenti biex jieħdu miżuri ta' protezzjoni kontra l-esponiment mid-dawl, peress li l-fotosensittività tista' ssehh wara l-ġhota ta' methylthioninium chloride.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Methylthioninium chloride għandu jkun evitat f'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw mediċini li jtejbju t-trasmissjoni serotonergika Methylthioninium chloride għandu jkun evitat f'pazjenti li jkunu qegħdin jingħataw mediċini li jtejbju t-trasmissjoni serotonergika minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet tas-SNĊ, li jinkludu s-sindrome fatali ta' serotonin. Dawn jinkludu SSRIs (*selective serotonin reuptake inhibitors*), bupropion, buspirone, clomipramine, mirtazapine, u venlafaxine. L-opjojdi, pereżempju, tramadol, fentanyl, pethidine u dextromethorphan jistgħu jżidu wkoll ir-riskju li tiżviluppa sindrome ta' serotonin, meta użati flimkien ma' methylthioninium chloride. Jekk ma jkunx jista' jiġi evitat l-użu minn ġol-vini ta' methylthioninium chloride f'pazjenti kkurati b'mediċini serotonergici, għandha tintgħazel l-iżgħar doża possibbli u l-pazjent għandu jkun osservat mill-qrib għal xi effetti sistema nervuża ċentrali (CNS) għal madwar 4 sigħat wara l-ġhota (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Methylthioninium chloride huwa impeditur qawwi riversibbli ta' monoamine oxidase (ara sezzjoni 4.4).

Methylthioninium chloride huwa induttur *in vitro* ta' CYP1A2. Din l-interazzjoni mhijiex meqjusa klinikament rilevanti, billi t-trattament b'methylthioninium chloride normalment ma jdumx aktar minn jum wieħed.

Fi studju ta' interazzjoni bejn mediċina u ohra, doża unika ġol-vini ta' 2 mg/kg Methylthioninium chloride Proveblue ma kellhiex effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' midazolam (CYP3A4), kaffeina (CYP1A2), omeprazole (CYP2C19), warfarin (CYP2C9), u dextromethorphan (CYP2D6).

Methylthioninium chloride huwa impeditur qawwi tat-trasportaturi OCT, MATE1 u MATE2-K. Il-konsegwenzi klinici tal-impediment mhumix magħrufa. L-ġhota ta' methylthioninium chloride Proveblue għandu l-potenzjal li jżid b'mod għaddien l-esponiment għal mediċini mneħħija prinċipalment bi trasport mill-kliewi permezz tal-passaġġ OCT2/MATE, li jinkludi cimetidine, metformin u acyclovir.

Methylthioninium chloride huwa sottostrat ta' P-glycoprotein (P-gp). Il-konsegwenzi klinici huma kkonsidrati li x'aktarx ikunu minimi minhabba l-użu temporanju u uniku tad-doża li normalment jiġri fl-ambjent t'emergenza.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta adegwata mill-użu ta' methylthioninium chloride f'nisa tqal. L-istudji fl-animali urew tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin m'huwix magħruf. Methylthioninium chloride Proveblue m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm htieġa ċara, eż. fil-każ ta' metemoglobinemija li tkun ta' periklu għall-ħajja.

Treddigh

Mhuwix magħruf jekk methylthioninium chloride jitmehhiex fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' methylthioninium chloride fil-ħalib ma gietx studjata fl-animali. Ma jistax jiġi eskluż ir-riskju għat-tarbija li tkun qiegħda tredda'. Fuq il-bażi ta' dejta kinetika, it-treddigh għandu jitwaqqaf sa 8 ijiem wara l-kura b'Methylthioninium chloride Proveblue.

Fertilità

In vitro, methylthioninium chloride intwera li jnaqqas il-motilità tal-isperma tal-bniedem skont id-doża.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Methylthioninium chloride għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Fil-fatt, is-sewqan jista' jiġi affettwat minhabba stat ta' konfużjoni, sturdament u l-possibbiltà ta' disturbi fl-għajnejn.

Madankollu, ir-riskju huwa limitat minhabba li l-medicina hija maħsuba għall-ġoti akut f'sitwazzjonijiet ta' emergenza fl-isptar biss.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal- profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati waqt il-provi kliniċi huma sturdament, parestesija, Disturbi fit-togħma, dardir, tibdil fil-kulur tal-ġilda, kromaturja, għorieq, ugiġh fis-sit tal-injezzjoni u ugiġh fl-estrematijiet.

L-injezzjoni minn ġol-vini ta' methylthioninium chloride xi drabi kkawżat pressjoni baxxa u aritmija kardijaka, u disturbi bħal dawn jistgħu jkunu fatali f'okkażjonijiet rari.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati fit-tabella hawn taht isehhu fl-adulti, fit-tfal u fl-adolexxenti (minn 0 sa 17-il sena) wara l-ġoti minn ġol-vini. Il-frekwenzi m'humix magħrufa (ma jistgħux ikunu stmati mid-dejta disponibbli). Meta indikat, il-frekwenza hi bażata fuq daqs ta' kampjun żgħir ħafna.

Sistema tal klassifika tal organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Metemoglobinemija,	Mhux magħruf
	Iperbilirubinemija ¹	Mhux magħruf
	Anemija emolitika	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjonijiet anafilattiċi	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Stat ta' konfużjoni	Mhux magħruf

	Aġitazzjoni	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament,	Komuni ħafna
	Uġiġħ ta' ras	Komuni
	Ansjetà	Komuni
	Roġħda	Mhux magħruf
	Deni	Mhux magħruf
	Afasja	Mhux magħruf
	Parestesija	Komuni ħafna
	Disturbi fit-togħma	Komuni ħafna
	Sindrome tas-Serotonin b'użu konkomitanti ta' mediċini serotonergici (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 4.5)	Mhux magħruf
Disturbi fl-ġhajnejn	Midrijasi	Mhux magħruf
Disturbi fil-qalb	Arritmija kardijaka	Mhux magħruf
	Takikardija	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja	Mhux magħruf
	Pressjoni baxxa	Mhux magħruf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Dispneja	Mhux magħruf
	Takipneja	Mhux magħruf
	Ipoksja	Mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Nawżja	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni
	Uġiġħ fl-addome	Komuni
	Bidla fil-kulur tal-ippurgar (blu-ħadrani)	Mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Bidla fil-kulur tal-ġilda (blu)	Komuni ħafna
	Għaraq	Komuni ħafna
	Urtikarja	Mhux magħruf
	Fototossicità / Fotosensittività	Mhux magħrufa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	Kromaturja (blu - ħadrani)	Komuni ħafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Uġiġħ fis-sider	Komuni
	Nekrosi lokali tat-tessut fil-post tal-injezzjoni	Mhux magħruf
	Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni	Komuni
Investigazzjonijiet	Tnaqqis fl-emoglobina	Mhux magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ fl-estremajiet	Komuni ħafna

¹ Irrapportata fit-trabi biss

Popolazzjoni pedjatrika

Ir-reazzjonijiet avversi huma l-istess bħal fl-adulti (minbarra l-iperbilirubinemija, irrapportata fit-trabi biss).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Individwi mingħajr metemoglobinemija

L-għoti ta' doži kbar minn ≥ 7 mg/kg ta' Methylthioninium chloride Proveblue lil individwi mingħajr metemoglobinemija jikkawża nawżja u rimettar, għafis fis-sider, uġiġ fis-sider, takikardija, biża', għaraq eċċessiv, roġħda, midrijażi, awrina blu jew ħadranija, kulur blu fil-ġilda u fil-membrani mukużi, uġiġ fl-addome, sturdament, parestesija, uġiġ ta' ras, konfużjoni, pressjoni għolja, metemoglobinemija ħafifa (sa 7%) u bidliet fl-elettrokardjogramma (l-iċċattjar jew il-qlib tat-T wave). Dawn il-karatteristiċi ġeneralment jgħibu fi żmien sagħtejn sa 12-il siegħa mill-għoti tal-injezzjoni.

Individwi b'metemoglobinemija

Doži kumulattivi ta' Methylthioninium chloride jistgħu jwasslu għal dispneja u takipneja, li x'aktarx huma relatati mat-tnaqqis tad-disponibbiltà tal-ossiġnu kkawżat mill-metemoglobinemija, uġiġ fis-sider, roġħda, ċijanosi u anemija emolitika.

L-anemija emolitika ġiet irrapportata ukoll f'każ ta' doża eċċessiva severa (20-30 mg/kg) fi trabi u f'adulti b'metemoglobinemija kkawżata mill-anilina jew mill-klorati. Tista' tintuża l-emodijalisi f'pazjenti b'emolisi severa.

Popolazzjoni pedjatrika

L-iperbilirubinemija ġiet osservata fi trabi wara l-għoti ta' 20 mg/kg ta' methylthioninium chloride.

Żewġ ittrabi mietu wara li ngħataw 20 mg/kg ta' methylthioninium chloride. Iż-żewġ ittrabi kellhom ċirkostanzi mediċi kumplessi u methylthioninium chloride kien biss parzjalment responsabbli.

Il-pazjent għandu jinżamm taht osservazzjoni, il-livell ta' metemoglobina għandu jkun issorveljat u għandhom jittiehdu l-miżuri ta' appoġġ skont il-htieġa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Il-prodotti terapewtiċi l-oħrajn kollha, antidoti, Kodiċi ATC: V03AB17

In vivo, f'konċentrazzjoni baxxa, methylthioninium chloride iħaffef il-konverżjoni ta' metemoglobina f'emoglobina.

Methylthioninium chloride Proveblue ġie osservat li jtebba' t-tessuti b'mod selettiv. L-użu tiegħu fil-kirurgija tal-paratirojde (mhux indikat) ikkawża effetti avversi fuq is-CNS meta ngħata fl-istess ħin ma' mediċini serotonerġiċi (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' methylthioninium chloride għall-kura tal-metemoglobinemija fil-popolazzjoni pedjatrika ntweriet f'żewġ studji retrospettivi u fi prova klinika miftuħa u fortuwita. Ir-rapporti ta' każijiet ta' effikaċja huma disponibbli wkoll fil-letteratura.

Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 għal tagħrif importanti dwar is-sigurtà.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ġhoti minn ġol-vini Methylthioninium chloride Proveblue jittiehed malajr mit-tessuti. Huwa jiġi assorbit sew ukoll mill-ħalq. Il-parti l-kbira tad-doża titneħħa fl-awrina, normalment fil-forma ta' leucomethylthioninium chloride.

Il-*half-life* terminali medja (SD) ta' methylthioninium chloride wara għoti ġol-vini hija ta' 24.7 (7.2) sigħat.

Methylthioninium chloride Proveblue huwa impeditur *in vitro* ta' P-gp.

Methylthioninium chloride Proveblue mhux sottostrat *in vitro* għal BRCP jew OCT2 u mhux impeditur *in vitro* ta' BRCP, OAT1 jew OAT3.

Il-farmakokinetika f'popolazzjonijiet b'indeboliment tal-kliewi

Wara doża unika ta' 1 mg/kg ta' methylthioninium chloride, l-AUC_{0-96h} żdiedet bi 52%, 116%, u 192% f'indiviwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif (stima tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari ta' (eGFR) 60 – 89 mL/min/1.73 m²), moderat (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²), u sever (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) rispettivament. Is-C_{max} żdiedet b'42%, 34%, u 15% f'indiviwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat u sever rispettivament. Il-*half-life* baqgħet l-istess f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn ħafif għal moderat. *Half-life* medja itwal ta' 33 siegħa kienet irrapportata f'indiviwi b'indeboliment tal-kliewi sever.

L-AUC_{0-96h} ta' Azure B wara doża unika ta' 1 mg/kg żdiedet bi 29%, 94%, u 339% f'individwi b'indeboliment tal-kliewi hafif (stima tar-rata tal-filtrazzjoni glomerulari ta' (eGFR) 60 – 89 mL/min/1.73 m²), moderat (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²), u sever (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²) rispettivament. Is-Cmax żdiedet b'23%, 13%, u 65% f'individwi b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat u sever rispettivament.

Il-farmakokinetika f'popolazzjonijiet b'indeboliment tal-fwied

Wara doża waħda ta' 1 mg/kg ta' methylthioninium chloride, l-AUC_{0-96h} żdiedet għal +81%, +35% u +35% f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (punteġġ Child-Pugh 5-6), moderat (punteġġ Child Pugh 7-9) u sever (punteġġ Child Pugh 10-15) rispettivament meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. Cmax żdiedet b'+24% u +22% f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif u moderat rispettivament u naqset b'-13% f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. Il-half-lives kienu simili f'individwi b'saħħithom u pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat u sever.

L-AUC_{0-96h} ta' Azure B żdiedet għal +71% f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (punteġġ Child-Pugh 5-6) u naqset b'-21% u -41% f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (punteġġ Child-Pugh 7-9) u sever (punteġġ Child-Pugh 10-15) rispettivament meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. Is-Cmax ma nbidlitx f'individwi b'indeboliment tal-fwied hafif u naqset b'-28% u -48% f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat u sever rispettivament meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom.

It-totalità tal-evidenza ma tappoġġjax effett ċar u konsistenti ta' indeboliment tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' methylthioninium chloride u Azure B.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità ta' doži ripetuti

It-tossiċità ta' doża ripetuta ta' xahar fil-klieb ma uriet l-ebda effett tossiku makroskopiku. Ir-reazzjonijiet avversi, li dehru f'livelli ta' espożizzjoni simili għal-livelli ta' espożizzjoni kliniċi u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kienu anemija reġenerattiva moderata assoċjata ma' żieda fil-medja tal-ghadd ta' plejtlits u fil-livelli tal-fibrinoġen, żieda minima fil-medja tal-valuri totali tal-bilirubina fid-demmi u inċidenza akbar ta' livelli moderati ta' bilirubina fl-awrina.

Ġenotossiċità

Methylthioninium chloride kien mutageniku fl-analiżi ta' mutazzjoni ġenetika fil-batterji u fiċ-ċelloli tal-limfoma tal-ġrieden iżda mhux f'analizi *in vivo* tal-mikronukleu tal-ġrieden meta nġhata minn golvini f'doża ta' 62 mg/kg.

Karċinoġeniċità

Intweriet xi evidenza ta' attività karċinoġenika ta' methylthioninium chloride fil-ġrieden maskili u fil-firien maskili. Evidenza ekwivoka ta' attività karċinoġenika giet osservata fil-ġrieden nisa. Ma giet osservata l-ebda attività karċinoġenika fil-firien nisa.

Tossikoloġija riproduttiva

In vitro, methylthioninium chloride intwera li jnaqqas il-motilità tal-isperma tal-bniedem skont id-doża. Intwera wkoll li jinibixxi t-tkabbir ta' embrijuni tal-ġrieden ikkulturati ta' żewġ ċelloli u l-produzzjoni ta' progesteron f'ċelloli luteali tal-bniedem ikkulturati. Fil-firien u fil-fniek, ġew irrapportati effetti teratoġeniċi, b'tossiċità għall-fetu u għall-omm. Fil-firien, giet osservata żieda fir-rati ta' assorbiment mill-ġdid.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Din il-medicina m'għandhiex tithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6. Hija speċjalment m'għandhiex tithallat ma' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għal injezzjoni minhabba li ntweri li l-klorur inaqqas is-solubbiltà tal-methylthioninium chloride.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Wara li jinfetaħ jew dilwizzjoni: Minn perspettiva mikrobijoloġika, sakemm il-metodu ta' ftuħ/dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, l-utent huwa responsabbli miż-żmien u l-kondizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Tpoġġhiex fil-frigġ jew fil-friża.

Żomm l-fjal fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Fjali tal-ħġieġ tat-tip I.

Kull kartuna fiha trej b'5 fjali ta' 10 ml f'pakkett ta' folji.

Kull kartuna fiha trej b'5 jew 20 fjali ta' 2 ml.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Għal użu ta' darba biss

Methylthioninium chloride Proveblue jista' jkun dilwit f'soluzzjoni għal injezzjoni ta' 50 ml glukozju 50 mg/ml (5%) sabiex ikun evitat l-uġiġh lokali, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika.

Qabel jingħata, huwa rakkomandat li s-soluzzjonijiet parenterali jiġu eżaminati biex ikun żgurat li ma jkunx fihom frak. Tużax Methylthioninium chloride Proveblue jekk is-soluzzjoni tkun bla kulur, imdardra, jew jekk ikun fiha xi materjal jew frak.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/682/001

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni : 6 ta 'Mejju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta 'Frar 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar din il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSUR għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq-(MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni
methylthioninium chloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml tas-soluzzjoni fih 5 mg methylthioninium chloride.
Kull fjal ta' 10 ml fiha 50 mg methylthioninium chloride
Kull fjal ta' 2 ml fiha 10 mg methylthioninium chloride

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għal injezzjoni
5 fjali ta' 10 ml

50 mg/10 ml

5 fjali ta' 2 ml
20 fjali ta' 2 ml
10 mg/2 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vini biss
Għal injezzjoni bil-mod minn ġol-vini biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Il-mediċina għandha tintuża minnufih wara li tinfetaħ jew wara d-dilwizzjoni.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tpoġġihex fil-frigġ jew fil-friża.

Żomm l-fjal fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Għal użu ta' darba biss.

Kwalunkwe soluzzjoni li jifdal fil-fjali miftuħin għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN FJAL

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injezzjoni
methylthioninium chloride
Għal użu ġol-vini biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml soluzzjoni għal injezzjoni methylthioninium chloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Methylthioninium chloride Proveblue u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Methylthioninium chloride Proveblue
3. Kif għandu jinghata Methylthioninium chloride Proveblue
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Methylthioninium chloride Proveblue
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Methylthioninium chloride Proveblue u għalxiex jintuza

Il-methylthioninium chloride (li jissejjaħ ukoll methylene blue) jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejjaħ antidoti.

Methylthioninium chloride Proveblue jinghata lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek (0-17-il sena) għall-kura ta' problemi fid-demem ikkawżati minn espożizzjoni għal ċerti mediċini jew kimiċi li jistgħu jikkawżaw marda li tissejjaħ metemoglobinemija.

Fil-metemoglobinemija, id-demem tiegħek ikun fih metemoglobina żejda (forma mhux normali ta' emoglobina li mhijiex kapaċi tittrasporta l-ossigenu madwar il-ġisem b'mod effettiv). Din il-medicina tgħin lill-emoglobina tiegħek tiġi lura għan-normal u tibda mill-ġdid it-trasport tal-ossigenu fid-demem.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Methylthioninium chloride Proveblue

M'għandekx tinghata Methylthioninium chloride Proveblue

- jekk inti allergiku/a għal methylthioninium chloride jew kuluri thiazine oħrajn
- jekk ġismek ma jipproduċix biżżejjed enzima G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)
- jekk ġismek ma jipproduċix biżżejjed enzima NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) reductase
- jekk id-disturb fid-demem tiegħek kien ikkawżat min nitrite waqt it-trattament ta' avvelenament b'cyanide
- jekk id-disturb fid-demem tiegħek kien ikkawżat minn avvelenament tal-klorat.

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek qabel tuza Methylthioninium chloride Proveblue

- jekk għandek mard tal-kliewi moderat jew sever; hija meħtieġa doża unika aktar baxxa (massimu ta' 1 sa 2 mg/kg)
- jekk id-disturb fid-demem tiegħek kien ikkawżat minn kimika li tissejjaħ anilina, li tinsab fil-kuluri; jistgħu jkun meħtieġa doži aktar baxxi u d-doża kumulattiva totali m'għandhiex taqbeż 1-4 mg/kg (ara sezzjoni 3 ta' dan il-fuljett ta' taghrif)

- jekk id-disturb fid-demm tiegħek kien ikkawżat minn mediċina msejha dapsone (użata għall-kura tal-lebbra jew kondizzjonijiet oħrajn fil-ġilda); jistgħu jkunu meħtieġa dożi aktar baxxi u d-doża kumulattiva totali m'għandhiex taqbeż 1-4 mg/kg (ara sezzjoni 3)
- jekk inti tbat minn ipergliċemija jew dijabete mellitus, minhabba li dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jaggravaw bis-soluzzjoni ta' glukożju użata għad-dilwizzjoni tal-mediċina
- l-awrina u l-ippurgar tiegħek jistgħu jsiru ta' lewn blu fl-aħdar; u l-ġilda tista' ssir ta' lewn blu meta tingħata l-kura b'Methylthioninium chloride Proveblue. Din il-bidla fil-kulur hija mistennija u tgħib wara li jintemm it-trattament

Jekk xi waħda minn dawn li ssemmew hawn fuq tapplika għalik, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

Fotosensittività

Methylthioninium chloride jista' jikkaguna reazzjoni ta' fotosensittività fil-ġilda (reazzjoni bħal ta' xemxata) meta espost għal għejjum ta' dawl qawwi, bħal terapija bid-dawl, dawl fis-swali tal-operazzjonijiet u ossimetri tal-polz.

Miżuri protettivi kontra l-esponiment tad-dawl għandhom jittiehdu.

Testijiet ta' sorveljanza

Isirulek testijiet ta' sorveljanza waqt u wara t-trattament b'Methylthioninium chloride Proveblue.

Tfal

Għandha tingħata attenzjoni speċjali b'Methylthioninium chloride Proveblue:

- fi trabi ta' twelid u trabi ta' 3 xhur jew iżgħar, huma rakkomandati dożi aktar baxxi (ara sezzjoni 3 ta' dan il-fuljett ta' tagħrif).

Mediċini oħra u Methylthioninium chloride Proveblue

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

M'għandekx tingħata Methylthioninium chloride Proveblue fl-istess waqt li tkun qed tiehu ċerti mediċini għall-kura tad-depressjoni jew l-ansjetà li jaffettwaw kimika fil-moħħ li tissejjah serotonin. Meta użat flimkien ma' dawn il-mediċini Methylthioninium chloride jista' jikkaguna s-sindrome ta' serotonin, li jista' jkun ta' theddida għall-hajja. Mediċini bħal dawn jinkludu:

- Inibituri selettivi ta' teħid mill-ġdid tas-serotoninina (*selective serotonin reuptake inhibitors* - SSRIs) bħal citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline u zimelidine
- bupropion
- buspirone
- clomipramine
- mirtazapine
- venlafaxine
- impedituri ta' monoamine oxidase

L-opjojdi, pereżempju, tramadol, fentanyl, pethidine, u dextromethorphan, jistgħu jżidu r-riskju li jiżviluppa sindrome ta' serotonin, meta użati flimkien ma' methylthioninium chloride.

Madankollu, jekk l-użu minn għol-vini ta' Methylthioninium chloride ma jistax ikun evitat, inti għandek tingħata l-iżgħar doża possibbli u titqiegħed taħt osservazzjoni mill-qrib għal madwar 4 sigħat wara l-ġhoti.

Jekk għandek xi dubji dwar jekk din il-mediċina għandhiex tingħatalek jew le, kellem lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

L-użu ta' Methylthioninium chloride Proveblue waqt it-tqala mhuwiex rakkomandat sakemm ma jkunx mehtieg b'mod ċar, pereżempju f'sitwazzjoni ta' periklu għall-ħajja.

Minħabba nuqqas ta' dejta disponibbli dwar jekk methylthioninium chloride jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, it-treddigh għandu jitwaqqaf sa 8 ijiem wara t-trattament b'din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni minħabba li methylthioninium chloride għandu xi ftit effett fuq l-abbiltà li ssuq jew thaddem magni.

3. Kif għandu jinghata Methylthioninium chloride Proveblue

It-tabib tiegħek jinjetta din il-medicina ġo vina bil-mod fuq perjodu ta' 5 minuti.

Adulti, tfal ikbar minn 3 xhur u anzjani

Id-doża normali hija 1 sa 2 mg għal kull kilogramma tal-piż tal-ġisem tiegħek, jiġifieri 0.2 sa 0.4 ml għal kull kilogramma mogħtija fuq perjodu ta' 5 minuti. Tista' tinghata doża oħra wara siegħa jekk ikun mehtieg.

Id-doża kumulattiva massima rakkomandata għall-kors tat-trattament hija ta' 7 mg/kg. Jekk id-disturb fid-demem tiegħek kien ikkawżat mill-anilina jew mid-dapsone, id-doża kumulattiva totali m'għandhiex taqbeż 1-4 mg/kg (ara sezzjoni 2).

Normalment, it-trattament ma jdumx aktar minn jum.

Indeboliment renali

Fi trabi li għandhom iktar minn 3 xhur, tfal u adolexxenti u fl-adulti, id-dożaġġ rakkomandat f'pazjent b'indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²) huwa ta' 1-2 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Jekk tinghata doża ta' 1 mg/kg, tista' tinghata doża oħra ta' 1 mg/kg siegħa wara l-ewwel doża f'kazijiet ta' sintomi persistenti jew rikorrenti jew jekk il-livelli tal-metaemoglobina jibqgħu ogħla b'mod sinifikanti mill-medda klinika normali. Id-doża kumulattiva massima rakkomandata għall-kors ta' trattament hija ta' 2 mg/kg.

Fi trabi li għandhom iktar minn 3 xhur, tfal u adolexxenti u fl-adulti, id-dożaġġ rakkomandat f'pazjent b'indeboliment sever tal-kliwi (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m²) huwa ta' doża waħda ta' 1 mg/kg ta' piż tal-ġisem. Id-doża kumulattiva massima rakkomandata għall-kors ta' trattament hija ta' 1 mg/kg.

Methylthioninium chloride għandu jintuża b'kawtela fi trabi li għandhom 3 xhur jew inqas u trabi li għadhom jitwiġdu b'indeboliment minn moderat għal sever tal-kliwi (eGFR 15-59 ml/min/1.73 m²) billi ma hemmx data disponibbli u methylthioninium chloride jiġi eliminat l-aktar mill-kliwi. Doži kumulattivi massimi aktar baxxi (<0.5 mg/kg ta' piż tal-ġisem) jistgħu jiġu kkunsidrati.

Ebda aġġustament fid-doża mhuwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi (eGFR 60-89 ml/min/1.73 m²).

Trabi ta' 3 xhur jew iżgħar

Id-doża rakkomandata hija ta' 0.3 sa 0.5 mg/kg piż tal-ġisem, jiġifieri 0.06 sa 0.1 ml/kg, fuq perjodu ta' 5 minuti.

Doża ripetuta (0.3 sa 0.5 mg/kg piż tal-ġisem, jiġifieri 0.06-0.1 ml/kg) tista' tinghata wara siegħa f'każ ta' sintomi persistenti jew rikorrenti. Normalment, it-trattament m'għandux idum aktar minn jum.

Din il-medicina tista' tkun dilwita f'soluzzjoni għal injezzjoni ta' 50 ml glukozju 50 mg/ml (5%) biex ikun evitat l-uġigh lokali, b'mod partikolari fit-tfal.

Jekk tinghata Methylthioninium chloride Proveblue aktar milli suppost

Minhabba li din il-medicina tinghatalek waqt li tkun l-isptar, mhuwiex probabbli li tinghata zzejjed jew in-nieqes, madankollu, kellem lit-tabib tieghek jekk tinnota xi reazzjoni avversa minn dawn li gejjin:

- thossok ma tiflahx,
- ugigh fl-istonku,
- ugigh fis-sider,
- sturdament,
- ugigh ta' ras,
- gharaq,
- konfużjoni,
- zieda fil-metemoglobina (forma mhux normali ta' emoglobina fid-demm),
- pressjoni gholja tad-demm,
- qtugħ ta' nifs,
- tahbit mgħaġġel mhux normali tal-qalb,
- roġħda,
- bidla fil-kulur tal-ġilda. Il-ġilda tieghek tista' ssir blu
- tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demm li jista' jagħmillek il-ġilda pallida u jagħmlek dghajjef u jaqtagħlek nifsek,
- suffeġra (sfuriġa tal-ġilda u tal-ghajnejn), din għet irrapportata biss fit-trabi.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Dawn l-effetti huma l-istess fl-adulti u fit-tfal hlief għas-suffejra li giet irrapportata biss fit-trabi.

- **Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f' 10)
 - uġiġh fl-estrematajiet
 - sturdament
 - għorieq
 - tibdil fil-kulur tal-ġilda. Il-ġilda tiegħek tista' ssir blu
 - awrina blu jew ħadra
 - tarrix u tnemnin
 - toġhma abnormali fil-ħalq
 - dardir
 - **Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw minn persuna 1 f' 10)
 - uġiġh fl-istonku
 - uġiġh fis-sider
 - uġiġh ta' ras
 - ansjetà
 - uġiġh fis-sit tal-injezzjoni
 - remettar
 - **Mhux magħruf** (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli)
 - is-sindrome ta' serotonin b'Methylthioninium chloride Proveblue gie meħud ma' ċertu mediċini għal trattament ta' dipressjoni jew ansjetà, ara sezzjoni 2
 - livell imnaqqas t'emoglobina (proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demmi li jgħorru l-ossiġenu fid-demmi) għandu mnejn jiġi rapportat waqt it-testijiet tad-demmi
 - tnaqqis fiċ-ċelluli l-ħomor tad-demmi li jista' jibdel il-kulur tal-ġilda għal pallida u jagħmilha diffiċli tiegħu n-nifs u dghajjef.
 - ħsara lit-tessut lokali fis-sit tal-injezzjoni
 - suffejra (il-ġilda u u l-għajnejn jisfaru) – din giet irrapportata biss fi trabi
 - problemi fit-thaddid
 - pressjoni għolja jew baxxa
 - aġitazzjoni
 - nuqqas t'ossiġenu
 - qalb thabbat b'mod irregolari, li jinkludi qalb li thabbat b'mod abnormali bil-mod jew bil-qawwi
 - reazzjonijiet allergiċi severi (daww magħrufa bħala reazzjonijiet anafilattiċi li jistgħu jikkawgħunaw lil griżmejk jew li wiċċek jintefah, jikkawgħunaw diffikultà biex tiegħu n-nifs jew ikollok raxx sever)
 - žieda fl-metaemoglobina (għamla abnormali ta' emoglobina fid-demmi)
 - nuqqas ta' nifs
 - konfużjoni
 - roġħda
 - ħorrieqija
 - deni
 - nifs mġaġġel
 - mimmi mwassa'
 - ippurgar skolorat. Jistgħu jidhru ħodor jew blu
- sensitivita akbar għal ġilda tiegħek għad-dawl (fotosensittività)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi

tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Methylthioninium chloride Proveblue

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'għandekx tingħata din il-medicina wara d-data ta' skadenza stampata fuq il-kartuna, fuq it-tikketti fuq il-folja u fuq l-fjal-wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. It-tabib jew l-infermier jivverifika li d-data ta' skadenza fuq it-tikketta ma tkunx għaddiet qabel ma jagħtik l-injezzjoni.

Tagħmlux fil-frigġ jew friża. Żomm l-l-fjal fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-medicina għandha tintuża minnufih wara li tinfetah jew wara d-dilwizzjoni.

Tużax Methylthioninium chloride Proveblue jekk is-soluzzjoni tkun bla kulur, imdardra, jew jekk ikun fiha xi materjal jew frak.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Methylthioninium chloride Proveblue

- Is-sustanza attiva hija methylthioninium chloride.

Kull ml tas-soluzzjoni fih 5 mg methylthioninium chloride.

Kull fjal ta' 10 ml fiha 50 mg methylthioninium chloride.

Kull fjal ta' 2 ml fiha 10 mg methylthioninium chloride.

- Is-sustanza l-ohra hija l-ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Methylthioninium chloride Proveblue u l-kontenuti tal-pakkett

Methylthioninium chloride Proveblue soluzzjoni għal injezzjoni (injezzjoni) ċara ta' lewn blu skur u tiġi pprovduta f'ampulli tal-ħġieġ ċari.

Kull kaxxa fiha trej b'5 fjali ta' 10 ml.

Kull kaxxa fiha trej b'5 fjali ta' 2 ml.

Kull kaxxa fiha trej b'20 fjali ta' 2 ml.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Franza

Manifattur

Cenexi

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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
Τηλ: + 357-24-638833

Latvija

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

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
Tel: + 45 33 33 76 33

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Tahlita għall-ghoti fil-vini

Użaha minnufih kif tiftahha. Injetta bil-mod hafna fuq perjodu ta' 5 minuti.

Methylthioninium chloride Proveblue huwa ipotoniku u jista' jiġi dilwit f'soluzzjoni għal injezzjoni ta' 50 ml glukozju 50 mg/ml (5%) biex tevita l-uġiġh lokali, b'mod partikolari fil-popolazzjoni pedjatrika.

Għandu jiġi dilwit ma' soluzzjoni għal injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għaliex intwera li l-klorur inaqqas is-solubbiltà ta' methylthioninium chloride.

Aktar tagħrif dwar kif jista' jingħata Methylthioninium chloride Proveblue huwa pprovdut f'sezzjoni 3 ta' dan il-Fuljett ta' Tagħrif.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.