

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml van de oplossing bevat 5 mg methylthioniniumchloride.

Elke ampul van 10 ml bevat 50 mg methylthioniniumchloride.

Elke ampul van 2 ml bevat 10 mg methylthioniniumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere, donkerblauwe oplossing met een pH-waarde tussen 3,0 en 4,5.

De osmolaliteit ligt doorgaans tussen 10 en 15 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute symptomatische behandeling van methemoglobinemie die door geneesmiddelen en chemicaliën is veroorzaakt.

Methylthioninium chloride Proveblue is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 0 tot 17 jaar).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Methylthioninium chloride Proveblue is bedoeld voor toediening door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Volwassenen

De gebruikelijke dosis is 1 tot 2 mg per kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,2-0,4 ml per kg lichaamsgewicht, toegediend gedurende 5 minuten.

Eén uur na de eerste dosis kan een herhalingsdosis (1 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,2-0,4 ml/kg lichaamsgewicht) worden toegediend in gevallen van aanhoudende of terugkerende symptomen of wanneer de methemoglobinespiegels aanzienlijk hoger blijven dan het normale klinische bereik.

De behandeling duurt doorgaans niet langer dan één dag.

De maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de kuur is 7 mg/kg en mag niet overschreden worden, omdat Methylthioninium chloride Proveblue in hogere dan de maximale doses bij gevoelige patiënten methemoglobinemie kan veroorzaken.

In het geval van door aniline of dapson geïnduceerde methemoglobinemie is de maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de kuur 4 mg/kg (zie rubriek 4.4).

Er zijn te weinig gegevens beschikbaar ter ondersteuning van een aanbeveling voor de dosis op basis van continue infusie.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet nodig.

Nierfunctiestoornis

Bij zuigelingen ouder dan drie maanden, kinderen en adolescenten, en bij volwassenen is de aanbevolen dosering bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) 1-2 mg/kg lichaamsgewicht. Als een dosis van 1 mg/kg is gegeven, kan een uur na de eerste dosis een herhalingsdosis van 1 mg/kg worden gegeven bij aanhoudende of terugkerende symptomen of als de methemoglobinespiegel aanzienlijk hoger blijft dan het normale klinische bereik. De maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de behandeling is 2 mg/kg (zie rubriek 5.2).

Bij zuigelingen ouder dan drie maanden, kinderen en adolescenten, en bij volwassenen is de aanbevolen dosering bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²) een eenmalige dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht. De maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de behandeling is 1 mg/kg.

Methylthioniniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij kinderen van drie maanden of jonger en pasgeborenen met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15-59 ml/min/1,73m²), aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn en methylthioniniumchloride voornamelijk renaal wordt uitgescheiden. Er kunnen lagere maximale cumulatieve doses (< 0,5 mg/kg lichaamsgewicht) worden overwogen.

Bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²) wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

De veiligheid en werkzaamheid van methylthioniniumchloride bij patiënten met nierziekte in het eindstadium met en zonder dialyse, is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van methylthioniniumchloride bij patiënten met leverfunctiestoornissen is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

Zuigelingen ouder dan 3 maanden, kinderen en adolescenten:
Dezelfde dosering als voor volwassenen.

Zuigelingen in de leeftijd van 3 maanden of jonger en pasgeborenen:

De aanbevolen dosis is 0,3-0,5 mg per kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,06-0,1 ml per kg lichaamsgewicht, toegediend gedurende 5 minuten.

Eén uur na de eerste dosis kan een herhalingsdosis (0,3 tot 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,06-0,1 ml/kg lichaamsgewicht) worden toegediend in gevallen van aanhoudende of terugkerende symptomen of wanneer de methemoglobinespiegels aanzienlijk hoger blijven dan het normale klinische bereik (zie rubriek 4.4 voor belangrijke veiligheidsinformatie).

De behandeling duurt doorgaans niet langer dan één dag.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Methylthioninium chloride Proveblue is hypotoon en kan worden verdund in 50 ml glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie om plaatselijke pijn te vermijden, met name bij de pediatrische populatie.

Het moet zeer langzaam gedurende 5 minuten worden geïnjecteerd.

Het mag niet via subcutane of intrathecale injectie worden toegediend.

Voor instructies over hantering en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor andere thiazinekleurstoffen;
- Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G6PD) vanwege het risico op hemolytische anemie;
- Patiënten met door nitriet geïnduceerde methemoglobinemie tijdens de behandeling van cyanidevergiftiging;
- Patiënten met methemoglobinemie als gevolg van chlooraatvergiftiging;
- Deficiëntie van NADPH (nicotinamide-adenine-dinucleotidefosfaatreductase)-reductase.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Methylthioninium chloride Proveblue moet zeer langzaam gedurende 5 minuten worden geïnjecteerd om te voorkomen dat hoge plaatselijke concentraties van de verbinding leiden tot aanmaak van extra methemoglobine.

Het geeft urine en ontlasting een blauwgroene kleur, en de huid een blauwe kleur, hetgeen een belemmering kan vormen voor de diagnostisering van cyanose.

Bij patiënten met door aniline veroorzaakte methemoglobinemie kunnen herhaalde doses methylthioniniumchloride nodig zijn. Voorzichtigheid is geboden in de kuur met methylthioniniumchloride omdat dit de vorming van heinzlichamen en hemolytische anemie kan doen toenemen. Daarom moeten lagere doses overwogen worden en mag de cumulatieve dosis niet hoger zijn dan 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue kan de door dapson geïnduceerde hemolytische anemie verergeren vanwege de vorming van de reactieve metabooliet van dapson, hydroxylamine, die hemoglobine oxideert. Aanbevolen wordt om een cumulatieve dosis van 4 mg/kg voor de kuur niet te overschrijden bij patiënten met door dapson geïnduceerde methemoglobinemie.

In gevallen van vermoede methemoglobinemie is het raadzaam om de zuurstofverzadiging met behulp van co-oximetrie te controleren, omdat pulsoximetrie tijdens toediening van methylthioniniumchloride een verkeerde schatting van de zuurstofverzadiging kan opleveren.

Anesthesiologen moeten waken voor methemoglobinemie bij patiënten die een behandeling met dapson ondergaan en voor interferentie op de BIS (Bispectrale Index) bij toediening van Methylthioninium chloride Proveblue.

Tijdens en na behandeling met Methylthioninium chloride Proveblue moeten het electrocardiogram (ECG) en de bloeddruk gecontroleerd worden, omdat hypotensie en hartaritmie mogelijke bijwerkingen zijn (zie rubriek 4.8).

Het niet reageren op methylthioniniumchloride duidt op cytochroom-b5-reductasedeficiëntie, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie of sulfhemoglobinemie. Alternatieve behandelingen moeten worden overwogen.

Methylthioniniumchloride kan ernstig of fataal serotoninesyndroom veroorzaken wanneer het in combinatie met serotonerge middelen wordt gebruikt. Vermijd gelijktijdig gebruik van methylthioniniumchloride met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) en monoamineoxidaseremmers en opioïden (zie rubriek 4.5).

Patiënten die behandeld worden met methylthioniniumchloride in combinatie met serotonerge middelen dienen te worden gecontroleerd op het optreden van serotoninesyndroom. Als er symptomen van serotoninesyndroom optreden, stop dan met het gebruik van methylthioniniumchloride en start een ondersteunende behandeling.

Patiënten met hyperglykemie of diabetes mellitus

Bij verdunning in glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie moet methylthioniniumchloride met voorzorg worden gebruikt bij patiënten met hyperglykemie of diabetes mellitus, omdat deze aandoeningen door de glucoseoplossing kunnen verergeren.

Pediatrische patiënten

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij toediening aan pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 3 maanden vanwege de lagere concentraties NADPH-methemoglobinereductase voor de reductie van methemoglobine naar hemoglobine, waardoor deze zuigelingen gevoeliger zijn voor methemoglobinemie veroorzaakt door hoge doses methylthioniniumchloride.

Fotosensitiviteit

Methylthioniniumchloride kan een cutane fotosensitiviteitsreactie veroorzaken bij blootstelling aan sterke lichtbronnen, zoals fotherapie, lampen in operatiekamers, of plaatselijk, door licht uitzendende apparaten zoals pulse-oxymeters.

Adviseer patiënten om beschermende maatregelen te treffen tegen blootstelling aan licht, omdat fotosensitiviteit kan optreden na toediening van methylthioniniumchloride.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylthioniniumchloride moet worden vermeden in combinatie met geneesmiddelen die de serotonerge transmissie verhogen, vanwege de kans op ernstige CZS-reacties, waaronder mogelijk fataal serotoninesyndroom. Tot deze geneesmiddelen behoren SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers), bupropion, buspiron, clomipramine, mirtazapine en venlafaxine. Opioïden, bijvoorbeeld tramadol, fentanyl, pethidine en dextromethorfan, kunnen ook het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom verhogen als ze gebruikt worden in combinatie met methylthioniniumchloride. Indien intraveneuze toediening van methylthioniniumchloride niet kan worden vermeden bij patiënten die met serotonerge geneesmiddelen worden behandeld, moet de laagst mogelijke dosis worden gekozen en moet de patiënt tot 4 uur na de toediening nauwlettend op centraal zenuwstelsel (CZS)-effecten worden bewaakt (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Methylthioniniumchloride is een krachtige omkeerbare monoamineoxidaseremmer (zie rubriek 4.4).

Methylthioniniumchloride is een *in vitro* inductor van CYP1A2. Deze interactie wordt niet als klinisch relevant beschouwd, aangezien de behandeling met methylthioniniumchloride gewoonlijk niet langer duurt dan één dag.

In een geneesmiddelinteractieonderzoek had een enkele IV-dosis van 2 mg/kg Methylthioniniumchloride Proveblue geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van midazolam (CYP3A4), cafeïne (CYP1A2), omeprazol (CYP2C19), warfarine (CYP2C9) en dextromethorfan (CYP2D6).

Methylthioniniumchloride is een krachtige remmer van de transporters OCT2, MATE1 en MATE2-K.

De klinische gevolgen van de remming zijn niet bekend. De toediening van methylthioniniumchloride Proveblue heeft de potentie om de blootstelling van geneesmiddelen tijdelijk te vergroten die primair door de nieren worden geklaard met behulp van de OCT2/MATE-route, waaronder cimetidine, metformine en aciclovir.

Methylthioniniumchloride is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp). De klinische gevolgen worden minimaal geacht vanwege het tijdelijke gebruik van een enkele dosis, dat normaal gesproken in een noodsituatie plaatsvindt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van methylthioniniumchloride bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Methylthioninium chloride Proveblue mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het duidelijk noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij levensbedreigende methemoglobinemie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of methylthioniniumchloride wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van methylthioniniumchloride in de melk is niet bij dieren onderzocht. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Op basis van kinetische gegevens moet de borstvoeding tot 8 dagen na behandeling met Methylthioninium chloride Proveblue worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

In vitro is aangetoond dat methylthioniniumchloride de motiliteit van menselijk sperma op een dosisafhankelijke wijze vermindert.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Methylthioninium chloride heeft matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De rijvaardigheid kan beïnvloed worden als gevolg van verwarring, duizeligheid en mogelijk oogstoornissen.

Het risico is echter beperkt, omdat het geneesmiddel uitsluitend bedoeld is voor acute toediening in noodgevallen in het ziekenhuis.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische studies zijn duizeligheid, paresthesie, dysgeusie, misselijkheid, huidverkleuring, chromaturie, zweten, injectieplaatspijn en pijn in extremiteit.

Intraveneuze injectie van methylthioniniumchloride heeft incidenteel geleid tot hypotensie en hartaritmie, en dergelijke stoornissen kunnen in zeldzame gevallen dodelijk zijn.

Tabel met bijwerkingen

De in de onderstaande tabel vermelde bijwerkingen komen voor bij volwassenen, kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 0 tot 17 jaar) na intraveneuze toediening. De frequenties zijn onbekend (kunnen niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Wanneer de frequentie is aangegeven, is deze gebaseerd op een zeer kleine sample-omvang.

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Methemoglobinemie	Niet bekend
	Hyperbilirubinemie ¹	Niet bekend
	Hemolytische anemie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties	Niet bekend
Psychische stoornissen	Verwarde staat	Niet bekend
	Agitatie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Zeer vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Angst	Vaak
	Tremor	Niet bekend
	Koorts	Niet bekend
	Afasie	Niet bekend
	Paresthesie	Zeer vaak
	Dysgeusie	Zeer vaak
	Serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van serotonerge middelen (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5)	Niet bekend
Oogaandoeningen	Mydriasis	Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartaritmie	Niet bekend
	Tachycardie	Niet bekend
Vaataandoeningen	Hypertensie	Niet bekend
	Hypotensie	Niet bekend
Respiratoire aandoeningen en aandoeningen van thorax en mediastinum	Dyspneu	Niet bekend
	Tachypneu	Niet bekend
	Hypoxie	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Zeer vaak
	Braken	Vaak
	Buikpijn	Vaak
	Verkleurde ontlasting (blauwgroen)	Niet bekend
Aandoeningen van de huid en het onderhuids weefsel	Verkleurde huid (blauw)	Zeer vaak
	Zweten	Zeer vaak
	Urticaria	Niet bekend
	Fototoxiciteit / fotosensitiviteit	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie (blauwgroen)	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en effecten op de plaats van toediening	Pijn op de borst	Vaak
	Plaatselijke weefselnecrose op de injectieplaats	Niet bekend

	Injectieplaatspijn	Vaak
Onderzoeken	Verlaagde hemoglobinespiegel	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen	Pijn in extremiteit	Zeer vaak

¹ Alleen bij zuigelingen gemeld

Pediatrische patiënten

De bijwerkingen zijn dezelfde als bij volwassenen (behalve dat hyperbilirubinemie alleen bij zuigelingen is gemeld).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Patiënten zonder methemoglobinemie

De toediening van grote intraveneuze doses (≥ 7 mg/kg) Methylthionium chloride Proveblue aan patiënten die geen methemoglobinemie hebben, veroorzaakt misselijkheid en braken, beklemmend gevoel op de borst, pijn op de borst, tachycardie, ongerustheid, overmatig transpireren, tremor, mydriasis, blauwgroene verkleuring van de urine, blauwkleuring van de huid en slijmvliezen, buikpijn, duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn, verwarring, hypertensie, lichte methemoglobinemie (tot 7%) en veranderingen in het electrocardiogram (afvlakking of inversie van de T-golf). Deze kenmerken gaan doorgaans binnen 2-12 uur na de injectie over.

Patiënten met methemoglobinemie

Cumulatieve doses methylthioniumchloride kunnen leiden tot dyspneu en tachypneu, vermoedelijk verband houdend met verminderde beschikbaarheid van zuurstof als gevolg van methemoglobinemie, pijn op de borst, tremor, cyanose en hemolytische anemie.

Hemolytische anemie is ook gemeld in gevallen van ernstige overdosering (20-30 mg/kg) bij zuigelingen en kinderen met methemoglobinemie die door aniline of chloraten is veroorzaakt. Hemodialyse kan worden toegepast bij patiënten met ernstige hemolyse.

Pediatrische patiënten

Hyperbilirubinemie is waargenomen bij zuigelingen na toediening van 20 mg/kg methylthioniumchloride.

Twee zuigelingen zijn overleden na toediening van 20 mg/kg methylthioniumchloride. Beide zuigelingen hadden een complexe medische toestand en het methylthioniumchloride was slechts ten dele verantwoordelijk.

De patiënt moet bewaakt worden, de methemoglobinespiegel moet worden gecontroleerd en indien nodig moeten er passende ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alle overige therapeutische producten, antidota, ATC-code: V03AB17

In vivo versnellen lage concentraties methylthioniumchloride de omzetting van methemoglobine naar hemoglobine.

Waargenomen is dat Methylthionium chloride Proveblue weefsels selectief aankleurt. Het gebruik ervan bij bijschildklieroperaties (niet geïndiceerd) heeft geleid tot schadelijke CZS-effecten wanneer het gelijktijdig met serotonerge geneesmiddelen werd toegediend (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van methylthioniumchloride voor de behandeling van methemoglobinemie in de pediatrische populatie is in twee retrospectieve onderzoeken en één open, gerandomiseerd klinisch onderzoek aangetoond. In de literatuur zijn ook case-reports van de werkzaamheid beschikbaar. Zie rubriek 4.4 voor belangrijke veiligheidsinformatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt Methylthionium chloride Proveblue snel door weefsels opgenomen. Het wordt ook via de orale weg snel opgenomen. Het merendeel van de dosis wordt via de urine uitgescheiden, doorgaans in de vorm van leucomethylthioniumchloride.

De gemiddelde (SD) terminale halfwaardetijd van methylthioniumchloride na intraveneuze toediening is 24,7 (7,2) uur.

Na een enkele dosis van 1 mg/kg methylthioniumchloride steeg de AUC_{0-96h} met 52%, 116% en 192% bij personen met respectievelijk een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) 60-89 ml/min/1.73m²), matige (eGFR 30-59 ml/min/1.73m²) en ernstige (eGFR 15-29 ml/min/1.73m²) nierinsufficiëntie. De C_{max} steeg met 42%, 34% en 15% bij personen met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie. De halfwaardetijd was ongewijzigd bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Er werd een langere gemiddelde halfwaardetijd van 33 uur gemeld bij personen met ernstige nierinsufficiëntie.

De AUC_{0-96h} van Azure B na een enkele dosis van 1 mg/kg steeg met 29%, 94% en 339% bij personen met respectievelijk lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) 60-89 ml/min/1,73m²), matige (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) en ernstige (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²) nierinsufficiëntie. De C_{max} steeg met 23%, 13% en 65% bij personen met respectievelijk lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie.

Methylthioniumchloride is een *in vitro* remmer van P-gp.

Methylthioniumchloride Proveblue is geen *in vitro* substraat voor BCRP of OCT2 en is geen *in vitro* remmer van BCRP, OAT1 of OAT3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Uit toxiciteitsonderzoek gedurende één maand met herhaalde dosering aan honden bleken geen macroscopische toxische effecten.

Bijwerkingen die zijn waargenomen bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar met klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke betekenis voor klinisch gebruik, waren regeneratieve anemie met verhoogde gemiddelde bloedplaatjesgehalten en fibrinogeenspiegels, een minimale verhoging van de gemiddelde bloedwaarden van totaal bilirubine en een verhoogde incidentie van matige bilirubinespiegels in de urine.

Genotoxiciteit

Methylthioniniumchloride bleek mutageen in genmutatie-tests met bacteriën en muislymfoomcellen, maar niet in muismicronucleustests *in vivo* bij intraveneuze toediening van 62 mg/kg.

Carcinogeniteit

Bij mannetjesmuizen en mannetjesratten zijn aanwijzingen gevonden voor een carcinogene werking van methylthioniniumchloride. Bij vrouwtjesmuizen waren de aanwijzingen voor een carcinogene werking ambigu. Bij vrouwtjes ratten zijn geen aanwijzingen voor een carcinogene werking waargenomen.

Reproductietoxicologie

In vitro is aangetoond dat methylthioniniumchloride de motiliteit van menselijk sperma op een dosisafhankelijke wijze vermindert. Ook is aangetoond dat het de groei van tweecellige muizenembryo's en de aanmaak van progesteron door gekweekte humane luteïne cellen remt. Bij ratten en konijnen zijn teratogene effecten met foetale en maternale toxiciteit gemeld. Bij ratten zijn verhoogde resorptiesnelheden waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6. Het mag beslist niet worden gemengd met natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie omdat is aangetoond dat chloride de oplosbaarheid van methylthioniniumchloride vermindert.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Na openen of verdunning: Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van openen/verdunning geen risico op microbiële besmetting inhoudt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden na openen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De ampul in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen ampullen.

Elke karton bevat een bakje met 5 ampullen met 10 ml.

Elke karton bevat een bakje met 5 of 20 ampullen met 2 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Slechts voor eenmalig gebruik.

Methylthionium chloride Proveblue kan worden verdund in 50 ml glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie om plaatselijke pijn te vermijden, met name bij de pediatrische populatie. Alvorens het middel toe te dienen, wordt aanbevolen te controleren of de parenterale oplossingen vrij van deeltjes zijn. Gebruik Methylthionium chloride Proveblue niet indien de oplossing verkleurd of troebel is, of als er een neerslag van deeltjes aanwezig is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PROVEPHARM SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 mei 2011
Datum van laatste verlenging: 8 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml oplossing voor injectie
methylthioniniumchloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml van de oplossing bevat 5 mg methylthioniniumchloride.
Elke ampul van 10 ml bevat 50 mg methylthioniniumchloride.
Elke ampul van 2 ml bevat 10 mg methylthioniniumchloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
5 ampullen van 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampullen van 2 ml
20 ampullen van 2 ml
10 mg/2 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor intraveneus gebruik.
Voor langzame intraveneuze injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na openen of verdunning worden gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De ampul in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Slechts voor eenmalig gebruik.

Oplossing die in de geopende ampullen overblijft, moet worden weggegooid.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

AMPUL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injectie
methylthioniniumchloride
Uitsluitend voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml oplossing voor injectie methylthioniniumchloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Methylthioninium chloride Proveblue en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Methylthioninium chloride Proveblue niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt Methylthioninium chloride Proveblue gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Methylthioninium chloride Proveblue?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Methylthioninium chloride Proveblue en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Methylthioniniumchloride (ook bekend als methyleenblauw) behoort tot een groep van geneesmiddelen genaamd antidota.

Methylthioninium chloride Proveblue wordt aan u of uw kind (in de leeftijd van 0 tot 17 jaar) toegediend ter behandeling van stoornissen in uw/zijn bloed als gevolg van blootstelling aan bepaalde geneesmiddelen of chemicaliën die een ziekte genaamd methemoglobinemie kunnen veroorzaken.

Bij methemoglobinemie bevat uw bloed te veel methemoglobine (een afwijkende vorm van hemoglobine die niet goed zuurstof door uw lichaam kan vervoeren). Dit geneesmiddel helpt bij het herstel van uw normale hemoglobinespiegel en van het vervoer van zuurstof in het bloed.

2. Wanneer mag u Methylthioninium chloride Proveblue niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u Methylthioninium chloride Proveblue niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor methylthioniniumchloride of andere thiazinekleurstoffen.
- Als uw lichaam niet genoeg van het enzym G6PD (glucose-6-fosfaatdehydrogenase) aanmaakt.
- Als uw lichaam niet genoeg van het enzym NADPH-reductase (nicotinamide-adenine-dinucleotidofosfaatreductase) aanmaakt.
- Als uw bloedstoornis is veroorzaakt door nitriet tijdens de behandeling van cyanidevergiftiging.
- Als uw bloedstoornis is veroorzaakt door chloraatvergiftiging.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Als u een matige of ernstige nierziekte heeft, dan is een lagere eenmalige dosis (maximaal 1 tot 2 mg/kg) nodig.
- Als uw bloedstoornis veroorzaakt is door een chemische stof genaamd aniline, die in kleurstoffen zit. In dat geval zijn wellicht lagere doses nodig en mag de totale dosis niet hoger zijn dan 4 mg/kg (zie rubriek 3 van deze bijsluiter).

- Als uw bloedstoornis is veroorzaakt door een geneesmiddel genaamd dapson (dat wordt gebruikt voor de behandeling van lepra en andere huidaandoeningen). In dat geval zijn wellicht lagere doses nodig en mag de totale dosis niet hoger zijn dan 4 mg/kg (zie rubriek 3).
- Als u hyperglykemie of diabetes mellitus heeft, omdat deze aandoeningen verergerd kunnen worden door de glucoseoplossing die voor de verdunning van het geneesmiddel wordt gebruikt.
- Uw urine en ontlasting kunnen blauwgroen kleuren en uw huid kan mogelijk blauw kleuren als u met Methylthioninium chloride Proveblue wordt behandeld. Deze verkleuring is te verwachten en verdwijnt na de behandeling.

Als een van de bovenstaande omstandigheden op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts.

Fotosensitiviteit

Methylthioniniumchloride kan een fotosensitiviteitsreactie in de huid veroorzaken (een reactie die lijkt op zonnebrand) bij blootstelling aan sterke lichtbronnen, zoals lichttherapie, lampen in operatiekamers en pulse-oxymeters.

Er moeten beschermende maatregelen tegen blootstelling aan licht worden getroffen.

Controles

U wordt tijdens en na behandeling met Methylthioninium chloride Proveblue gecontroleerd.

Kinderen

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met Methylthioninium chloride Proveblue?

- Bij pasgeborenen en zuigelingen in de leeftijd van 3 maanden of jonger worden lagere doses aanbevolen (zie rubriek 3 van deze bijsluiting).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Methylthioninium chloride Proveblue nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

U mag Methylthioninium chloride Proveblue niet gelijktijdig toegediend krijgen met bepaalde geneesmiddelen tegen depressie of angst die een stof in de hersenen genaamd serotonine beïnvloeden. Bij gebruik in combinatie met deze geneesmiddelen kan methylthioniniumchloride serotoninesyndroom veroorzaken, dat soms levensbedreigend kan zijn. Zulke geneesmiddelen zijn onder andere:

- selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline en zimelidine;
- bupropion;
- buspiron;
- clomipramine;
- mirtazapine;
- venlafaxine
- monoamineoxidaseremmers

Sterke pijnstillers (Opioiden), bijvoorbeeld tramadol, fentanyl, pethidine en dextromethorfan, kunnen ook het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom verhogen, als ze gebruikt worden in combinatie met methylthioniniumchloride.

Als het intraveneus gebruik van Methylthioninium chloride echter niet vermeden kan worden, moet u de laagst mogelijke dosis krijgen en tot 4 uur na toediening nauwlettend bewaakt worden.

Als u twijfelt of u dit geneesmiddel wel mag krijgen, raadpleeg dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het gebruik van Methylthionium chloride Proveblue tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen tenzij het duidelijk nodig is, bijvoorbeeld in een levensbedreigende situatie.

Omdat niet helemaal bekend is of methylthioniumchloride in de moedermelk terecht komt, moet de borstvoeding tot 8 dagen na toediening van dit middel worden gestaakt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen auto of ander voertuig, of gebruik geen machines omdat methylthioniumchloride matige invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe wordt Methylthionium chloride Proveblue gebruikt?

Uw arts injecteert dit geneesmiddel langzaam gedurende 5 minuten in een ader (intraveneus).

Volwassenen, kinderen ouder dan 3 maanden en ouderen

De gebruikelijke dosis is 1 tot 2 mg per kilogram van uw lichaamsgewicht, d.w.z. 0,2 tot 0,4 ml per kilogram, toegediend in 5 minuten. Indien nodig kan na één uur een tweede dosis worden toegediend.

De maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de kuur is 7 mg/kg.

Als uw bloedstoornis door aniline of dapson is veroorzaakt, mag de totale cumulatieve dosis niet hoger zijn dan 4 mg/kg (zie rubriek 2).

Doorgaans duurt een behandeling maximaal één dag.

Nierfunctiestoornis

Bij zuigelingen ouder dan drie maanden, kinderen en adolescenten, en bij volwassenen is de aanbevolen dosering bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) 1-2 mg/kg lichaamsgewicht. Als een dosis van 1 mg/kg is gegeven, kan een uur na de eerste dosis een herhalingsdosis van 1 mg/kg worden gegeven bij aanhoudende of terugkerende symptomen of als de methemoglobinespiegel aanzienlijk hoger blijft dan het normale klinische bereik. De maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de behandeling is 2 mg/kg.

Bij zuigelingen ouder dan drie maanden, kinderen en adolescenten, en bij volwassenen is de aanbevolen dosering bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²) een eenmalige dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht. De maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de behandeling is 1 mg/kg.

Methylthioniumchloride moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij kinderen van drie maanden of jonger en pasgeborenen met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (eGFR 15-59 ml/min/1,73m²), aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn en methylthioniumchloride voornamelijk renaal wordt uitgescheiden. Er kunnen lagere maximale cumulatieve doses (< 0,5 mg/kg lichaamsgewicht) worden overwogen.

Bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²) wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Zuigelingen in de leeftijd van 3 maanden of jonger

De aanbevolen dosis is 0,3 tot 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,06 tot 0,1 ml/kg gedurende 5 minuten.

Bij aanhoudende of terugkerende symptomen kan na één uur een herhalingsdosis (0,3 tot 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,06 tot 0,1 ml/kg) worden toegediend. Doorgaans duurt een behandeling niet langer dan één dag.

Dit geneesmiddel kan worden verdund in 50 ml glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie om plaatselijke pijn te vermijden, met name bij kinderen.

Hebt u te veel Methylthioninium chloride Proveblue toegediend gekregen?

Omdat dit geneesmiddel in het ziekenhuis aan u wordt toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u te veel of te weinig zult krijgen. Raadpleeg echter uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- misselijkheid;
- buikpijn;
- pijn op de borst;
- duizeligheid;
- hoofdpijn;
- zweten;
- verwarring;
- verhoogd gehalte methemoglobine (een afwijkende vorm van hemoglobine in het bloed);
- hoge bloeddruk;
- kortademigheid;
- abnormaal snelle hartslag;
- beven;
- verkleuring van de huid. Uw huid kan blauw kleuren;
- verminderd aantal rode bloedcellen, waardoor uw huid bleek wordt en u kortademig en zwak wordt;
- geelzucht (geelkleuring van de huid en ogen), dit is alleen waargenomen bij zuigelingen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan Methylthionium chloride Proveblue bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Deze bijwerkingen zijn gelijk bij volwassenen en kinderen, behalve dat geelzucht alleen bij zuigelingen is waargenomen.

- **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
 - pijn in extremiteit
 - duizeligheid
 - zweten
 - huidverkleuring. Uw huid kan blauw kleuren.
 - blauwe of groene urine
 - doof gevoel en tinteling
 - abnormale smaak in mond
 - misselijkheid

- **Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
 - maagpijn
 - pijn op de borst
 - hoofdpijn
 - angst
 - injectieplaatspijn
 - braken

- **Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
 - serotoninesyndroom wanneer Methylthioniumchloride Proveblue met bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van depressie of angst is gebruikt, zie rubriek 2
 - verlaagde hemoglobine (eiwit in rode bloedcellen die zuurstof in het bloed transporteren) kan worden gemeld tijdens bloedtests
 - afname van rode bloedcellen, waardoor uw huid bleek kan worden en u buiten adem en verzwakt kunt raken
 - plaatselijke weefselbeschadiging bij de injectieplaats
 - geelzucht (gele verkleuring van de huid of het oogwit) - dit is alleen gemeld bij zuigelingen
 - spraakproblemen
 - hoge of lage bloeddruk
 - agitatie
 - zuurstofgebrek
 - onregelmatige hartslag, inclusief een abnormaal trage of snelle hartslag
 - ernstige allergische reacties (zogenaamde anafylactische reactie waardoor uw keel of gezicht kan gaan zwellen, of waardoor u moeite met ademen of ernstige huiduitslag kunt krijgen)
 - een toename van methemoglobine (een abnormale vorm van of hemoglobine in het bloed)
 - kortademigheid
 - verwardheid
 - beven
 - netelroos
 - koorts
 - snelle ademhaling
 - verwijde pupillen
 - verkleurde stoelgang. Deze kan groen of blauw kleuren
 - verhoogde gevoeligheid van uw huid voor licht (fotosensitiviteit)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook

rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u Methylthioninium chloride Proveblue?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de etiketten van de doos, de blister en de ampul na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. De arts of verpleegkundige controleert of de houdbaarheidsdatum niet is verstreken voordat het middel bij u wordt geïnjecteerd.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. De ampul in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na openen of verdunning worden gebruikt.

Gebruik Methylthioninium chloride Proveblue niet indien de oplossing verkleurd of troebel is, of als er een neerslag van deeltjes aanwezig is.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in Methylthioninium chloride Proveblue?

- De werkzame stof is methylthioniniumchloride.

Elke ml van de oplossing bevat 5 mg methylthioniniumchloride.

Elke ampul van 10 ml bevat 50 mg methylthioniniumchloride.

Elke ampul van 2 ml bevat 10 mg methylthioniniumchloride.

- De andere stof is water voor injectie.

Hoe ziet Methylthioninium chloride Proveblue eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Methylthioninium chloride Proveblue is een heldere, donkerblauwe oplossing voor injectie en wordt geleverd in kleurloze glazen ampullen.

Elke doos bevat een bakje met 5 ampullen met 10 ml.

Elke doos bevat een bakje met 5 ampullen met 2 ml.

Elke doos bevat een bakje met 20 ampullen met 2 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrijk

Fabrikant

Cenexi

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Luxembourg/Luxemburg

Pharmanovia Benelux B.V.

Tel.: + 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

Τηλ: + 357-24-638833

Latvija

Provepharm SAS

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

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 657454

Suomi/Finland

Pharmanovia A/S

Puh/Tel: + 45 33 33 76 33

Sverige

Pharmanovia A/S

Tel: + 45 33 33 76 33

United Kingdom (Northern Ireland)

Provepharm SAS

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Bereiding voor intraveneuze toediening

Onmiddellijk na openen gebruiken. Zeer langzaam gedurende 5 minuten injecteren.

Methylthionium chloride Proveblue is hypotoon en kan worden verdund in 50 ml glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%) voor injectie om plaatselijke pijn te vermijden, met name bij de pediatrische populatie.

Het mag niet worden gemengd met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0.9%) voor injectie omdat is aangetoond dat chloride de oplosbaarheid van methylthioniumchloride vermindert.

Zie rubriek 3 van de bijsluiter voor aanvullende informatie over de wijze van toediening van Methylthionium chloride Proveblue.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.