

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg metylthioniniumklorid.

Hver 10 ml ampulle inneholder 50 mg metylthioniniumklorid.

Hver 2 ml ampulle inneholder 10 mg metylthioniniumklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Klar, mørkeblå oppløsning med pH-verdi på mellom 3,0 og 4,5.

Osmolaliteten er normalt mellom 10 og 15 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt symptomatisk behandling av medisinsk og kjemisk industert methemoglobinemi.

Methylthioninium chloride Proveblue er indisert for voksne, barn og ungdom (i alderen 0 til 17 år).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Methylthioninium chloride Proveblue skal kun administreres av helsepersonell.

Dosering

Voksne

Vanlig dose er 1 til 2 mg per kg kroppsvekt, dvs. 0,2-0,4 ml per kg kroppsvekt, gitt over en periode på 5 minutter.

Gjentatt dose (1 til 2 mg/kg kroppsvekt, dvs. 0,2-0,4 ml/kg kroppsvekt) kan administreres én time etter første dose for tilfeller av vedvarende eller tilbakevendende symptomer, eller dersom methemoglobinnivået forblir betydelig høyere enn det normale, kliniske området. Behandlingen tar normalt kun én dag.

Maksimalt anbefalt kumulativ behandlingsdose er 7 mg/kg. Denne dosen bør ikke overskrides fordi høyere dosering av metylthioniniumklorid kan føre til at følsomme pasienter utvikler methemoglobinemi.

For tilfeller av methemoglobinemi industert av anilin eller dapson, er den maksimalt anbefalte kumulative behandlingsdosen 4 mg/kg (se pkt. 4.4).

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å kunne gi en doseanbefaling for kontinuerlig infusjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos spedbarn over 3 måneder, barn, ungdom og hos voksne, er den anbefalte dosering hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) 1-2 mg/kg per kroppsvekt. Dersom det gis en 1 mg/kg dose, kan en gjentatt dose på 1 mg/kg gis én time etter den første dosen ved vedvarende eller tilbakevendende symptomer eller dersom methemoglobin-nivåene er vesentlig høyere enn det normale kliniske området. Maksimal anbefalt kumulativ dose for behandlingen er 2 mg/kg (se pkt 5.2).

Hos spedbarn over 3 måneder, barn, ungdom og hos voksne, er den anbefalte dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) én enkeltdose på 1 mg/kg per kroppsvekt. Maksimal anbefalt kumulativ dose for behandlingen er 1 mg/kg.

Metyltioniniumklorid skal brukes med forsiktighet hos spebarn som er 3 måneder eller yngre og nyfødte, med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²). Det foreligger ikke noen tilgjengelige data og metyltationiniumklorid i overveiende grad elimineres via nyrene. Lavere maksimale kumulative doser (<0,5 mg/kg kroppsvekt) kan overveies.

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

Sikkerheten og virkningen av metyltationiniumklorid hos pasienter med nyresvikt i sluttstadiet med eller uten dialyse, er ikke etablert. Det foreligger ingen data.

Nedsatt leverfunksjon

Det kan ikke gis noen anbefalinger vedrørende dosejustering basert på tilgjengelige data fra studier. Se pkt 5.2.

Pediatrisk populasjon

Spedbarn fra 3 måneder, barn og ungdom:
Samme dosering som for voksne.

Spedbarn i alderen 3 måneder eller yngre samt nyfødte:

Anbefalt dose er 0,3 til 0,5 mg/kg per kg kroppsvekt, dvs. 0,06 til 0,1 ml/kg per kg kroppsvekt, gitt over en periode på 5 minutter.

Gjentatt dose (0,3 til 0,5 mg/kg kroppsvekt, dvs. 0,06-0,1 ml/kg kroppsvekt) kan administreres én time etter første dose for tilfeller av vedvarende eller tilbakevendende symptomer, eller dersom methemoglobinnivået forblir betydelig høyere enn det normale, kliniske området (se pkt. 4.4 for viktig sikkerhetsinformasjon).

Behandlingen tar normalt kun én dag.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Methylthioninium chloride Proveblue er hypotonisk og kan fortynnes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å unngå lokal smerte, spesielt hos den pediatriske populasjon.

Det må injiseres meget langsomt, over en periode på 5 minutter.

Oppløsningen må ikke administreres som subkutan eller intramuskulær injeksjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre tiazin-fargestoffer
- Pasienter med mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase (G6PD) på grunn av risikoen for hemolytisk anemi
- Pasienter med nitritt-indusert methemoglobinemi under behandling av cyanid forgiftning
- Pasienter med methemoglobinemi som skyldes klorforgiftning
- Mangel på NADPH (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat)-reduktase.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Methylthioninium chloride Proveblue må injiseres meget langsomt over en periode på 5 minutter for å hindre at høye lokale konsentrasjoner av stoffet produserer ytterligere methemoglobin.

Legemidlet gir urin og avføring en blågrønn farge og huden en blåaktig farge som kan hindre diagnostisering av cyanose.

Det kan være nødvendig med gjentatte doser av metylthioniniumklorid hos pasienter med anilindusert methemoglobinemi. Det må utvises forsiktighet under behandling med metylthioniniumklorid da denne behandlingsmetoden kan innvirke på dannelsen av Heinz-legemer og hemolytisk anemi. Lavere doser bør derfor vurderes, og den totale kumulative dosen skal ikke overskride 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue kan forverre dapsonindusert hemolytisk anemi fordi dapson metaboliseres til reaktiv hydroksylamin som oksiderer hemoglobin. For pasienter med dapsonindusert methemoglobinemi anbefales det å ikke overskride den kumulative behandlingsdosen på 4 mg/kg.

For tilfeller av suspekt methemoglobinemi anbefales det å kontrollere oksygenmetningen med co-oksymetri når tilgjengelig. Dette fordi pulsoksimetri kan gi en falsk estimering av oksygenmetningen under administrasjon av metylthioniniumklorid.

Anestesiologer må være oppmerksomme på methemoglobinemi hos pasienter som får dapsonbehandling, og på BIS-forstyrrelser (bispektral indeks) ved administrasjon av Methylthioninium chloride Proveblue.

Elektrokardiogram (EKG) og blodtrykk bør overvåkes under og etter behandling med Methylthioninium chloride Proveblue da hypertensjon og hjertearytmi er mulige bivirkninger (se punkt 4.8).

Manglende respons på metylthioniniumklorid tyder på mangel på cytochrom-b5-reduktase, mangel på glukose-6-fosfatdehydrogenase eller sulfhemoglobinemi. Alternative behandlingsmetoder bør vurderes.

Metylthioniniumklorid kan forårsake alvorlig eller fatalt serotonergt syndrom når det brukes i kombinasjon med serotonerge legemidler. Unngå samtidig bruk av metylthioniniumklorid med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-er) og monoaminoksydasehemmere og opioider (se pkt. 4.5).

Pasienter som behandles med metylthioniniumklorid i kombinasjon med andre serotonerge legemidler bør overvåkes for utvikling av serotonergt syndrom. Dersom symptomer på serotonergt syndrom oppstår, skal bruken av metylthioniniumklorid seponeres og støttende behandling igangsettes.

Pasienter med hyperglykemi eller diabetes mellitus

Hvis fortynnet i glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning, må metyltinioniumklorid brukes med forsiktighet hos pasienter med hyperglykemi eller diabetes mellitus da disse tilstandene kan forverres av glukoseoppløsningen.

Pediatrisk populasjon

Ekstrem forsiktighet må utvises ved administrasjon til nyfødte og spedbarn under 3 måneder på grunn av lavere konsentrasjoner av NADPH-methemoglobin-reduktase som er nødvendig for å redusere methemoglobin til hemoglobin. Nyfødte blir dermed mer følsomme overfor methemoglobinemi induisert av høye doser metyltinioniumklorid.

Fotosensitivitet

Metyltinioniumklorid kan forårsake en kutan fotosensitivitetsreaksjon ved eksponering for sterke lyskilder som f.eks. fototerapi, de som finnes i operasjonssaler eller lokalt fra lysutstyr som f.eks. pulsoksymetere.

Gi pasientene råd om beskyttende tiltak mot eksponering for lys siden fotosensitivitet kan oppstå etter administrasjon av metyltinioniumklorid.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metyltinioniumklorid skal ikke gis til pasienter som får legemidler som fremmer serotonintransmisjonen, på grunn av muligheten for alvorlige CNS reaksjoner, inkludert serotonergt syndrom med potensielt fatalt utfall. Disse omfatter SSRI-er (selektive serotoninreopptakshemmere), bupropion, buspiron, klomipramin, mirtazapin og venlafaksin. Opioider, for eksempel tramadol, fentanyl, petidin og dextrometorfan, kan også øke risikoen for å utvikle serotonin syndrom når de brukes i kombinasjon med metyltinioniumklorid. Dersom det ikke er mulig å unngå intravenøs administrasjon av metyltinioniumklorid til pasienter som behandles med serotonerge legemidler, må den minste dosen velges. Pasienten må også overvåkes nøye for sentralnervesystemet (CNS)-bivirkninger i opptil 4 timer etter administrasjonen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Metyltinioniumklorid er en potent reversibel hemmer av monoaminoksidase (se pkt. 4.4).

Metyltinioniumklorid er en *in vitro*-induktor av CYP1A2. Denne interaksjonen anses ikke for å være klinisk relevant, siden behandling med metyltinioniumklorid vanligvis ikke overgår én dag.

I en legemiddelinteraksjonsstudie, hadde én enkelt intravenøs dose på 2 mg/kg metyltinioniumklorid Proveblue ikke en klinisk relevant virkning på farmakokinetikken for midazolam (CYP3A4), kaffein (CYP1A2), omeprazol (CYP2C19), warfarin (CYP2C9) og dextrometorfan (CYP2D6).

Metyltinioniumklorid er en potent hemmer av transportørene OCT2, MATE1 og MATE2-K. De kliniske følgene av denne hemmingen er ikke kjent. Administrasjon av Methylthioninium chloride Proveblue har potensial til forbigående å øke eksponeringen av legemidler som primært elimineres ved renal transport som involverer OCT2/MATE-veien, inkludert cimetidin, metformin og aciklovir.

Metyltinioniumklorid er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). De kliniske følgene blir imidlertid vurdert som minimale på grunn av at legemidlet vanligvis brukes kortvarig og med enkeltdosering i forbindelse med akutte nødsituasjoner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige data om bruk av metyltinioniumklorid hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Methylthioninium chloride Proveblue skal ikke brukes under graviditet hvis ikke det er helt nødvendig, f.eks. ved livstruende methemoglobinemi.

Amming

Det er ukjent om metyltinioniumklorid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det har ikke blitt utført studier på utskilling av metyltinioniumklorid i melk hos dyr. Det kan ikke utelukkes at det foreligger en risiko for nyfødte/spedbarn. På bakgrunn av kinetikdata bør det gjøres et opphold i ammingen på opptil 8 dager etter behandling med Methylthioninium chloride Proveblue.

Fertilitet

I *in vitro*-studier er det vist at metyltinioniumklorid reduserer motiliteten av sæd hos mennesker på en doseavhengig måte.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metylthioniniumklorid har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Kjøring kan påvirkes på grunn av konfusjon, svimmelhet og mulige synsforstyrrelser. Risikoen er imidlertid begrenset fordi legemidlet kun er beregnet på akutt administrasjon i nødssituasjoner ved sykehus.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene som ble observert i de kliniske studiene er svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelse, kvalme, misfarging av hud, kromaturi, hyperhidrose, smerter på injeksjonsstedet og smerter i ekstremitetene.

Intravenøs injeksjon av metyltinioniumklorid har i enkelte tilfeller forårsaket hypertensjon og hjertearytmi, og slike tilstander kan i sjeldne tilfeller vise seg å være fatale.

Bivirkningstabell

Bivirkningene oppført i tabellen nedenfor, forekommer hos voksne, barn og ungdom (i alderen 0 til 17 år) etter intravenøs administrasjon. Frekvensene er ikke kjent (kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelig data). Når frekvensen er angitt, er den basert på et svært lite antall personer.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Methemoglobinemi	Ikke kjent
	Hyperbilirubinemi ¹	Ikke kjent
	Hemolytisk anemi	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktiske reaksjoner	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Konfusjon	Ikke kjent
	Agitasjon	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Svært vanlige

	Hodepine	Vanlige
	Angst	Vanlige
	Skjelving	Ikke kjent
	Feber	Ikke kjent
	Afasi	Ikke kjent
	Parestesi	Svært vanlige
	Smaksforstyrrelse	Svært vanlige
	Serotonergt syndrom ved samtidig bruk av serotonerge legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5)	Ikke kjent
Øyesykdommer	Mydriasis	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Hjertearytmi	Ikke kjent
	Takykardi	Ikke kjent
Karsykdommer	Hypertensjon	Ikke kjent
	Hypotensjon	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Åndenød (dyspné)	Ikke kjent
	Takypné (økt respirasjonsfrekvens)	Ikke kjent
	Hypoksi	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Magesmerter	Vanlige
	Misfarget avføring (blå-grønn)	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Misfarging av huden (blå)	Svært vanlige
	Svette	Svært vanlige
	Urtikaria	Ikke kjent
	Fototoksisitet/fotosensitivitet	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Kromaturi (blå-grønn farge på urinen)	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brystsmerte	Vanlige
	Lokal vevsnekrose på injeksjonsstedet	Ikke kjent
	Smerter på injeksjonsstedet	Vanlige
Undersøkelser	Reduksjon i hemoglobin	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Smerter i ekstremitetene	Svært vanlige

¹ Bare rapportert hos spedbarn

Pediatrisk populasjon

Bivirkninger er de samme som for voksne (med unntak av hyperbilirubinemi som bare er rapportert hos spedbarn).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Personer som ikke har methemoglobinemi

Administrasjon av store intravenøse doser (≥ 7 mg/kg) Methylthioninium chloride Proveblue til personer som ikke har methemoglobinemi, induserer kvalme og oppkast, brysttetthet, brystsmerte, takykardi, engstelse, sterk svetting, skjelving, mydriasis, blå-grønn farge på urinen, blåfarging av hud og slimhinner, magesmerte, svimmelhet, parestesi, hodepine, konfusjon, hypertensjon, mild methemoglobinemi (opptil 7 %) og EKG-enderinger (utflating eller inversjon av T-bølger). Disse virkningene gir seg vanligvis innen 2-12 timer etter injeksjonen.

Personer med methemoglobinemi

Kumulative doser av metylthioniniumklorid kan føre til dyspné og takypné, formodentlig relatert til redusert tilgjengelighet av oksygen forårsaket av methemoglobinemi, brystsmerte, skjelving, cyanose og hemolytisk anemi.

Hemolytisk anemi har også blitt rapportert ved tilfeller av alvorlig overdosering (20-30 mg/kg) hos spedbarn og voksne med methemoglobinemi induert av anilin eller klor. Hemodialyse kan brukes på pasienter med alvorlig hemolyse.

Pediatrisk populasjon

Hyperbilirubinemi har blitt rapportert hos spedbarn etter administrasjon av metylthioniniumklorid 20 mg/kg.

Død forekom hos 2 spedbarn etter administrasjon av metylthioniniumklorid 20 mg/kg. Begge spedbarna hadde komplekse medisinske tilstander og metylthioniniumklorid var bare delvis ansvarlig.

Pasienten skal holdes under observasjon. Methemoglobinnivået skal overvåkes og passende støttetiltak må iverksettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske preparater, midler mot forgiftninger, ATC-kode: V03AB17

I lave konsentrasjoner *in vivo* kan metylthioniniumklorid fremskynde hastigheten på omdannelsen av methemoglobin til hemoglobin.

Methylthioninium chloride Proveblue har vist seg å farge vev selektivt. Bruk ved paratyreoideakirurgi (ikke indisert) har induert CNS-bivirkninger ved administrasjon sammen med serotonerge legemidler (se punkt 4.5).

Pediatrisk populasjon

Effekten av metyltioniniumklorid ved behandling av methemoglobinemi hos den pediatriske populasjonen, ble påvist i to retrospektive studier og ett åpent, randomisert klinisk forsøk. Kasusrapporter angående effekt er også tilgjengelig. Se punkt 4.4 for viktig sikkerhetsinformasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Methylthioninium chloride Proveblue tas raskt opp av vevet etter intravenøs administrasjon. Det absorberes også godt via oral administrasjon. Hoveddelen av dosen utskilles i urinen, vanligvis i form av leukometyltioniniumklorid.

Dette betyr at (SD) terminal halveringstid for metyltioniniumklorid etter intravenøs administrasjon er 24,7 (7,2) timer.

Methylthioninium chloride Proveblue er en *in vitro*-hemmer av P-gp.

Methylthioninium chloride Proveblue er ikke et *in vitro*-substrat for BCRP eller OCT2, og er ikke en hemmer av BCRP, OAT1 eller OAT3 *in vitro*.

Farmakokinetikk hos populasjoner med nedsatt nyrefunksjon

Etter én enkelt 1 mg/kg dose med metyltioniniumklorid, økte AUC_{0-96t} med 52 %, 116 % og 192 % hos individer med lett (estimert glomerular filtrasjonshastighet (eGFR) 60 – 89 mL/min/1,73 m²), moderat (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) og alvorlig (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, respektivt. C_{max} økte med 42 %, 34 % og 15 % hos individer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, respektivt. Halveringstiden var uendret hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. En lengre gjennomsnittlig halveringstid på 33 timer ble rapportert hos individer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

AUC_{0-96t} for Azure B etter én enkelt 1 mg/kg dose økte med 29 %, 94 % og 339 % hos individer med lett (estimert glomerular filtrasjonshastighet (eGFR) 60 – 89 mL/min/1,73 m²), moderat (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²), og alvorlig (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, respektivt. C_{max} økte med 23 %, 13 % og 65 % hos individer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, respektivt.

Farmakokinetikk hos populasjoner med nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 1 mg/kg metyltioniniumklorid økte AUC_{0-96t} til +81 %, +35 % og +35 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett (Child-Pugh-skår 5-6), moderat (Child Pugh-skår 7-9) og alvorlig (Child Pugh-skår 10-15) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. C_{max} økte med 24 % og 22 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon, og ble redusert med 13 % hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Halveringstiden var lik hos friske forsøkspersoner og pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon.

AUC_{0-96t} for Azure B økte til +71 % hos forsøkspersoner med lett (Child-Pugh-skår 5-6) nedsatt leverfunksjon og ble redusert med 21 % og 41 % hos forsøkspersoner med henholdsvis moderat (Child Pugh-skår 7-9) og alvorlig (Child Pugh-skår 10-15) nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. C_{max} var uendret hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon og redusert med 28 % og 48 % hos forsøkspersoner med henholdsvis moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner.

Den samlede dokumentasjonen støtter ikke en klar og konsistent effekt av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til metyltioniniumklorid og Azure B.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Studier av toksisitet ved gjentatt dosering til hund i én måned viste ingen makroskopiske toksiske effekter.

Bivirkninger, sett ved eksponeringsnivå tilsvarende kliniske eksponeringsnivå og med mulig relevans til klinisk bruk, var moderat regenerativ anemi relatert til økt antall blodplater ved telling og økt fibrinogennivå, en minimal økning i gjennomsnittlig total blodverdi for bilirubin og en økt forekomst av moderat bilirubinnivå i urin.

Gentoksisitet

Ved intravenøs administrasjon av 62 mg/kg var metyltinioniumklorid mutagent i genmutasjonsstudier med bakterier og lymfeceller fra mus, men ikke i *in vivo* mikrokjernetest med mus.

Karsinogenitet

Det er noe evidens for at metyltinioniumklorid er karsinogent hos hannmus og hannrotter. Det er usikkert om det foreligger karsinogenitet hos hunnmus. Det ble ikke påvist karsinogenitet hos hunnrotter.

Reproduksjonstoksisitet

I *in vitro*-studier er det vist at metyltinioniumklorid reduserer motiliteten av sæd hos mennesker på en doseavhengig måte. Det er også vist at det hemmer veksten av dyrkede tocellede museembryoer, samt produksjonen av progesteron i dyrkede humane luteumceller.

Hos rotter og kaniner har det blitt rapportert teratogene effekter, med føtal og maternell toksisitet. Det har blitt påvist økt resorpsjonshastighet hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjon

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6. Det skal særlig ikke blandes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fordi det har blitt påvist at klorid reduserer oppløseligheten til metyltinioniumklorid.

6.3 Holdbarhet

4 år

Etter åpning eller fortynning: Av mikrobiologiske hensyn skal produktet brukes umiddelbart etter åpning/fortynning, med mindre åpningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold dersom produktet ikke brukes umiddelbart etter åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Ampullen skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassampuller, type 1.

Hver eske inneholder et brett med 5 ampuller á 10 ml.

Hver eske inneholder et brett med 5 eller 20 ampuller á 2 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk

Methylthioninium chloride Proveblue kan fortynnes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å unngå lokal smerte, spesielt hos den pediatriske populasjonen.

Det anbefales å kontrollere at de parenterale oppløsningene ikke inneholder partikler før administrasjon. Methylthioninium chloride Proveblue må ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget, uklar, grumset eller det finnes presipitat eller partikler i oppløsningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 6 mai 2011

Dato for siste fornyelse: 8 februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJEN

ESKE/

1. LEGEMIDLETS NAVN

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
metyltioniniumklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg metyltationiniumklorid.
Hver 10 ml ampulle inneholder 50 mg metyltationiniumklorid.
Hver 2 ml ampulle inneholder 10 mg metyltationiniumklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
5 ampuller á 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampuller á 2 ml
20 ampuller á 2 ml
10 mg/2 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til intravenøs bruk
Til langsom, intravenøs injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

Legemidlet må brukes umiddelbart etter åpning eller fortynning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Ampullen skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kun til engangsbruk

Gjenværende oppløsning i de åpnede ampullene må kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt for krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

AMPULLE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injeksjonsvæske
metyltioniniumklorid
Kun til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning metyltioniniumklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spor lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Methylthioninium chloride Proveblue er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Methylthioninium chloride Proveblue
3. Hvordan Methylthioninium chloride Proveblue vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Methylthioninium chloride Proveblue
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Methylthioninium chloride Proveblue er, og hva det brukes mot

Metyltioniniumklorid (også kalt metylenblått) tilhører en gruppe legemidler som kalles antidoter.

Methylthioninium chloride Proveblue vil bli gitt til deg eller barnet ditt (0-17 år) for behandling av blodsykdommer som skyldes eksponering for visse legemidler eller kjemikalier som kan forårsake sykdommen methemoglobinemi.

Ved methemoglobinemi inneholder blodet for mye methemoglobin (en unormal form av hemoglobin som ikke klarer å transportere oksygen effektivt rundt i kroppen). Dette legemidlet vil hjelpe hemoglobinnivået med å returnere til normalt nivå og gjenopprette oksygentransporten i blodet.

2. Hva du må vite før du blir gitt Methylthioninium chloride Proveblue

Du skal ikke gis Methylthioninium chloride Proveblue

- dersom du er allergisk overfor metyltioniniumklorid eller andre tiazin-fargestoffer
- dersom kroppen din ikke produserer tilstrekkelig av enzymet G6PD (glukose-6-fosfatdehydrogenase)
- dersom kroppen din ikke produserer tilstrekkelig av enzymet NADPH-reduktase (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat)
- dersom blodsykdommen skyldes nitritt under behandling av cyanid forgiftning
- dersom blodsykdommen skyldes klorforgiftning.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Methylthioninium chloride Proveblue.

- dersom du har moderat eller alvorlig nyresykdom, er det nødvendig med lavere enkeltdose (1 til 2 mg/kg maksimum)
- dersom blodsykdommen skyldes kjemikallet anilin, som finnes i fargestoffer, kan det være nødvendig med lavere doser, og total kumulativ dose må ikke overstige 4 mg/kg (se punkt 3 i dette pakningsvedlegget)
- dersom blodsykdommen skyldes legemidlet dapson (brukes til behandling av spedalskhet og andre hudtilstander), kan det være nødvendig med lavere doser, og total kumulativ dose må ikke overstige 4 mg/kg (se punkt 3)

- dersom du lider av hyperglykemi eller diabetes mellitus, da disse tilstandene kan forverres av glukoseoppløsningen som brukes til fortynning av legemidlet
- urinen og avføringen kan få en blå-grønn farge, og huden kan anta en blålig farge mens du behandles med Methylthioninium chloride Proveblue. Denne misfargingen er forventet og vil forsvinne igjen når behandlingen avsluttes.

Kontakt legen din dersom noen av punktene ovenfor gjelder for deg.

Lysfølsomhet

Metyltioniniumklorid kan forårsake en lysfølsomhetsreaksjon på huden (ligner på solbrenthet) ved eksponering for sterke lyskilder som f.eks. fototerapi, lys i operasjonssaler og pulsoksymetere. Det bør iverksettes beskyttende tiltak mot eksponering for lys.

Overvåkningstester

Mens behandlingen med Methylthioninium chloride Proveblue pågår og etter at behandlingen er ferdig, vil du gjennomgå overvåkningstester.

Barn

Det må vises forsiktighet ved bruk av Methylthioninium chloride Proveblue

- for nyfødte og spedbarn på opptil 3 måneder anbefales lavere doser (se punkt 3 i dette pakningsvedlegget).

Andre legemidler og Methylthioninium chloride Proveblue

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du skal ikke gis metytlioniniumklorid samtidig som du bruker visse legemidler til behandling av depresjon eller angst, da dette kan påvirke et kjemisk stoff i hjernen som heter serotonin. Ved bruk i kombinasjon med disse legemidlene, kan metytlioniniumklorid forårsake serotonergt syndrom, som kan være potensielt livstruende. Slike legemidler omfatter:

- Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs) som citalopram, eskitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin og zimelidin
- bupropion
- buspiron
- klomipramin
- mirtazapin
- venlafaksin
- monoaminoksydasehemmere

Opioider, for eksempel tramadol, fentanyl, petidin og dextrometorfan, kan også øke risikoen for å utvikle serotonin syndrom når de brukes i kombinasjon med metytlioniniumklorid.

Hvis intravenøs bruk av metytlioniniumklorid ikke kan unngås, må du få administrert lavest mulig dose og overvåkes nøye i opptil 4 timer etter administrasjon.

Rådfør deg med lege dersom du er i tvil om du bør gis dette legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du gis dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det anbefales ikke å bruke Methylthioninium chloride Proveblue under svangerskap med mindre det er helt nødvendig, for eksempel i en livstruende situasjon.

På grunn av manglende data om hvorvidt metytlioniniumklorid utskilles i morsmelk hos mennesker skal det gjøres et opphold i ammingen på opptil 8 dager etter behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner, fordi metylthioniniumklorid har moderat innvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

3. Hvordan Methylthioninium chloride Proveblue vil bli gitt

Legen vil injisere legemidlet langsomt i en åre (intravenøst) over en periode på 5 minutter.

Voksne, barn over 3 måneder og eldre personer

Vanlig dose er 1 til 2 mg per kg kroppsvekt, dvs. 0,2 til 0,4 ml per kg kroppsvekt, gitt over en periode på 5 minutter. Det kan gis en ny dose etter én time dersom dette er nødvendig.

Maksimal anbefalt kumulativ dose for hele behandlingen er 7 mg/kg.

Total kumulativ dose bør ikke overstige 4 mg/kg (se punkt 2) dersom blodsykdommen skyldes anilin eller dapson.

Behandlingen tar normalt kun én dag.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos spedbarn over 3 måneder, barn, ungdom og hos voksne, er den anbefalte dosen hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) 1-2 mg/kg per kroppsvekt. Dersom det gis en 1 mg/kg dose, kan en gjentatt dose på 1 mg/kg gis én time etter den første dosen ved vedvarende eller tilbakevendende symptomer eller dersom methemoglobin-nivåene er vesentlig høyere enn det normale kliniske området. Maksimal anbefalt samlet dose for behandlingen er 2 mg/kg.

Hos spedbarn over 3 måneder, barn, ungdom og hos voksne, er den anbefalte dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) én enkeltdose på 1 mg/kg per kroppsvekt. Maksimal anbefalt samlet dose for behandlingen er 1 mg/kg.

Metylthioniniumklorid skal brukes med forsiktighet hos spebarn 3 måneder gamle eller yngre og nyfødte, med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²). Det finnes ikke noe data og metylthioniniumklorid fjernes i hovedsak via nyrene. Lavere maksimale totale doser (<0,5 mg/kg kroppsvekt) kan vurderes.

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

Spedbarn opp til 3 måneder

Anbefalt dose er 0,3 til 0,5 mg/kg per kg kroppsvekt, dvs. 0,06 til 0,1 ml/kg, gitt over en periode på 5 minutter.

Gjentatt dose (0,3 til 0,5 mg/kg kroppsvekt, dvs. 0,06-0,1 ml/kg) kan administreres etter én time for tilfeller av vedvarende eller tilbakevendende symptomer. Behandlingen tar normalt kun én dag.

Dette legemidlet kan fortynnes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å unngå lokal smerte, spesielt hos barn.

Dersom du får for mye av Methylthioninium chloride Proveblue

Du vil få dette legemidlet på et sykehus, og det er derfor lite sannsynlig at du vil få for mye eller for lite. Informer allikevel legen din dersom du får noen av de følgende bivirkningene:

- sykdomsfølelse
- magesmerte
- brystsmerte
- svimmelhet
- hodepine
- svetting
- forvirring

- en økning i methemoglobin (en unormal form av hemoglobin i blodet)
- høyt blodtrykk
- kortpustethet
- unormalt raske hjerteslag
- skjelving
- misfarging av huden. Huden blir blåaktig
- reduksjon av antall røde blodceller, noe som kan gjøre huden blek og du kan føle deg andpusten og svak
- gulsott (gulfarge i huden og øynene) - dette har bare blitt rapportert hos spedbarn

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Methylthioninium chloride Proveblue forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Disse bivirkningene er de samme hos voksne og barn, med unntak av gulsott som bare har blitt rapportert hos spedbarn.

- **Svært vanlige bivirkninger** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)
 - smerter i ekstremitetene
 - svimmelhet
 - svettetokter
 - misfarging av huden. Huden kan bli blåaktig
 - blå-eller grønnaktig urin
 - nummenhet eller prikking
 - unormal smak i munnen
 - kvalme
- **Vanlige bivirkninger** (kan ramme opptil 1 av 10 personer)
 - magesmerter
 - brystsmerte
 - hodepine
 - angst
 - smerter på injeksjonsstedet
 - oppkast
- **Ikke kjent** (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
 - serotonergt syndrom når metylthioniniumklorid Proveblue har blitt tatt sammen med visse legemidler mot depresjon eller angst, se avsnitt 2
 - reduksjon i hemoglobinnivået (et protein i de røde blodcellene som transporterer oksygen i blodet) kan påvises under blodprøver
 - reduksjon av antall røde blodceller, noe som kan gjøre huden blek og du kan føle deg andpusten og svak
 - lokal vevsskade på injeksjonsstedet
 - gulsott (gulfarge i huden og øynene) – dette har bare blitt rapportert hos spedbarn
 - taleproblemer
 - høyt eller lavt blodtrykk
 - uro/opphisselse
 - oksygenmangel
 - ujevn hjerterytme, inkludert unormalt langsomme eller raske hjerteslag
 - alvorlige allergiske reaksjoner (såkalt anafylaktisk reaksjon som kan føre til at du hovner opp i halsen eller ansiktet, får pustebesvær eller alvorlig utslett)
 - en økning i methemoglobin (en unormal form av hemoglobin i blodet)
 - kortpustethet
 - forvirring
 - skjelving
 - elveblest
 - feber
 - hurtig åndedrett
 - utvidede pupiller
 - misfarget avføring. Avføringen kan virke grønnaktig eller blåaktig
 - økt hudfølsomhet for lys (lysfølsomhet)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger

direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Methylthioninium chloride Proveblue

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterpakningen og etiketten på ampullen etter UTL. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden. Lege eller sykepleier vil kontrollere at utløpsdatoen på etiketten ikke har gått ut før du får injeksjonen.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Ampullen skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidlet må brukes umiddelbart etter åpning eller fortynning.

Methylthioninium chloride Proveblue må ikke brukes dersom oppløsningen er misfarget, uklar, grumset eller det finnes utfelling eller partikler i oppløsningen.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Methylthioninium chloride Proveblue

- Virkestoff er metyltationiniumklorid.

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg metyltationiniumklorid.

Hver 10 ml ampulle inneholder 50 mg metyltationiniumklorid.

Hver 2 ml ampulle inneholder 10 mg metyltationiniumklorid.

- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjon.

Hvordan Methylthioninium chloride Proveblue ser ut og innholdet i pakningen

Methylthioninium chloride Proveblue er en klar, mørkeblå injeksjonsvæske, oppløsning som leveres i gjennomsiktige glassampuller.

Hver eske inneholder et brett med 5 ampuller á 10 ml.

Hver eske inneholder et brett med 5 ampuller á 2 ml.

Hver eske inneholder et brett med 20 ampuller á 2 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

Tilvirker

Cenexi

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Forberedelse til intravenøs administrasjon

Brukes umiddelbart etter at pakningen er åpnet. Injiser svært langsomt over en periode på 5 minutter.

Methylthioninium chloride Proveblue er hypotonisk og kan fortynnes i 50 ml glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å unngå lokal smerte, spesielt hos den pediatriske populasjonen. Dette legemidlet må ikke blandes med natriumklorid 9 mg/ml (0.9%) injeksjonsvæske, oppløsning da det har blitt påvist at klorid reduserer oppløseligheten til metylthioniniumklorid.

Tilleggsinformasjon om hvordan Methylthioninium chloride Proveblue kan administreres, finnes under punkt 3 i pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.