

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 5 mg chlorku metylotioniniowego.

Jedna ampułka 10 ml zawiera 50 mg chlorku metylotioniniowego.

Jedna ampułka 2 ml zawiera 10 mg chlorku metylotioniniowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (iniekcja).

Przezroczysty, ciemnoniebieski roztwór o pH pomiędzy 3,0 i 4,5

Osmolalność wynosi zazwyczaj pomiędzy 10 i 15 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie objawowe methemoglobinemii wywołanej produktami leczniczymi i chemicznymi. Produkt leczniczy Methylthioninium chloride Proveblue jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 0 do 17 lat).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Methylthioninium chloride Proveblue powinien być podawany przez pracownika służby zdrowia.

Dawkowanie

Dorośli

Zwyczajowa dawka to 1 do 2 mg na kg masy ciała, co odpowiada 0,2-0,4 ml na kg masy ciała, podawane przez 5 minut.

Kolejną dawkę (1 do 2 mg na kg masy ciała, co odpowiada 0,2-0,4 ml na kg masy ciała) można podać po upływie 1 godziny po podaniu pierwszej dawki, jeśli objawy utrzymują się lub nawracają lub jeśli stężenie methemoglobiny pozostaje znacznie wyższe od prawidłowych wartości klinicznych. Leczenie nie trwa zazwyczaj dłużej niż jeden dzień.

Zalecana maksymalna łączna dawka w całym okresie leczenia wynosi 7 mg/kg i nie należy jej przekraczać, ponieważ podanie produktu leczniczego Methylthioninium chloride w dawce wyższej od maksymalnej może u podatnych pacjentów prowadzić do methemoglobinemii.

W przypadku methemoglobinemii wywołanej przez anilinę lub dapson zalecana maksymalna łączna dawka w całym okresie leczenia wynosi 4 mg/kg (patrz punkt 4.4).

Dostępne dane są zbyt ograniczone, aby ustalić zalecenia dotyczące dawki do podawania w ciągłym wlewie dożylnym.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku.

Zaburzenia czynności nerek

U niemowląt powyżej 3. miesiąca życia, dzieci i młodzieży oraz dorosłych zalecana dawka dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) wynosi 1–2 mg/kg mc. Jeśli podawana jest dawka 1 mg/kg mc., powtórna dawkę 1 mg/kg mc. można podać godzinę po podaniu pierwszej dawki w przypadku utrzymujących się lub nawracających objawów lub jeśli poziom methemoglobiny pozostaje znacznie wyższy niż prawidłowy zakres kliniczny. Maksymalna zalecana skumulowana dawka w cyklu leczenia wynosi 2 mg/kg mc. (patrz punkt 5.2).

U niemowląt powyżej 3. miesiąca życia, dzieci i młodzieży oraz dorosłych zalecana dawka dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) to pojedyncza dawka 1 mg/kg mc. Maksymalna zalecana skumulowana dawka w cyklu leczenia wynosi 1 mg/kg mc.

Chlorek metylotioniniowy należy stosować ostrożnie u niemowląt w wieku 3 miesięcy lub młodszych oraz noworodków z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m²), ponieważ nie ma dostępnych danych, a chlorek metylotioniniowy jest eliminowany głównie przez nerki. Można rozważyć niższe maksymalne dawki skumulowane (<0,5 mg/kg mc.).

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²).

Bezpieczeństwo i skuteczność chlorku metylotioniniowego u dializowanych i niedializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie zostały jeszcze ustalone. Brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo i skuteczność chlorku metylotioniniowego u pacjentów z niewydolnością wątroby nie zostały jeszcze ustalone.
Brak dostępnych danych.

Dzieci i młodzież

Niemowlęta w wieku powyżej 3 miesięcy, dzieci i młodzież:
Dawkowanie jest takie samo jak u osób dorosłych.

Niemowlęta w wieku 3 miesięcy lub młodsze oraz noworodki:
Zalecana dawka to 0,3–0,5 mg/kg masy ciała, co odpowiada 0,06 do 0,1 ml/kg masy ciała, podawana przez 5 minut.
Kolejną dawkę (0,3 do 0,5 mg/kg masy ciała, co odpowiada 0,06–0,1 ml/kg masy ciała) można podać po upływie 1 godziny po podaniu pierwszej dawki, jeśli objawy utrzymują się lub nawracają lub jeśli stężenie methemoglobiny pozostaje znacznie wyższe od prawidłowych wartości klinicznych (ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, patrz punkt 4.4).

Leczenie nie trwa zazwyczaj dłużej niż jeden dzień.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Methylthioninium chloride Proveblue to roztwór hipotoniczny i aby uniknąć bólu w miejscu podania, zwłaszcza u dzieci, można go rozcieńczyć w 50 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%).

Roztwór należy wstrzykiwać bardzo powoli w ciągu 5 minut.

Nie podawać podskórnym ani dooponowo.

Instrukcje dotyczące przygotowania i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne barwniki tiazynowe
- Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), z uwagi na ryzyko niedokrwistości hemolitycznej
- Pacjenci z methemoglobinemią wywołaną azotynem podczas leczenia zatrucia cyjankiem
- Pacjenci z methemoglobinemią wywołaną zatruciem chloranem
- Niedobór reduktazy NADPH (fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

Methylthioninium chloride Proveblue należy wstrzykiwać bardzo powoli przez 5 minut, aby zapobiec wysokim miejscowym stężeniom związku wytwarzającym dodatkową methemoglobinę.

Produkt powoduje niebiesko-zielone zabarwienie moczu i kału oraz niebieskie zabarwienie skóry, co może utrudniać rozpoznanie sinicy.

U pacjentów z methemoglobinemią wywołaną przez anilinę konieczne może być podawanie powtarzanych dawek chlorku metylotioniniowego. Podczas leczenia chlorkiem metylotioniniowym należy zachować ostrożność, ponieważ może ono prowadzić do zwiększenia wytwarzania ciałek Heinzów w erytrocytach i do niedokrwistości hemolitycznej. Dlatego należy rozważyć podanie niższych dawek i całkowita łączna dawka nie powinna przekraczać 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue może zaostrzyć niedokrwistość hemolityczną wywołaną przez dapson z powodu powstawania aktywnego metabolitu dapsonu - hydroksyloaminy, która utlenia hemoglobinę. U pacjentów z methemoglobinemią wywołaną dapsonem zaleca się nie przekraczać podczas leczenia dawki kumulacyjnej 4 mg/kg.

W przypadkach podejrzenia methemoglobinemii zaleca się sprawdzenie wysycenia tlenem za pomocą kooksymetrii, jeśli jest dostępna, ponieważ w czasie leczenia chlorkiem metylotioniniowym ocena wysycenia tlenem za pomocą oksymetrii pulsacyjnej może dawać fałszywe wyniki.

Anestezjologowie powinni być świadomi możliwości wystąpienia methemoglobinemii u pacjentów otrzymujących dapson i możliwości zakłóceń indeksu bispektralnego (ang. *Bispectral Index*, BIS) podczas podawania produktu leczniczego Methylthioninium chloride Proveblue.

Należy monitorować elektrokardiogram (EKG) i ciśnienie krwi w trakcie i po leczeniu produktem Methylthioninium chloride Proveblue, ponieważ możliwe są działania niepożądane takie jak niedociśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca (patrz punkt 4.8).

Brak odpowiedzi na chlorek metylotioniniowy wskazuje na niedobór reduktazy cytochromu b5, niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej lub sulfhemoglobinemii. Należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

Chlorek metylotioniniowy może spowodować poważny lub zakończony zgonem zespół serotoninowy w razie stosowania jednocześnie z lekami serotoninergicznymi. Należy unikać jednoczesnego stosowania chlorku metylotioniniowego z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny

(SSRI), inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz inhibitorami monoaminooksydazy oraz opioidami (patrz punkt 4.5).

Pacjenci leczeni chlorkiem metylotioniniowym w skojarzeniu z lekami serotonergicznymi powinni być monitorowani w celu wykrycia wystąpienia zespołu serotoninowego. W razie wystąpienia zespołu serotoninowego należy przerwać stosowanie chlorku metylotioniniowego i wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Pacjenci z hiperglikemią lub cukrzycą

W przypadku rozcieńczenia chlorku metylotioniniowego w roztworze glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%) należy zachować ostrożność u pacjentów z hiperglikemią lub cukrzycą, ponieważ podanie roztworu glukozy może doprowadzić do zaostrzenia tych schorzeń.

Dzieci i młodzież

Szczególną ostrożność należy zachować podczas podawania produktu leczniczego noworodkom i niemowlętom w wieku poniżej 3 miesięcy z powodu niższych stężeń reduktazy NADPH methemoglobiny niezbędnej do zredukowania methemoglobiny do hemoglobiny, co sprawia, że niemowlęta są bardziej narażone na powstanie methemoglobiny wytwarzanej przez wysokie dawki chlorku metylotioniniowego.

Nadwrażliwość na światło

Chlorek metylotioniniowy może spowodować skórą reakcję nadwrażliwości na światło w razie ekspozycji na silne źródła światła, takie jak fototerapia, lampy na sali operacyjnej lub miejscową reakcję na urządzenie oświetlające, takie jak pulsoksymetr.

Należy pouczyć pacjentów o konieczności stosowania środków chroniących przed ekspozycją na światło, ponieważ po podaniu chlorku metylotioniniowego może wystąpić nadwrażliwość na światło.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać podawania chlorku metylotioniniowego pacjentom stosującym produkty lecznicze zwiększające przebieżność serotonergiczną, z uwagi na ryzyko poważnych reakcji ze strony OUN, w tym potencjalnie śmiertelnego zespołu serotoninowego. Należą do nich SSRI (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny), bupropion, buspiron, klomipramina, mirtazapina i wenlafaksyna. Opioidy, na przykład tramadol, fentanyl, petydyna i deksstrometorfan, mogą również zwiększać ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego, gdy są stosowane w połączeniu z chlorkiem metylotioniny. Jeśli nie można uniknąć podania dożylnego chlorku metylotioniniowego pacjentom leczonym produktami leczniczymi o działaniu serotonergicznym, należy zastosować najniższą możliwą dawkę i prowadzić ścisłą obserwację pacjentów celem wykrycia objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego w okresie do 4 godzin od podania leku (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Chlorek metylotioniniowy jest silnym odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy (patrz punkt 4.4).

W warunkach *in vitro* chlorek metylotioniniowy jest induktorem CYP1A2. Ta interakcja nie jest uważana za klinicznie istotną, ponieważ leczenie chlorkiem metylotioniniowym zwykle nie trwa dłużej niż jeden dzień.

W badaniu interakcji pojedyncza dawka dożylna 2 mg/kg mc. chlorku metylotioniniowego Proveblue nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę midazolamu (CYP3A4), kofeiny (CYP1A2), omeprazolu (CYP2C19), warfaryny (CYP2C9) i deksstrometorfanu (CYP2D6).

Chlorek metylotioniniowy jest silnym inhibitorem transporterów OCT2, MATE1 i MATE2-K. Możliwe następstwa kliniczne takiego działania hamującego są nieznane. Podawanie produktu Methylthioninium chloride Proveblue może spowodować przejściowe zwiększenie ekspozycji na leki

eliminowane głównie przez transport nerkowy obejmujący szlak OCT2/MATE, w tym na cymetydynę, metforminę i acyklowir.

Chlorek metylotioniniowy jest substratem glikoproteiny-P (P-gp). Uważa się, że następstwa kliniczne tego są minimalne z uwagi na jednorazową dawkę, podawaną zwykle w sytuacjach nagłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące zastosowania chlorku metylotioniniowego u kobiet w okresie ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Nie należy stosować produktu leczniczego Methylthioninium chloride Proveblue w okresie ciąży z wyjątkiem sytuacji, kiedy jest to wyraźnie konieczne, np. w przypadku methemoglobinemii zagrażającej życiu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy chlorek metylotioniniowy przenika do mleka ludzkiego. Przenikania chlorku metylotioniniowego do mleka nie badano na zwierzętach. Nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. W oparciu o dane kinetyczne zaleca się przerwanie karmienia piersią na okres do 8 dni po leczeniu z zastosowaniem produktu Methylthioninium chloride Proveblue.

Płodność

W warunkach *in vitro* wykazano, że chlorek metylotioniniowy zmniejsza ruchliwość plemników ludzkich w sposób zależny od dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chlorek metylotioniniowy wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W rzeczywistości zdolność do prowadzenia pojazdów może być zakłócona przez stan splątania, zawroty głowy i możliwe zaburzenia widzenia. Ryzyko jest jednak ograniczone, ponieważ produkt leczniczy jest przeznaczony do doraźnego podawania wyłącznie w nagłych stanach, w warunkach szpitalnych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane najczęściej obserwowane podczas badań klinicznych to zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, nudności, przebarwienie skóry, zmiana koloru moczu, nadmierna potliwość, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz ból kończyny.

Dożylne podanie chlorku metylotioniniowego może niekiedy wywołać niedociśnienie i zaburzenia rytmu serca, a w rzadkich przypadkach zaburzenia te mogą prowadzić do zgonu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane, które występują u osób dorosłych, dzieci i młodzieży (w wielu od 0 do 17 lat) po dożylnym podaniu leku. Częstości występowania są nieznane (nie mogą być określone na podstawie dostępnych danych). Częstość występowania, jeżeli została wskazana, określono na podstawie bardzo małej grupy pacjentów.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Methemoglobinemia	Nie znana

	Hiperbilirubinemia ¹	Nie znana
	Niedokrwistość hemolityczna	Nie znana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Nie znana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Nie znana
	Pobudzenie	Nie znana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Ból głowy	Często
	Stany lękowe	Często
	Drżenie mięśni	Nie znana
	Gorączka	Nie znana
	Afazja	Nie znana
	Parestezje	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Bardzo często
	Zespół serotoninowy w razie jednoczesnego stosowania leków serotoninergicznych (patrz punkty 4.4 i 4.5).	Nie znana
Zaburzenia oka	Rozszerzenie źrenic	Nie znana
Zaburzenia serca	Zaburzenia rytmu serca	Nie znana
	Tachykardia	Nie znana
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Nie znana
	Niedociśnienie	Nie znana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Nie znana
	Szybki oddech	Nie znana
	Niedotlenienie	Nie znana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Wymioty	Często
	Bóle brzucha,	Często
	Zmiana zabarwienia kału (na niebieskozielone)	Nie znana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zmiana zabarwienia skóry (na niebieskie)	Bardzo często
	Potliwość	Bardzo często
	Pokrzywka	Nie znana
	Fototoksyczność/nadwrażliwość na światło	Nie znana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Chromaturia (niebieskozielone zabarwienie moczu)	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Ból w klatce piersiowej	Często

podania	Miejscowa martwica tkanek w miejscu wstrzyknięcia	Nie znana
	Ból w miejscu wstrzyknięcia	Często
Badania diagnostyczne	Obniżenie stężenia hemoglobiny	Nie znana
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w obrębie kończyny	Bardzo często

¹ Zgłaszana wyłącznie u niemowląt

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane są takie same jak u osób dorosłych (z wyjątkiem hiperbilirubinemii, którą zgłaszano wyłącznie u niemowląt).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Osoby bez methemoglobinemii

Dożylnie podanie dużych dawek (≥ 7 mg/kg) produktu leczniczego Methylthioninium chloride Proveblue osobom bez methemoglobinemii wywołuje: nudności i wymioty, uczucie ucisku w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, tachykardię, uczucie lęku, znacznie wzmożoną potliwość, drżenie, rozszerzenie źrenic, niebiesko-zielone zabarwienie moczu, niebieskie zabarwienie skóry i błon śluzowych, bóle brzucha, zawroty głowy, zaburzenia czucia, ból głowy, splatanie, naciśnienie, łagodną methemoglobinemię (do 7%) i zmiany w zapisie EKG (spłaszczenie lub odwrócenie załamka T). Objawy te ustępują zazwyczaj w ciągu 2-12 godzin po wstrzyknięciu.

Osoby z methemoglobinemią

Skumulowane dawki produktu leczniczego Methylthioninium chloride Proveblue mogą prowadzić do duszności i przyspieszenia oddechu, prawdopodobnie w związku ze zmniejszoną dostępnością tlenu wywołaną przez methemoglobinemię, bólu w klatce piersiowej, drżenia, sinicy i niedokrwistości hemolitycznej.

Niedokrwistość hemolityczną zgłaszano także w przypadku znacznego przedawkowania (20-30 mg/kg) u niemowląt i osób dorosłych z methemoglobinemią wywołaną przez anilinę lub chlorany. U chorych z ciężką hemolizą można zastosować hemodializę.

Dzieci i młodzież

U niemowląt po podaniu chlorku metylotioniniowego w dawce 20 mg/kg obserwowano hiperbilirubinemię.

Wystąpiły dwa przypadki zgonów niemowląt po podaniu chlorku metylotioniniowego w dawce 20 mg/kg. U obu niemowląt istniały złożone uwarunkowania zdrowotne i chlorek metylotioniniowy był tylko częściowo odpowiedzialny.

Należy prowadzić obserwację stanu pacjentów, monitorować stężenie methemoglobiny i w zależności od potrzeby podjąć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe produkty lecznicze, odtrutki; kod ATC: V03AB17

W warunkach *in vivo* w niskich stężeniach chlorek metylotioniniowy przyspiesza przekształcanie methemoglobiny w hemoglobinę.

Obserwowano wybiórcze barwienie tkanek przez Methylthioninium chloride Proveblue. Przy podawaniu w czasie zabiegów chirurgicznych na przytarczycach (niewskazane) obserwowano działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych o działaniu serotonergicznym (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Skuteczność chlorku metylotioniniowego w leczeniu methemoglobinemii u dzieci i młodzieży wykazano w dwóch badaniach retrospektywnych i jednym otwartym badaniu klinicznym z randomizacją. Opisy przypadków skutecznego leczenia dostępne są również w piśmiennictwie. Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa zamieszczono w punkcie 4.4.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym produkt leczniczy Methylthioninium chloride Proveblue jest szybko wychwytywany przez tkanki. Wchłania się także dobrze po podaniu doustnym. Większość podanej dawki jest wydalana z moczem, zazwyczaj w postaci chlorku leukometylotioniniowego.

Średni (SD) końcowy okres półtrwania chlorku metylotioniniowego po podaniu dożylnym wynosi 24,7 (7,2) godz.

Po podaniu pojedynczej dawki 1 mg/kg mc. chlorku metylotioniniowego AUC_{0-96h} zwiększyło się o 52%, 116% i 192% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) 60–89 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. C_{max} zwiększyło się o 42%, 34% i 15% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Okres półtrwania pozostał niezmienny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zgłaszano dłuższy średni okres półtrwania wynoszący 33 godziny.

Po podaniu pojedynczej dawki 1 mg/kg mc. AUC_{0-96h} Azure B zwiększyło się o 29%, 94% i 339% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) 60–89 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek. C_{max} zwiększyło się o 23%, 13% i 65% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

W warunkach *in vitro* produkt Methylthioninium chloride Proveblue jest inhibitorem P-gp.

Produkt Methylthioninium chloride Proveblue nie jest substratem BCRP ani OCT2 w warunkach *in vitro*, nie jest też inhibitorem BCRP, OAT1 ani OAT3 w warunkach *in vitro*.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W trwającym jeden miesiąc badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów nie wykazano makroskopowych działań toksycznych.

Działaniami niepożądanymi obserwowanymi po ekspozycji na poziomie zbliżonym do ekspozycji klinicznej i z możliwym odniesieniem do stosowania klinicznego są: umiarkowanego stopnia niedokrwistość regeneratywna z towarzyszącym podwyższeniem średniej liczby płytek krwi i stężenia fibrynogenu, minimalny wzrost średnich wartości bilirubiny całkowitej we krwi i wzrost częstości występowania umiarkowanych stężeń bilirubiny w moczu.

Genotoksyczność

W badaniach dotyczących oceny mutacji genowych chlorek metylotioniniowy był mutagenny w komórkach bakterii i chłoniaka myszy, ale nie *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy po podaniu dożylnym 62 mg/kg.

Działanie rakotwórcze

U samców myszy i szczurów wykazano pewne dowody działania rakotwórczego chlorku metylotioniniowego. Niejednoznaczne dowody działania rakotwórczego obserwowano u samic myszy. Nie obserwowano działania rakotwórczego u samic szczurów.

Toksyczny wpływ na rozród

W warunkach *in vitro* wykazano, że chlorek metylotioniniowy zmniejsza ruchliwość plemników ludzkich w sposób zależny od dawki. Wykazano także, że w hodowlach hamuje on wzrost dwukomórkowych embryonów myszy i wytwarzanie progesteronu w hodowlach ludzkich komórek lutealnych.

U szczurów i królików zgłaszano działanie teratogenne oraz toksyczny wpływ na płód i matkę.

U szczurów obserwowano zwiększoną częstość resorpcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Zwłaszcza nie wolno go mieszać z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%), ponieważ wykazano, że chlorek sodu zmniejsza rozpuszczalność chlorku metylotioniniowego.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po otwarciu lub rozcieńczeniu: z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania/rozcieńczania zapobiega możliwości zanieczyszczenia drobnoustrojami. Jeśli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Przechowywać ampułkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła typu I

Każde pudełko zawiera tackę z 5 ampułkami po 10 ml.

Każde pudełko zawiera tackę z 5 lub 20 ampułkami po 2 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Aby uniknąć bólu w miejscu podania, zwłaszcza u dzieci, Methylthionium chloride Proveblue można rozcieńczać w 50 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%).

Przed podaniem płynów do stosowania parenteralnego zaleca się sprawdzenie, czy nie ma w nich cząstek stałych. Nie należy stosować produktu leczniczego Methylthionium chloride Proveblue, jeśli roztwór ma zmienione zabarwienie, jest nieprzezroczysty, mętny lub zawiera osad czy też cząstki stałe.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marsylia, Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. *EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
metylotioniniowy chlorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 5 mg chlorku metylotioniniowego.
Jedna ampułka 10 ml zawiera 50 mg chlorku metylotioniniowego.
Jedna ampułka 2 ml zawiera 10 mg chlorku metylotioniniowego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

5 ampulek po 10 ml
50 mg/10 ml

5 ampulek po 2 ml
20 ampulek po 2 ml
10 mg/2 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie podanie dożylnie
Do powolnego wstrzyknięcia dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Lek należy zużyć niezwłocznie po otwarciu lub rozcieńczeniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.
Przechowywać ampulkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyłącznie do jednorazowego użycia
Roztwór pozostały w otwartych ampulkach należy usunąć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marsylia, Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPULKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml do wstrzykiwań
metylotioniniowy chlorek
Wyłącznie podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Methylthionium chloride Proveblue 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań chlorek metylotioniniowy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Methylthionium chloride Proveblue i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Methylthionium chloride Proveblue
3. Jak stosować Methylthionium chloride Proveblue
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Methylthionium chloride Proveblue
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Methylthionium chloride Proveblue i w jakim celu się go stosuje

Chlorek metylotioniniowy (zwany także błękitem metylenowym) należy do grupy leków nazywanych odtrutkami.

Lek Methylthionium chloride Proveblue zostanie podany pacjentowi dorosłemu lub dziecku (w wieku od 0 do 17 lat) w celu leczenia zaburzeń krwi powstałych wskutek działania pewnych leków lub chemikaliów, które mogą wywołać chorobę o nazwie methemoglobinemia.

W methemoglobinemii występuje we krwi za dużo methemoglobiny (nieprawidłowej postaci hemoglobiny, niezdolnej do skutecznego przenoszenia tlenu w organizmie). Lek umożliwi powrót hemoglobiny do normy i przywrócenie prawidłowego transportu tlenu we krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Methylthionium chloride Proveblue

Kiedy nie stosować leku Methylthionium chloride Proveblue

- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorek metylotioniniowy lub inne barwniki tiazynowe;
- jeśli organizm pacjenta nie wytwarza dostatecznej ilości enzymu G6PD (dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej);
- jeśli organizm pacjenta nie wytwarza dostatecznej ilości enzymu reduktazy NADPH (fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego);
- jeśli zaburzenie krwi u pacjenta wywołał azotyn podczas leczenia zatrucia cyjankiem;
- jeśli zaburzenie krwi u pacjenta wywołało zatrucie chloranem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Methylthionium chloride Proveblue należy omówić to z lekarzem.

- jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka choroba nerek; konieczne jest zastosowanie mniejszej pojedynczej dawki (maksymalnie 1 do 2 mg/kg mc.);
- jeśli choroba krwi jest wywołana przez środek chemiczny o nazwie anilina, który jest zawarty w barwnikach, konieczne może być stosowanie niższych dawek i łączna dawka nie powinna wówczas przekraczać 4 mg/kg (patrz punkt 3 ulotki);

- jeśli choroba krwi jest wywołana przez lek o nazwie dapson (stosowany w leczeniu trądu i innych schorzeń skóry), konieczne może być stosowanie niższych dawek i łączna dawka nie powinna wówczas przekraczać 4 mg/kg (patrz punkt 3);
- jeśli u pacjenta stwierdzono hiperglikemię lub cukrzycę, ponieważ roztwór glukozy stosowany do rozcieńczenia leku może wywołać zaostrzenie tych chorób;
- podczas stosowania leku Methylthioninium chloride Proveblue mocz i kał mogą stać się niebiesko-zielone a skóra może zabarwić się na niebiesko. Takie zabarwienie jest spodziewane i ustępuje po zakończeniu leczenia.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza.

Nadwrażliwość na światło

Chlorek metylotioniniowy może spowodować skórą reakcję nadwrażliwości na światło (przypomina oparzenie słoneczne) w razie narażenia na silne światło z takich źródeł jak fototerapia, lampy na sali operacyjnej lub pulsoksymetrii.

Należy zastosować środki chroniące przed ekspozycją na światło.

Badania kontrolne

W czasie leczenia i po leczeniu produktem Methylthioninium chloride Proveblue u pacjenta będą przeprowadzane badania kontrolne.

Dzieci

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek Methylthioninium chloride Proveblue:

- u noworodków i dzieci w wieku 3 miesięcy lub młodszych zaleca się stosowanie niższych dawek (patrz punkt 3 ulotki).

Methylthioninium chloride Proveblue a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować lub może podjąć żadnych innych leków.

Nie należy stosować leku Methylthioninium chloride jednocześnie z niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu depresji lub lęku, które wpływają na substancję chemiczną w mózgu, zwaną serotonina. Chlorek metylotioniniowy stosowany w połączeniu z tymi lekami może spowodować zespół serotoninowy, który może zagrażać życiu. Są to następujące leki:

- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) takie jak cytalopram; escitalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina i zymelidyna;
- bupropion;
- buspiron;
- klomipramina;
- mirtazapina;
- wenlafaksyna
- inhibitory monoaminoooksydazy

Opioidy, na przykład tramadol, fentanyl, petydyna i dekstrometorfan, mogą również zwiększać ryzyko rozwoju zespołu serotoninowego, gdy są stosowane w połączeniu z chlorkiem metylotioniny

Jeśli jednak nie można uniknąć podania dożylnego leku Methylthioninium chloride, należy stosować jak najniższe dawki i prowadzić ścisłą obserwację stanu pacjenta do 4 godzin po podaniu leku.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących konieczności zastosowania leku należy porozmawiać z lekarzem.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się stosowania leku Methylthioninium chloride Proveblue w czasie ciąży, z wyjątkiem przypadków, kiedy jest to wyraźnie niezbędne, na przykład w sytuacji zagrożenia życia.

Z powodu braku dostępnych danych dotyczących przenikania chlorku metylotioniniowego do mleka ludzkiego zaleca się przerwanie karmienia piersią na okres do 8 dni po zastosowaniu tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani maszyn, ponieważ chlorek metylotioniniowy ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować Methylthioninium chloride Proveblue

Lekarz powoli wstrzyknie lek dożylnie w ciągu 5 minut.

Dorośli, dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy i osoby w podeszłym wieku

Zazwyczaj stosowana dawka to 1 do 2 mg na kilogram masy ciała, co odpowiada 0,2 do 0,4 ml na kilogram, podane w ciągu 5 minut. Kolejną dawkę można podać po upływie 1 godziny, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Maksymalna zalecana łączna dawka w całym okresie leczenia wynosi 7 mg/kg.

Jeśli choroba krwi została wywołana przez anilinę, całkowita łączna dawka nie powinna przekraczać 4 mg/kg (patrz punkt 2).

Zazwyczaj leczenie nie trwa dłużej niż jeden dzień.

Zaburzenia czynności nerek

U niemowląt powyżej 3. miesiąca życia, dzieci i młodzieży oraz dorosłych zalecana dawka dla pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) wynosi 1–2 mg/kg mc. Jeśli podawana jest dawka 1 mg/kg mc., powtórna dawkę 1 mg/kg mc. można podać godzinę po podaniu pierwszej dawki w przypadku utrzymujących się lub nawracających objawów lub jeśli poziom methemoglobiny pozostaje znacznie wyższy niż prawidłowy zakres kliniczny.

Maksymalna zalecana skumulowana dawka w cyklu leczenia wynosi 2 mg/kg mc.

U niemowląt powyżej 3. miesiąca życia, dzieci i młodzieży oraz dorosłych zalecana dawka dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) to pojedyncza dawka 1 mg/kg mc. Maksymalna zalecana skumulowana dawka w cyklu leczenia wynosi 1 mg/kg mc.

Chlorek metylotioniniowy należy stosować ostrożnie u niemowląt w wieku 3 miesięcy lub młodszych oraz noworodków z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m²), ponieważ nie ma dostępnych danych, a chlorek metylotioniniowy jest eliminowany głównie przez nerki. Można rozważyć niższe maksymalne dawki skumulowane (<0,5 mg/kg mc.).

Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²).

Niemowlęta w wieku 3 miesięcy lub młodsze

Zalecana dawka to 0,3 do 0,5 mg/kg masy ciała, co odpowiada 0,06 do 0,1 ml/kg, podane w ciągu 5 minut.

Powtórna dawkę (0,3 do 0,5 mg/kg masy ciała, co odpowiada 0,06 do 0,1 ml/kg) można podać po upływie 1 godziny, jeśli objawy się utrzymują lub nawracają. Leczenie nie powinno zazwyczaj trwać dłużej niż jeden dzień.

Aby uniknąć bólu w miejscu podania, zwłaszcza u dzieci, lek można rozcieńczyć w 50 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%).

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Methylthioninium chloride Proveblue

Ponieważ lek jest podawany pacjentowi w szpitalu, jest mało prawdopodobne, że zostanie podane zbyt dużo lub zbyt mało, jednak należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi któreś z następujących działań niepożądanych:

- uczucie nudności;
- bóle żołądka;
- ból w klatce piersiowej;
- zawroty głowy;
- ból głowy;
- pocenie się;
- splątanie;
- podwyższenie stężenia methemoglobiny (nieprawidłowej postaci hemoglobiny we krwi);
- nadciśnienie;
- duszność;
- nieprawidłowe, szybkie bicie serca;
- drżenie;
- zmiana zabarwienia skóry. Skóra może zabarwić się na niebiesko;
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może wywołać błądliwość powłok skórnych; duszność i osłabienie;
- żółtaczka (zażółcenie skóry i oczu), zgłaszana wyłącznie u niemowląt.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania te są takie same u osób dorosłych i u dzieci z wyjątkiem żółtaczki, którą zgłaszano wyłącznie u niemowląt.

- **Bardzo częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
 - ból w kończynie
 - zawroty głowy
 - pocenie się
 - przybarwienie skóry - może przybrać niebieską barwę
 - niebieski lub zielony kolor moczu
 - drętwienie i mrowienie
 - dziwny smak w ustach
 - nudności
- **Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)
 - ból żołądka
 - ból w klatce piersiowej
 - ból głowy
 - lęk
 - ból w miejscu wstrzyknięcia
 - wymioty
- **Częstość nie znana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
 - zespół serotoninowy, w przypadku jednoczesnego przyjęcia leku Methylthioninium chloride Proveblue i niektórych leków stosowanych w depresji i niepokoju, patrz punkt 2
 - w badaniach krwi może zostać wykryte zmniejszenie stężenia hemoglobiny (białka zawartego w krwinkach czerwonych, które przenosi tlen)
 - zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może spowodować błądliwość skóry oraz osłabienie i duszność

- miejscowe uszkodzenie tkanek w okolicy wstrzyknięcia
- żółtaczka (zażółcenie skóry i białkówki oczu) - obserwowana tylko u niemowląt
- zaburzenia mowy
- wysokie lub niskie ciśnienie krwi
- pobudzenie
- niedobór tlenu
- nieregularna praca serca, w tym zbyt wolne lub zbyt szybkie bicie serca
- ciężkie reakcje alergiczne (tzw. reakcja anafilaktyczna, która może obejmować obrzęk gardła i (lub) twarzy, duszność lub ciężką wysypkę)
- zwiększenie stężenia methemoglobiny (nieprawidłowa postać hemoglobiny) we krwi
- duszność
- splątanie
- drżenie
- pokrzywka
- gorączka
- szybki oddech
- poszerzone źrenice
- zmiana barwy stolca - może przybrać zabarwienie zielone lub niebieskie
- zwiększona wrażliwość skóry na światło (nadwrażliwość na światło)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Methylthioninium chloride Proveblue

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy podawać leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie ampułki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca. Przed wykonaniem wstrzyknięcia pacjentowi lekarz lub pielęgniarz sprawdzi, czy data ważności na etykiecie nie została przekroczona.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać ampułkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Lek należy zużyć niezwłocznie po otwarciu lub rozcieńczeniu.

Nie należy stosować leku Methylthioninium chloride Proveblue, jeśli roztwór ma zmienione zabarwienie, jest nieprzezroczysty, mętny lub zawiera wytrącone cząstki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Methylthioninium chloride Proveblue

- Substancją czynną leku jest chlorek metylotioniniowy.
- Jeden ml roztworu zawiera 5 mg chlorku metylotioniniowego.
 Jedna ampłka 10 ml zawiera 50 mg chlorku metylotioniniowego.
 Jedna ampłka 2 ml zawiera 10 mg chlorku metylotioniniowego.
- Ponadto lek zawiera wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Methylthioninium chloride Proveblue i co zawiera opakowanie

Lek Methylthioninium chloride Proveblue ma postać przezroczystego, ciemnoniebieskiego roztworu do wstrzykiwań i jest dostarczany w przezroczystych szklanych ampułkach.

Każde pudełko zawiera tackę z 5 ampułkami po 10 ml.

Każde pudełko zawiera tackę z 5 ampułkami po 2 ml.

Każde pudełko zawiera tackę z 20 ampułkami po 2 ml.

Podmiot odpowiedzialny

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marsylia, Francja

Wytwórca

Cenexi

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Magyarország

Mediwings Pharma Kft.

Tel.: + 36 28 410 463

Danmark

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

Malta

Provepharm SAS

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

Deutschland

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

Tel: + 49 (0) 6251-1083-0

Nederland

Pharmanovia Benelux B.V.

Tel: + 31 (0) 76-5600030

Eesti

Provepharm SAS

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

Norge

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

Ελλάδα

a VIPharma International AE

Τηλ: + 30-210-6194170

Österreich

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

Tel: + 49 (0) 6251-1083-0

España

Fresenius Kabi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 225 65 65

Polska

Apfel Pharm Sp. z o.o.

Tel: + 48 694 775 205

France

Provepharm SAS

Tél: + 33 (0)4 91 08 69 30

Portugal

Labesfal - Laboratórios Almiro

Tel: + 351 232 831100

Hrvatska

Provepharm SAS

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

România

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowanie leku do podania drogą dożylną

Zużyć niezwłocznie po otwarciu. Podawać bardzo powoli w ciągu 5 minut.

Methylthioninium chloride Proveblue jest roztworem hipotonicznym i aby uniknąć bólu w miejscu podania, zwłaszcza u dzieci, można go rozcieńczyć w 50 ml roztworu glukozy do wstrzykiwań 50 mg/ml (5%).

Nie wolno rozcieńczać roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, ponieważ wykazano, że chlorek sodu zmniejsza rozpuszczalność chlorku metylotioniniowego.

Dodatkowe informacje dotyczące sposobu podawania leku Methylthioninium chloride Proveblue przedstawiono w punkcie 3 ulotki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.