

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clorură de metiltioniniu Proveblue 5 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține 5 mg de clorură de metiltioniniu.

Fiecare fiolă de 10 ml conține 50 mg de clorură de metiltioniniu.

Fiecare fiolă de 2 ml conține 10 mg de clorură de metiltioniniu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede, de culoare albastru închis, cu o valoare a pH-ului cuprinsă între 3,0 și 4,5

Osmolaritatea este, de obicei, cuprinsă între 10 și 15 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic acut al methemoglobinemiei induse de medicamente și produse chimice.

Clorura de metiltioniniu Proveblue este indicată la adulți, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani).

4.2 Doze și mod de administrare

Clorura de metiltioniniu Proveblue se administrează de către personalul medico-sanitar.

Doze

Adulți

Doza uzuală este de 1-2 mg/kg corp, respectiv, 0,2-0,4 ml/kg corp, administrată într-un interval de 5 minute.

O a doua doză (1-2 mg/kg corp, respectiv, 0,2-0,4 ml/kg corp) poate fi administrată la o oră după prima doză în cazul simptomelor persistente sau recurente sau dacă valorile methemoglobinei rămân semnificativ mai mari decât intervalul clinic normal.

Tratamentul nu depășește, de obicei, o zi.

Doza cumulativă maximă recomandată pentru ciclul de tratament este de 7 mg/kg și nu trebuie depășită, întrucât administrarea de Clorură de metiltioniniu peste doza maximă poate cauza methemoglobinemie la pacienții susceptibili.

În cazul methemoglobinemiei induse de anilină sau dapsonă, doza cumulativă maximă recomandată pentru ciclul de tratament este de 4 mg/kg (vezi pct. 4.4).

Sunt disponibile prea puține date pentru a recomanda administrarea continuă în perfuzie.

Populații speciale

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

La sugarii cu vârsta peste 3 luni, la copii și adolescenți și la adulți, doza recomandată în caz de insuficiență renală moderată (eGFR de 30-59 ml/min/1,73 m²) este de 1-2 mg/kg corp. Dacă se administrează o doză de 1 mg/kg, la o oră după prima doză se poate administra o doză repetată de 1 mg/kg în cazurile de simptome persistente sau recurente sau dacă nivelurile de methemoglobină rămân semnificativ mai mari decât intervalul clinic normal. Doza cumulată maximă recomandată pe durata tratamentului este de 2 mg/kg (a se vedea pct. 5.2).

La sugarii cu vârsta de peste 3 luni, la copii și adolescenți și la adulți, doza recomandată în caz de insuficiență renală severă (eGFR de 15-29 ml/min/1,73 m²) este o doză unică de 1 mg/kg corp. Doza cumulată maximă recomandată pe durata tratamentului este de 1 mg/kg.

Clorura de metiltioniniu trebuie utilizată cu prudență la sugarii cu vârsta de 3 luni sau mai puțin și la nou-născuții cu insuficiență renală moderată până la severă (eGFR de 15-59 ml/min/1,73 m²), deoarece nu există date disponibile și clorura de metiltioniniu se elimină predominant pe cale renală. Se pot lua în considerare doze cumulate maxime mai mici (< 0,5 mg/kg de greutate corporală).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR de 60-89 ml/min/1,73 m²).

Siguranța și eficacitatea clorurii de metiltioniniu la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, cu și fără dializă, nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică

Nu se pot face recomandări privind ajustarea dozei pe baza datelor disponibile din studii. A se vedea secțiunea 5.2.

Copii și adolescenți

Sugari cu vârsta mai mare de 3 luni, copii și adolescenți:
Aceleași doze ca și pentru adulți.

Sugari cu vârsta de 3 luni sau mai mică și nou-născuți:

Doza recomandată este de 0,3-0,5 mg/kg corp, respectiv, 0,06-0,1 ml/kg corp, administrată într-un interval de 5 minute.

O a doua doză (0,3-0,5 mg/kg corp, respectiv, 0,06-0,1 ml/kg corp) poate fi administrată la o oră după prima doză în cazul simptomelor persistente sau recurente sau dacă valorile methemoglobinei rămân semnificativ mai mari decât intervalul clinic normal (vezi pct. 4.4 pentru informații importante privind siguranța).

Tratamentul nu depășește, de obicei, o zi.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Clorura de metiltioniniu Proveblue este hipotonă și se poate dilua în 50 ml de soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a evita durerile la locul de administrare, în special la copii și adolescenți.

Soluția trebuie injectată foarte lent într-un interval de 5 minute.

Aceasta nu trebuie administrată prin injecție subcutanată sau intratecală.

Pentru instrucțiuni privind manipularea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice alți coloranți tiazinici.
- Pacienți cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) din cauza riscului de anemie hemolitică
- Pacienți cu methemoglobinemie indusă de nitrit în timpul tratamentului intoxicației cu cianuri
- Pacienți cu methemoglobinemie cauzată de intoxicația cu clorați
- Deficiență de NADPH (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat) reductază.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aspecte generale

Clorura de metiltioniniu Proveblue trebuie injectată foarte lent într-un interval de 5 minute pentru a preveni producerea suplimentară de methemoglobină determinată de concentrațiile ridicate ale compusului la locul de administrare.

Medicamentul conferă o culoare verde-albastră urinei, fecalelor și o culoare albastră pielii, ceea ce poate constitui un obstacol în diagnosticarea cianozei.

La pacienții cu methemoglobinemie indusă de anilină, pot fi necesare doze repetate de clorură de metiltioniniu. Trebuie dat dovadă de prudență în cursul tratamentului cu clorură de metiltioniniu deoarece acesta poate influența formarea corpiilor Heinz și anemia hemolitică. Prin urmare, trebuie avută în vedere utilizarea unor doze mai scăzute, iar doza cumulativă totală nu trebuie să depășească 4 mg/kg.

Clorura de metiltioniniu Proveblue poate exacerba anemia hemolitică indusă de dapsonă din cauza formării metabolitului reactiv al dapsonei, hidroxilamina, care oxidează hemoglobina. Se recomandă să nu se depășească pe parcursul tratamentului o doză cumulativă de 4 mg/kg la pacienții cu methemoglobinemie indusă de dapsonă.

În cazuri de methemoglobinemie suspectată, se recomandă verificarea saturației în oxigen prin CO-oximetrie, dacă este disponibilă, întrucât pulsoximetria poate oferi o estimare falsă a saturației în oxigen în timpul administrării de clorură de metiltioniniu.

Anesteziștii trebuie să fie atenți la apariția methemoglobinemiei la pacienții aflați în terapie cu dapsonă și la interferența indicelui bispectral (BIS) cu administrarea de Clorură de metiltioniniu Proveblue.

Electrocardiogramă (ECG) și tensiunea arterială trebuie monitorizate în timpul și după tratamentul cu Clorură de metiltioniniu Proveblue, întrucât hipotensiunea arterială și aritmia cardiacă reprezintă reacții adverse posibile (vezi pct. 4.8).

Lipsa unui răspuns terapeutic la clorura de metiltioniniu sugerează deficiență de citocrom b5-reductază, deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sau sulfhemoglobinemie. Trebuie avute în vedere opțiuni alternative de tratament.

Clorura de metiltioniniu poate cauza sindrom serotoninergic grav sau letal atunci când este utilizată în combinație cu medicamente serotoninergice. Evitați utilizarea concomitentă a clorurii de metiltioniniu cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), inhibitori ai monoamin-oxidazei și opioide (vezi pct. 4.5).

Pacienții tratați cu clorură de metiltioniniu în combinație cu medicamente serotonergice trebuie monitorizați pentru a se detecta apariția sindromului serotonergic. Dacă apar simptomele sindromului serotonergic, întrerupeți utilizarea clorurii de metiltioniniu și inițiați tratamentul de susținere.

Pacienți cu hiperglicemie sau diabet zaharat

Dacă se diluează în soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), clorura de metiltioniniu trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu hiperglicemie sau diabet zaharat, deoarece aceste afecțiuni pot fi influențate de soluția de glucoză.

Copii și adolescenți

Trebuie dat dovadă de extremă prudență în cazul administrării la nou-născuți și sugari cu vârsta sub 3 luni din cauza concentrațiilor mai scăzute de NADPH-methemoglobin-reductază necesare pentru reducerea methemoglobinei în hemoglobină, din care cauză acești sugari sunt mai susceptibili la methemoglobinemia produsă de doze mari de clorură de metiltioniniu.

Fotosensibilitate

Clorura de metiltioniniu poate cauza o reacție cutanată de fotosensibilitate în cazul expunerii la surse de lumină puternice, cum sunt cele de la fototerapie, cele din sălile de operații sau, local, de la dispozitivele cu iluminare cum sunt pulsoximetrele.

Sfătuiți pacienții să își ia măsuri de protecție împotriva expunerii la lumină, întrucât poate apărea fotosensibilitatea după administrarea clorurii de metiltioniniu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clorura de metiltioniniu trebuie evitată la pacienții tratați cu medicamente care cresc activitatea serotonergică datorită potențialului de reacții grave ale SNC, inclusiv sindrom sertonergic potențial letal. Acestea includ ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei), bupropionă, buspironă, clomipramină, mirtazapină și venlafaxină. Opioidele, de exemplu tramadol, fentanil, petidină și dextrometorfan, pot de asemenea să crească riscul de a dezvolta sindromul serotonergic atunci când sunt utilizate în combinație cu clorura de metiltioniniu. Dacă nu poate fi evitată utilizarea intravenoasă a clorurii de metiltioniniu la pacienții tratați cu medicamente serotonergice, trebuie aleasă cea mai mică doză posibilă, iar pacientul trebuie ținut sub observație atentă pentru detectarea efectelor asupra sistemul nervos central (SNC) timp de până la 4 ore după administrare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Clorura de metiltioniniu este un inhibitor reversibil și potent al monoamin-oxidazei (vezi pct. 4.4).

Clorura de metiltioniniu este un inductor *in vitro* al CYP1A2. Această interacțiune nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic, deoarece tratamentul cu clorură de metiltioniniu nu depășește de obicei o zi.

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, o doză unică intravenoasă de 2 mg/kg de clorură de metiltioniniu Proveblue nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii midazolamului (CYP3A4), cofeinei (CYP1A2), omeprazolului (CYP2C19), warfarinei (CYP2C9) și dextrometorfanului (CYP2D6).

Clorura de metiltioniniu este un inhibitor potent al transportatorilor OCT2, MATE1 și MATE2-K. Consecințele clinice ale acestei inhibări nu sunt cunoscute. Administrarea de clorură de metiltioniniu Proveblue are potențialul de a crește în mod tranzitoriu expunerea la medicamente a căror eliminare se face în principal prin transport renal implicând calea OCT2/MATE, acestea incluzând cimetidina, metforminul și aciclovirul.

Clorura de metiltioniniu este un substrat pentru glicoproteina P (gp-P). Probabilitatea consecințelor clinice este considerată a fi minimă datorită utilizării tranzitorii, în doză unică, care are loc de obicei în situații de urgență.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea clorurii de metiltioniniu la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Clorura de metiltioniniu Proveblue nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar, de exemplu în methemoglobinemia cu potențial letal.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă clorura de metiltioniniu se excretă în laptele matern la om. Excreția clorurii de metiltioniniu în laptele matern nu a fost studiată la animale. Nu poate fi exclus un risc pentru sugar. Pe baza datelor farmacocinetice, alăptarea trebuie întreruptă timp de până la 8 zile în urma tratamentului cu Clorură de metiltioniniu Proveblue.

Fertilitatea

S-a demonstrat că, *in vitro*, clorura de metiltioniniu reduce motilitatea spermei umane în mod proporțional cu doza.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Clorura de metiltioniniu are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. De fapt, capacitatea de a conduce vehicule poate fi afectată din cauza stării de confuzie, amețelii sau, posibil, a tulburărilor oculare.

Cu toate acestea, riscul este limitat, întrucât medicamentul este destinat doar administrării în situații de urgență la spital.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse care au fost observate în cadrul studiilor clinice au fost amețeala, parestezia, disgeuzia, greața, modificarea culorii pielii, cromaturia, transpirații, dureri la nivelul locului de injectare și dureri la nivelul extremităților.

Injectarea intravenoasă a clorurii de metiltioniniu a cauzat uneori hipotensiune arterială și aritmii cardiace, iar aceste afecțiuni se pot dovedi fatale în ocazii rare.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai jos apar la adulți, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani) în urma administrării intravenoase (cu excepția hiperbilirubinemiei, raportată doar la sugari). Frecvențele sunt necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile). Când este indicată, frecvența se bazează pe o mărime foarte mică a eșantionului.

Clasă de aparate, Sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Methemoglobinemie	Cu frecvență necunoscută
	Hiperbilirubinemie ¹	Cu frecvență necunoscută
	Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Stare de confuzie	Cu frecvență necunoscută
	Agitație	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Foarte frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Anxietate	Frecvente
	Tremor	Cu frecvență necunoscută
	Febră	Cu frecvență necunoscută
	Afazie	Cu frecvență necunoscută
	Parestezie	Foarte frecvente
	Disgeuzie	Foarte frecvente
	Sindrom serotoninergic în cazul utilizării concomitente a medicamentelor serotoninergice (vezi pct. 4.4 și 4.5).	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Midriază	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Aritmie cardiacă	Cu frecvență necunoscută
	Tahicardie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
	Hipotensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Cu frecvență necunoscută
	Tahipnee	Cu frecvență necunoscută
	Hipoxie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastrointestinale	Greață	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Dureri abdominale	Frecvente
	Modificarea culorii fecalelor (culoare verde-albastră)	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Modificarea culorii pielii (culoare albastră)	Foarte frecvente
	Hipersudorație	Foarte frecvente
	Urticarie	Cu frecvență necunoscută
	Fototoxicitate / Fotosensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cromaturie (culoare verde-	Foarte frecvente

	albastră)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Dureri toracice	Frecvente
	Necroză tisulară locală în zona injecției	Cu frecvență necunoscută
	Dureri la nivelul locului de injecție	Frecvente
Investigații diagnostice	Scăderea valorii hemoglobinei	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri la nivelul extremităților	Foarte frecvente

¹ Raportată doar la sugari

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse sunt aceleași ca la adulți (cu excepția hiperbilirubinemiei, raportată doar la sugari).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Persoane fără methemoglobinemie

Administrarea unor doze intravenoase mari (≥ 7 mg/kg) de Clorură de metiltioniniu Proveblue la persoane fără methemoglobinemie provoacă greață și vărsături, senzație de constricție toracică, dureri toracice, tahicardie, aprehensiune, sudorație severă, tremor, midriază, colorarea în verde-albastru a urinei, colorarea în albastru a pielii și mucoaselor, dureri abdominale, amețelă, parestezie, cefalee, confuzie, hipertensiune arterială, methemoglobinemie ușoară (până la 7%) și modificări pe electrocardiogramă (aplatizarea sau inversarea undei T). Aceste probleme dispar, în general, în decurs de 2-12 ore de la injecție.

Persoane cu methemoglobinemie

Dozele cumulative de clorură de metiltioniniu pot provoca dispnee și tahipnee, posibil asociate cu o disponibilitate redusă a oxigenului cauzată de methemoglobinemie, dureri toracice, tremor, cianoză și anemie hemolitică.

Anemia hemolitică a fost raportată, de asemenea, în caz de supradozaj sever (20-30 mg/kg) la sugari și adulți cu methemoglobinemie cauzată de anilină sau clorați. La pacienții cu hemoliză severă se poate utiliza hemodializa.

Copii și adolescenți

Hiperbilirubinemia a fost observată la sugari după administrarea a 20 mg/kg de clorură de metiltioniniu.

S-a produs decesul la 2 sugari după administrarea a 20 mg/kg de clorură de metiltioniniu. Ambii sugari prezentau afecțiuni medicale complexe, iar clorura de metiltioniniu a fost doar parțial responsabilă pentru deces.

Pacientul trebuie ținut sub observație, methemoglobinemia trebuie monitorizată și trebuie luate măsuri de susținere adecvate, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: toate celelalte produse terapeutice, antidoturi, codul ATC: V03AB17

In vivo, la o concentrație redusă, clorura de metiltioniniu accelerează conversia methemoglobinei în hemoglobină.

S-a observat că Clorura de metiltioniniu Proveblue colorează selectiv țesuturile. Utilizarea sa în chirurgia paratiroidei (neindicată) a cauzat efecte adverse asupra SNC în cazul administrării concomitente cu medicamente serotonergice (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Eficacitatea clorurii de metiltioniniu pentru tratamentul methemoglobinemiei la copii și adolescenți a fost demonstrată în două studii retrospective și într-un studiu clinic randomizat deschis. Rapoarte de caz privind eficacitatea sunt, de asemenea, disponibile în literatura de specialitate.

Vă rugăm să consultați pct. 4.4 pentru informații importante privind siguranța.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării intravenoase, Clorura de metiltioniniu Proveblue se absoarbe rapid în țesuturi. De asemenea, se absoarbe bine și pe cale orală. Cea mai mare parte a dozei se excretă în urină, de obicei, sub formă de clorură de leucometiltioniniu.

Timpul de înjumătățire terminal mediu (SD) al clorurii de metiltioniniu după administrarea intravenoasă este de 24,7 (7,2) ore.

Clorura de metiltioniniu Proveblue este un inhibitor *in vitro* al P-gp.

Clorura de metiltioniniu Proveblue nu este un substrat *in vitro* pentru BCRP sau OCT2 și nu este un inhibitor *in vitro* al BCRP, OAT1 sau OAT3.

Farmacocinetica la populațiile cu insuficiență renală

După o doză unică de 1 mg/kg de clorură de metiltioniniu, $ASC_{0-96ore}$ a crescut cu 52%, 116% și 192% la subiecții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) de 60-89 ml/min/1,73 m²) și, respectiv, moderată (eGFR de 30-59 ml/min/1,73 m²) și severă (eGFR de 15-29 ml/min/1,73 m²). C_{max} a crescut cu 42%, 34% și 15% la subiecții cu insuficiență renală ușoară și, respectiv, moderată și severă. Timpul de înjumătățire a rămas nemodificat la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Un timp de înjumătățire mediu mai lung, de 33 de ore, a fost raportat la subiecții cu insuficiență renală severă.

$ASC_{0-96ore}$ al Azure B, după o doză unică de 1 mg/kg, a crescut cu 29%, 94% și 339% la subiecții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) de 60-89 ml/min/1,73 m²) și, respectiv, moderată (eGFR de 30-59 ml/min/1,73 m²) și severă (eGFR de 15-29 ml/min/1,73 m²). C_{max} a crescut cu 23%, 13% și 65% la subiecții cu insuficiență renală ușoară și, respectiv, moderată și severă.

Farmacocinetica la populațiile cu insuficiență hepatică

După o doză unică de 1 mg/kg de clorură de metiltioniniu, $ASC_{0-96ore}$ a crescut până la +81%, +35% și +35% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6), moderată (scor Child Pugh 7-9) și, respectiv, severă (scor Child Pugh 10-15), comparativ cu subiecții sănătoși. C_{max} a crescut cu

+24% și +22% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, moderată și a scăzut cu -13% la pacienții cu insuficiență hepatică severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Timpii de înjumătățire au fost similari la subiecții sănătoși și la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă.

ASC_{0-96ore} a Azure B a crescut până la +71% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) și a scăzut cu -21% și -41% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh 7-9) și, respectiv, severă (scor Child Pugh 10-15), comparativ cu subiecții sănătoși. C_{max} a fost neschimbată la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și a scăzut cu -28% și -48% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și, respectiv, severă, comparativ cu subiecții sănătoși.

Totalitatea probelor nu susține un efect clar și consecvent al insuficienței hepatice asupra farmacocineticii clorurii de metiltioniniu și a Azure B.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate la doze repetate

Studiile de toxicitate la doze repetate cu durata de o lună efectuate la câini nu au evidențiat efecte toxice macroscopice.

Reacțiile adverse, observate la niveluri de expunere similare nivelurilor de expunere clinică și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost anemia regenerativă moderată asociată cu o creștere a numărului mediu de trombocite și a fibrinogenemiei, o minimă creștere a valorilor sanguine medii de bilirubină și o incidență crescută a prezenței în urină a unor concentrații moderate de bilirubină.

Genotoxicitate

Clorura de metiltioniniu a fost mutagenă în analizele mutațiilor genetice la bacterii și celulele limfomatoase de șoarece, dar nu și în analiza *in vivo* a micronucleilor de șoarece, în cazul administrării intravenoase la doze de 62 mg/kg.

Carcinogenitate

Unele dovezi de activitate carcinogenă a clorurii de metiltioniniu au fost observate la șoareci masculi și șobolani masculi. Dovezi incerte de activitate carcinogenă au fost observate la femele de șoarece. Nu au fost observate dovezi de activitate carcinogenă la femele de șobolan.

Toxicitate reproductivă

S-a demonstrat că, *in vitro*, clorura de metiltioniniu reduce motilitatea spermei umane în mod proporțional cu doza. De asemenea, s-a demonstrat că aceasta inhibă creșterea embrionilor bicelulari de șoarece în medii de cultură și producția de progesteron în celulele luteale umane de cultură. La șobolani și iepuri, au fost semnalate efecte teratogene, cu feto- și maternotoxicitate. La șobolani, s-au observat rate de resorbție crescute.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6 . În mod special nu trebuie amestecat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) deoarece s-a demonstrat că solubilitatea clorurii de metiltioniniu este redusă de clorură.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După deschidere sau diluare: Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare înlătură riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de depozitare pentru utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la frigider sau congela.

Păstrați fiola în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor diluate, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole de sticlă de tip I.

Fiecare ambalaj de carton conține o tăviță cu 5 fiole de 10 ml.

Fiecare ambalaj de carton conține o tăviță cu 5 sau 20 fiole de 2 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură utilizare.

Clorura de metiltioniniu Proveblue se poate dilua în 50 ml de soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a evita durerile la locul de administrare, în special la copii și adolescenți.

Înainte oricărei administrări, se recomandă inspectarea soluțiilor parenterale pentru a verifica dacă nu conțin particule. Nu utilizați Clorura de metiltioniniu Proveblue dacă soluția și-a schimbat culoarea, este neclară, tulbure sau conține un precipitat sau particule.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marsilia, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 6 mai 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clorură de metiltioniniu Proveblue 5 mg/ml soluție injectabilă
clorură de metiltioniniu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține 5 mg de clorură de metiltioniniu.
Fiecare fiolă de 10 ml conține 50 mg de clorură de metiltioniniu.
Fiecare fiolă de 2 ml conține 10 mg de clorură de metiltioniniu.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

5 fiole de 10 ml

50 mg/10 ml

5 fiole de 2 ml

20 fiole de 2 ml

10 mg/2 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru administrare intravenoasă
Pentru injectare intravenoasă lentă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere sau diluare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la frigider sau congela.

Păstrați fiola în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare.

Orice soluție rămasă în fiolele deschise trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marsilia, Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FIOLĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Clorură de metiltioniniu Proveblue 5 mg/ml injecție
clorură de metiltioniniu
Numai pentru administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Clorură de metiltioniniu Proveblue 5 mg/ml soluție injectabilă clorură de metiltioniniu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Clorura de metiltioniniu Proveblue și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să de a vi se administra Clorura de metiltioniniu Proveblue
3. Cum se administrează Clorura de metiltioniniu Proveblue
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Clorura de metiltioniniu Proveblue
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Clorura de metiltioniniu Proveblue și pentru ce se utilizează

Clorura de metiltioniniu (numită și albastru de metilen) aparține unei grupe de medicamente numite antidoturi.

Clorura de metiltioniniu Proveblue vi se va administra dumneavoastră sau copilului dumneavoastră (0-17 ani) pentru tratarea problemelor hematologice cauzate de expunerea la unele medicamente sau produse chimice care pot provoca o afecțiune numită methemoglobinemie.

Atunci când aveți methemoglobinemie, sângele dumneavoastră conține prea multă methemoglobină (o formă anormală de hemoglobină care nu poate transporta în mod eficient oxigenul în organism). Acest medicament va ajuta la readucerea la normal a hemoglobinei și la restabilirea transportului de oxigen din sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să de a vi se administra Clorura de metiltioniniu Proveblue

Nu trebuie să vi se administreze Clorură de metiltioniniu Proveblue

- dacă sunteți alergic la clorura de metiltioniniu sau la alți coloranți tiazinici
- dacă organismul dumneavoastră nu produce în cantități suficiente enzima G6PD (glucozo-6-fosfat dehidrogenază)
- dacă organismul dumneavoastră nu produce în cantități suficiente enzima NADPH (nicotinamid adenin dinucleotid fosfat) reductază
- dacă tulburarea hematologică a fost cauzată de nitritul în timpul tratamentului intoxicației cu cianuri
- dacă tulburarea hematologică a fost cauzată de o intoxicație cu clorați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Clorură de metiltioniniu Proveblue, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale

- dacă aveți o boală renală moderată sau severă; este necesară o doză unică mai mică (1 până la maxim 2 mg/kg)

- dacă tulburarea hematologică a fost cauzată de o substanță chimică numită anilină, care este conținută în vopsele; pot fi necesare doze mai scăzute, iar doza cumulativă totală nu trebuie să depășească 4 mg/kg (vezi punctul 3 din acest prospect)
- dacă tulburarea hematologică a fost cauzată de un medicament numit dapsonă (utilizat pentru tratamentul leprei și al altor afecțiuni ale pielii); pot fi necesare doze mai scăzute, iar doza cumulativă totală nu trebuie să depășească 4 mg/kg (vezi punctul 3)
- dacă suferiți de hiperglicemie sau diabet zaharat, deoarece aceste afecțiuni pot fi agravate de soluția de glucoză folosită la diluarea medicamentului
- urina și fecalele dumneavoastră se pot colora în verde-albastru, iar pielea este posibil să se coloreze în albastru dacă sunteți tratat cu Clorură de metiltioniniu Proveblue. Această modificare a culorii este de așteptat și va dispărea după încheierea tratamentului.

Dacă oricare din aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră, vă rugăm să vă consultați medicul.

Fotosensibilitate

Clorura de metiltioniniu poate cauza o reacție de fotosensibilitate la nivelul pielii (reacție care seamănă cu arsurile solare) în cazul expunerii la surse de lumină puternice precum cele de la terapia cu lumină, luminile din sala de operație și pulsoximetrele.

Trebuie luate măsuri de protecție împotriva expunerii la lumină.

Teste de monitorizare

Vi se vor efectua teste de monitorizare în timpul și după tratamentul cu Clorură de metiltioniniu Proveblue.

Copii

Trebuie avută o grijă deosebită la administrarea de Clorură de metiltioniniu Proveblue:

- la nou-născuți și sugari de 3 luni sau mai mici, se recomandă doze mai scăzute (vezi punctul 3 din acest prospect).

Clorură de metiltioniniu Proveblue împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu trebuie să vi se administreze Clorură de metiltioniniu în același timp cu anumite medicamente pentru tratamentul depresiei sau al anxietății care afectează o substanță chimică din creier, numită serotonină. Când este utilizată în combinație cu aceste medicamente, clorura de metiltioniniu poate cauza sindrom serotoninergic, ce poate pune în pericol supraviețuirea. Aceste medicamente includ:

- Inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS), precum citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină și zimelidină
- bupropionă
- buspironă
- clomipramină
- mirtazapină
- venlafaxină.
- Inhibitori de monoaminoxidază

Opioidele, de exemplu tramadol, fentanil, petidină și dextrometorfan, pot de asemenea să crească riscul de a dezvolta sindromul serotoninergic atunci când sunt utilizate în combinație cu clorura de metiltioniniu.

Cu toate acestea, dacă nu poate fi evitată utilizarea intravenoasă de Clorură de metiltioniniu, trebuie să vi se administreze cea mai mică doză posibilă și să fiți ținut sub observație timp de până la 4 ore după administrare.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă ar trebui să vi se administreze acest medicament, consultați-vă medicul.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Utilizarea de Clorură de metiltioniniu Proveblue în timpul sarcinii nu este recomandată decât dacă este absolut necesară, de exemplu într-o situație cu potențial letal.

Din cauza lipsei de date disponibile privind eventualitatea excreției clorurii de metiltioniniu în laptele matern la om, alăptarea trebuie întreruptă timp de până la 8 zile după tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje deoarece clorura de metiltioniniu are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum se administrează Clorura de metiltioniniu Proveblue

Medicul dumneavoastră va injecta lent acest medicament într-o venă (intravenos) într-un interval de 5 minute.

Utilizarea la adulți, copii peste 3 luni și vârstnici

Doza uzuală este de 1-2 mg/kg corp, respectiv, 0,2-0,4 ml/kg administrată într-un interval de 5 minute. O a doua doză poate fi administrată după o oră, dacă este necesar.

Doza cumulativă maximă recomandată pentru ciclul de tratament este de 7 mg/kg.

Dacă tulburarea dumneavoastră hematologică a fost cauzată de anilină sau dapsonă, doza cumulativă totală nu trebuie să depășească 4 mg/kg (vezi punctul 2).

De obicei, tratamentul nu trebuie să depășească o zi.

Insuficiență renală

La sugarii cu vârsta peste 3 luni, la copii și adolescenți și la adulți, doza recomandată în caz de insuficiență renală moderată (eGFR de 30-59 ml/min/1,73 m²) este de 1-2 mg/kg corp. Dacă se administrează o doză de 1 mg/kg, la o oră după prima doză se poate administra o doză repetată de 1 mg/kg în cazurile de simptome persistente sau recurente sau dacă nivelurile de methemoglobină rămân semnificativ mai mari decât intervalul clinic normal. Doza cumulată maximă recomandată pe durata tratamentului este de 2 mg/kg.

La sugarii cu vârsta de peste 3 luni, la copii și adolescenți și la adulți, doza recomandată în caz de insuficiență renală severă (eGFR de 15-29 ml/min/1,73 m²) este o doză unică de 1 mg/kg corp. Doza cumulată maximă recomandată pe durata tratamentului este de 1 mg/kg.

Clorura de metiltioniniu trebuie utilizată cu prudență la sugarii cu vârsta de 3 luni sau mai puțin și la nou-născuții cu insuficiență renală moderată până la severă (eGFR de 15-59 ml/min/1,73 m²),

deoarece nu există date disponibile și clorura de metiltioniniu se elimină predominant pe cale renală. Se pot lua în considerare doze cumulate maxime mai mici ($< 0,5$ mg/kg de greutate corporală).

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR de 60-89 ml/min/1,73 m²).

Utilizarea la sugari de 3 luni sau mai mici

Doza recomandată este de 0,3-0,5 mg/kg corp, respectiv, 0,06-0,1 ml/kg într-un interval de 5 minute. O a doua doză (0,3-0,5 mg/kg corp, respectiv, 0,06-0,1 ml/kg) poate fi administrată după o oră în caz de persistență sau recurență a simptomelor. De obicei, tratamentul nu ar trebui să depășească o zi.

Acest medicament se poate dilua în 50 ml de soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a evita durerile la locul de administrare, în special la copii.

Dacă vi se administrează mai multă Clorură de metiltioniniu Proveblue decât trebuie

Întrucât acest medicament vi se va administra în timp ce vă aflați în spital, este puțin probabil să vi se administreze prea mult sau prea puțin; cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- greață,
- dureri de stomac,
- dureri în piept,
- amețeală,
- dureri de cap,
- transpirație,
- confuzie,
- o creștere a valorii methemoglobinei (o formă anormală de hemoglobină în sânge),
- tensiune arterială crescută,
- dificultăți de respirație,
- bătăi anormal de rapide ale inimii,
- tremurături,
- modificarea culorii pielii (pielea dumneavoastră poate căpăta culoarea albastră)
- reducerea numărului de globule roșii, ceea ce ar putea cauza paloarea pielii, îngreunarea respirației și slăbiciune,
- icter (îngălbenirea pielii și ochilor) - acesta a fost raportat doar la sugari.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Clorura de metiltioniniu Proveblue poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aceste reacții sunt aceleași la adulți și la copii, cu excepția icterului care a fost raportat doar la sugari.

- **Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
 - dureri la nivelul extremităților
 - amețeală
 - transpirații
 - modificarea culorii pielii. Pielea dumneavoastră ar putea lua o colorație albastră.
 - urină de culoare albastră sau verde
 - amorțeală și furnicături
 - gust anormal în gură
 - greață
- **Reacții adverse frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane):

- durere de stomac
 - durere în piept
 - dureri de cap
 - anxietate
 - durere la locul de injectare
 - vărsături
- **Cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
 - sindrom serotoninergic atunci când Clorura de metiltioniniu Proveblue a fost luată împreună cu anumite medicamente destinate pentru tratarea depresiei sau anxietății, vezi pct. 2.
 - scăderea valorilor hemoglobinei (o proteină din globulele roșii sanguine care transportă oxigenul în sânge) poate fi raportată cu ocazia testelor de sânge
 - scăderea numărului de globule roșii sanguine, ceea ce ar putea cauza paloarea pielii, îngreunarea respirației și slăbiciune
 - afectarea locală a țesuturilor în zona injectării
 - icter (îngălbenirea pielii și ochilor) – acesta a fost raportat doar la sugari
 - probleme de vorbire
 - tensiune arterială crescută sau scăzută
 - agitație
 - lipsa oxigenului
 - bătăi neregulate ale inimii, inclusiv bătăi anormal de încete sau de rapide ale inimii
 - reacții alergice severe (așa-numita reacție anafilactică care poate cauza umflarea gâtului sau feței, dificultăți de respirație sau o erupție cutanată severă)
 - o creștere a valorii methemoglobinei (o formă anormală de hemoglobină în sânge)
 - dificultăți de respirație
 - confuzie
 - tremurături
 - urticarie
 - febră
 - respirație rapidă
 - pupile dilatate
 - scaune de altă culoare. Acestea pot căpăta culoarea verde sau albastră
 - sensibilitate crescută a pielii la soare (fotosensibilitate)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Clorura de metiltioniniu Proveblue

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetele cutiei, și fiolei după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective. Medicul sau asistenta va verifica dacă data de expirare de pe etichetă nu este depășită înainte de a vă administra injecția.

A nu se păstra la frigider sau congela. Păstrați fiola în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere sau diluare.

Nu utilizați Clorura de metiltioniniu Proveblue dacă soluția și-a schimbat culoarea, este neclară, tulbure sau conține un precipitat sau particule.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Clorura de metiltioniniu Proveblue

- Substanța activă este clorura de metiltioniniu.

Fiecare ml de soluție conține 5 mg de clorură de metiltioniniu.

Fiecare fiolă de 10 ml conține 50 mg de clorură de metiltioniniu.

Fiecare fiolă de 2 ml conține 10 mg de clorură de metiltioniniu.

- Celălalt component este apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Clorura de metiltioniniu Proveblue și conținutul ambalajului

Clorura de metiltioniniu Proveblue este o soluție injectabilă (injecție) limpede, de culoare albastru închis, furnizată în fiole de sticlă transparentă.

Fiecare cutie conține o tăviță cu 5 fiole de 10 ml.

Fiecare cutie conține o tăviță cu 5 fiole de 2 ml

Fiecare cutie conține o tăviță cu 20 fiole de 2 ml

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marsilia, Franța

Fabricantul

Cenexi

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Irlanda

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

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Preparare pentru administrare intravenoasă

Utilizați imediat după deschidere. Injectați foarte lent într-un interval de 5 minute.

Clorura de metiltioniniu Proveblue este hipotonă și se poate dilua în 50 ml de soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a evita durerile la locul de administrare, în special la copii și adolescenți.

Ea nu trebuie diluată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0.9%) deoarece s-a demonstrat că solubilitatea clorurii de metiltioniniu este redusă de clorură.

Informații suplimentare despre modul în care se poate administra Clorura de metiltioniniu Proveblue sunt furnizate la punctul 3 din prospect.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.