

# NOVÁ METHYLENOVÁ MODŘ

V souladu s evropským  
lékopisem <sup>(1)</sup>

Akutní symptomatická  
léčba methemoglobinémie  
způsobené léky a chemickými  
přípravky. Methylthionium  
chlorid Proveblue je indikován  
u dospělých, dětí a adolescentů  
(ve věku 0 až 17 let).<sup>(2)</sup>

Methylthionium  
chlorid Proveblue

Injekční roztok 5 mg/ml

Methylthionium chloride

**Provepharm**\*

*Life Solutions*

UNLOCKING UNLIMITED POTENTIAL

Methylthionium  
chlorid Proveblue

Injekční roztok 5 mg/ml

Methylthionium chloride

## Pokročilá léčba

# methemoglobinémie <sup>(2)</sup>

### INDIKACE <sup>(1)</sup>

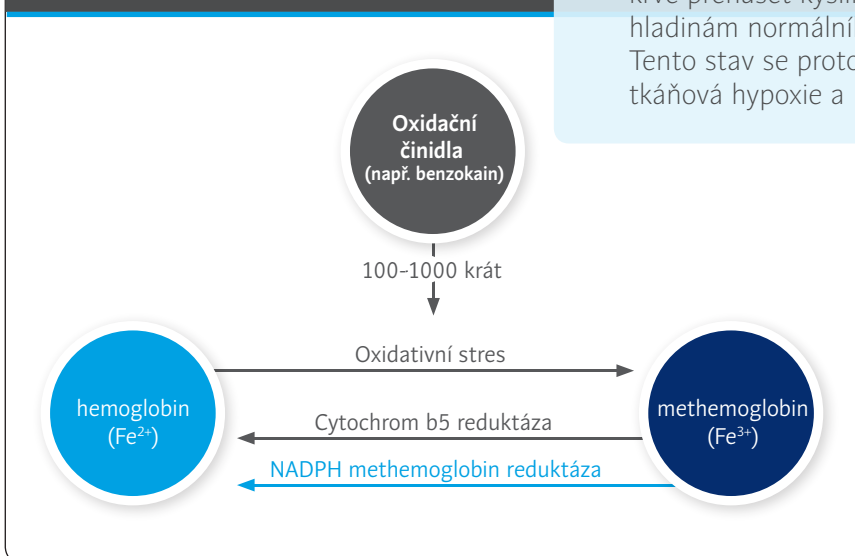
- ▶ Akutní symptomatická léčba methemoglobinémie způsobené léky a chemickými přípravky.
- ▶ Methylthionium chlorid Proveblue je indikován u dospělých, dětí a adolescentů (ve věku 0 až 17 let).

První methylenová modř určená i dětem.

### METHEMOGLOBINÉMIE <sup>(2)</sup>

- ▶ Vyznačuje se sníženou schopností krve přenášet kyslík kvůli sníženým hladinám normálního hemoglobinu. Tento stav se proto projevuje jako tkáňová hypoxie a ischemie.

OBRÁZEK 1.  
Mechanismus methemoglobinémie <sup>(3)</sup>



# Jak Methylthioninium chlorid Proveblue

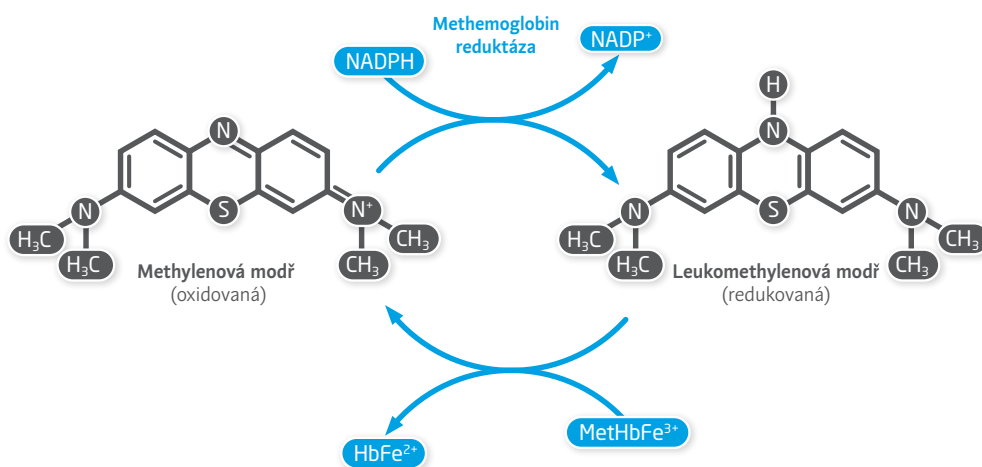
## Proveblue funguje? (2)

### Methylthioninium chlorid Proveblue MECHANISMUS ÚČINKU

💧 V případě otravy je vnitřní schopnost červených krvinek redukovat methemoglobin rychle potlačena.<sup>(1)</sup>

OBRÁZEK 2.

Mechanismus redukce methemoglobinu methylenovou modří <sup>(4)</sup>.



💧 V erythrocytu je methylthioninium chlorid (methylenová modř) redukován na bezbarvou leukomethylenovou modř pouze pomocí NADPH. Leukomethylenová modř potom redukuje methemoglobin neenzymaticky, výsledkem je hemoglobin a methylthioninium chlorid. Leuko forma tohoto barviva je regenerována pomocí NADPH při dokončení cyklu. <sup>(1)</sup>

# Proveblue®

## Technická inovace

## pro zvýšenou čistotu

Proveblue®\* je v souladu se směrnici o organických a anorganických nečistotách ICH Q3A(R2) <sup>(7)</sup>.

Technická inovace v procesu syntézy methylenové modři: **SYNTÉZY BEZ KOVŮ** <sup>(2)</sup>

Proveblue®\*, substance, která prakticky není znečištěna těžkými kovy <sup>(2)</sup>.

**Úroveň kontaminace v Methylthionium chloridu Proveblue je pod limity evropského lékopisu <sup>(6)</sup>:**

Velmi nízký počet kovových kontaminantů <sup>(5,6)</sup>

Velmi nízké hodnoty Azur B

*Methylthionium chlorid přípravku Proveblue® je velmi čistý a odpovídá kritériím čistoty v monografii o methylthionium chloridu evropského lékopisu <sup>(2)</sup>*

Methylthionium  
chlorid Proveblue

Injekční roztok 5 mg/ml

Methylthionium chloride

# Vysoká čistota a v souladu s evropským lékopisem <sup>(2,5)</sup>

## FORMULACE,

která splňuje normy evropského lékopisu <sup>(2)</sup>

TABULKA 1.

Porovnání kovových kontaminantů a organických nečistot v Methylthionium chloridu Proveblue versus normy evropského lékopisu (Ph. Eur.)

Kovy (ppm)	Proveblue <sup>®</sup> (ppm) <sup>(5)</sup>	Ph. Eur. (ppm) <sup>(6)</sup>
Al	< 20	≤ 100
Cd	< 0.2	≤ 1
Cr	< 20	≤ 100
Cu	< 60	≤ 300
Sn	< 2	≤ 10
Fe	< 200	≤ 200
Mn	< 2	≤ 10
Hg	< 0.2	≤ 1
Mo	< 2	≤ 10
Ni	< 2	≤ 10
Pb	< 2	≤ 10
Zn	< 20	≤ 100
Organické nečistoty (%)	Proveblue <sup>®</sup> <sup>(5)</sup>	Ph. Eur. <sup>(6)</sup>
Azure B	< 3.0 %	≤ 5.0 %
Other impurity	< 0.10 %	< 0.10 % <sup>(7)</sup>
Sum of impurities other than Azure B	< 0.5 %	≤ 0.5 %

# Pohodlné dávkování

## pro každou populaci pacientů <sup>(1)</sup>



### ROZTOK PRO NITROŽILNÍ INJEKCI

Methylthioninium chlorid Proveblue je určen k intravenóznímu podání zdravotnickým pracovníkem.



### NOVÉ DÁVKOVÁNÍ

Injekční roztok 5 mg/ml



#### Dospělí, adolescenti, děti a kojenci nad 3 měsíce

Obvyklá dávka je od **1 do 2 mg/kg** tělesné váhy, **podávaná po dobu 5 minut**.

**Maximální doporučená kumulativní dávka na léčebnou proceduru je 7 mg/kg.**



#### Kojenci 3 měsíce staří nebo mladší a novorozeňata

Doporučená dávka je od **0.3 do 0.5 mg/kg** tělesné váhy, **podávaná po dobu 5 minut**.



#### Ledvinové a jaterní postižení

Dávka by měla být v případě poškození ledvin upravena na: **< 1 mg/kg**.

S pacienti s těžkým jaterním postižením nejsou zkušenosti.

🔹 V případě **methemoglobinémie** způsobené **anilinem** nebo **dapsonem** je **maximální doporučená kumulativní dávka** na léčebnou proceduru **4 mg/kg**.

🔹 **Opakovaná dávka může být podána** hodinu po první dávce **v případě přetrvávajících nebo rekurentních symptomů, nebo pokud hladiny methemoglobinu zůstávají výrazně vyšší**, než je normální klinický rozsah.



Methylthioninium chlorid Proveblue aplikovaný nad maximální dávku může u citlivých pacientů vyvolat methemoglobinémii.

Methylthionium  
chlorid Proveblue

Injekční roztok 5 mg/ml

Methylthionium chloride

# Bezpečnostní profil (1)

## NEJČASTĚJI HLÁŠENÉ NEŽÁDOUCÍ REAKCE

- závratě
- parestézie
- dysgeuzie
- nevolnost
- odbarvení kůže
- chromaturie
- pocení
- bolest v místě vpichu
- bolest končetin

## KONTRAINDIKACE

- přecitlivělost na účinnou látku nebo na jakákoliv thiazinová barviva
- pacienti s deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) kvůli riziku hemolytické anémie
- pacienti s methemoglobinémií vyvolanou nitrem během léčby kyanidové otravy
- pacienti s methemoglobinémií způsobenou otravou chlorečnanu
- pacienti s deficitem NADPH reduktázy.

## TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ

- Methylthionium chlorid Proveblue by neměl být užíván během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné
- vzhledem k farmakokinetickým údajům by kojení mělo být po léčbě methylthionium chloridem Proveblue pozastaveno po dobu až 8 dnů.

## SPECIÁLNÍ VAROVÁNÍ, UPOZORNĚNÍ PŘED UŽITÍM, INTERAKCE

Pro další informace si prosím přečtěte SPC (Summary of Product Characteristics – Souhrn údajů o přípravku)



Pro další informace si prosím přečtěte SPC

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU:

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injekční roztok. **KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ:** Jeden ml roztoku obsahuje methylthioninii chloridum 5 mg. Jedna 10 ml ampulka obsahuje methylthioninii chloridum 50 mg. **LÉKOVÁ FORMA:** Injekční roztok (Injekce). Čirý tmavě modrý roztok o hodnotě pH v rozmezí 3,0 až 4,5. Osmolalita se obvykle pohybuje v rozmezí 10 až 15 mosm/kg. **KLINICKÉ ÚDAJE:** Terapeutické indikace: Akutní symptomatická léčba methemoglobinemie vyvolané léčivými a chemickými přípravky. Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue je indikován k léčbě dospělých, dětí a dospívajících (ve věku od 0 do 17 let). **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue podává lékař. **Dávkování:** Dospělí: Obvyklá dávka činí 1 až 2 mg přípravku na kg tělesné hmotnosti, tj. 0,2–0,4 ml přípravku na kg tělesné hmotnosti, a podává se v průběhu 5 minut. V případě přetrvávajících nebo vracejících se příznaků, nebo pokud zůstávají hodnoty methemoglobinu významně vyšší, než je normální klinické rozmezí, lze podat opakovanou dávku (1 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,2–0,4 ml/kg tělesné hmotnosti) jednu hodinu po první dávce. Léčba obvykle netrvá déle než jeden den. Maximální doporučená kumulativní dávka pro celý cyklus léčby činí 7 mg/kg nemá být překročena, neboť přípravek Methylthioniniumchlorid může při podání větší než maximální doporučené dávky způsobit u citlivých pacientů methemoglobinemii. V případě methemoglobinemie vyvolané anilinem nebo dapsonem činí maximální doporučená kumulativní dávka pro celý cyklus léčby 4 mg/kg. Pro doporučení dávky při kontinuálním podávání ve formě infuze nejsou k dispozici dostatečné podpůrné údaje. **Zvláštní skupiny pacientů:** Starší pacienti: Úprava dávkování není nutná. Porucha funkce ledvin: Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue se nemá u pacientů se středně těžkým až těžkým onemocněním ledvin používat s opatrností, neboť jsou k dispozici jen omezené údaje a methylthioniniumchlorid se vylučuje převážně ledvinami. Může být zapotřebí podávat nižší dávky (< 1 mg/kg). Porucha funkce jater: S léčbou pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti. **Pediatrická populace:** Kojenci starší 3 měsíců, děti a dospívající: Stejně dávkování jako u dospělých. Kojenci ve věku 3 měsíců nebo mladší a novorozenci: Doporučená dávka činí 0,3 - 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,06 – 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti, a podává se v průběhu 5 minut. V případě přetrvávajících nebo vracejících se příznaků, nebo pokud zůstávají hodnoty methemoglobinu významně vyšší, než je normální klinické rozmezí, lze podat opakovanou dávku (0,3 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,06–0,1 ml/kg tělesné hmotnosti) jednu hodinu po první dávce. Léčba obvykle netrvá déle než jeden den. **Způsob podání:** Intravenózní podání. Přípravek

Methylthioniniumchlorid Proveblue je hypotonický a lze jej naředit 50 ml injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok), aby se zamezilo lokální bolesti, zejména u pediatrické populace. Injekce se musí podávat velmi pomalu po dobu 5 minut. Nesmí se podávat ve formě subkutánní nebo intratekální injekce. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jakákoliv jiná thiazinová barviva; Pacienti s deficiencí enzymu glukózo-6-fosfátdehydrogenáza (G6PD) z důvodu rizika vzniku hemolytické anemie; Pacienti s methemoglobinemii vyvolanou dusitanem při léčbě otravy kyanidem; Pacienti s methemoglobinemii způsobenou otravou chlorečnanu; Deficience enzymu NADPH (nikotinamidadeninindukleotidfosfát) reduktáza. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Obecná:** Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue se musí podávat injekčně velmi pomalu po dobu 5 minut, aby se zabránilo tvorbě dalšího methemoglobinu v důsledku vysoké lokální koncentrace sloučeniny. Způsobuje modrozelené zbarvení moči, stolice a modré zbarvení kůže, což může znemožnit diagnostikování cyanózy. U pacientů s methemoglobinemii vyvolanou anilinem může být zapotřebí opakované podání methylthioniniumchloridu. V průběhu léčby methylthioniniumchloridem se má postupovat opatrně, neboť tato léčba může znovu vyvolat tvorbu Heinzových tělísek a hemolytickou anemii. Má se proto zvážit nižší dávkování a celková kumulativní dávka nemá překročit 4 mg/kg. Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue může způsobit exacerbaci hemolytické anemie vyvolané dapsonem tím, že vytváří reaktivní metabolit dapsonu, hydroxylamin, který oxiduje hemoglobin. U pacientů s methemoglobinemii vyvolanou dapsonem se doporučuje nepřekračovat kumulativní dávku 4 mg/kg pro celý cyklus léčby. V případech podezření na methemoglobinemii se doporučuje kontrolovat saturaci kyslíkem, pokud možno pomocí kooxymetrie, neboť pulzní oxymetrie může vést k falešnému odhadu saturace kyslíkem během podávání methylthioniniumchloridu. Anesteziologové nemají být při podávání přípravku Methylthioniniumchlorid Proveblue obezřetní s ohledem na methemoglobinemii u pacientů léčených dapsonem a na interferenci BIS (bispektrální index). Během léčby přípravkem Methylthioniniumchlorid Proveblue a po ní má být u pacientů sledován elektrokardiogram (EKG) a krevní tlak, neboť mezi potenciální nežádoucí účinky patří hypotenze a srdeční arytmie. Selhání odpovědi na léčbu methylthioniniumchloridem naznačuje na deficienci enzymu cytochrom- b5- reduktáza, deficienci enzymu glukózo-6-fosfátdehydrogenáza nebo sulfhemoglobinemii. Mají se zvážit alternativní možnosti léčby. **Pacienti s hyperglykemií nebo s diabetem mellitem:** Pokud byl methylthioniniumchlorid naředěn injekčním roztokem glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztokem), musí se u pacientů s hyperglykemií nebo s diabetem mellitem používat



s opatrností, neboť podání roztoku glukózy může vést k exacerbaci těchto onemocnění. **Pediatrická populace:** Při podávání přípravku novorozencům a kojencům mladším 3 měsíců je třeba postupovat s velkou opatrností vzhledem k nižším koncentracím enzymu NADPH-methemoglobin reduktáza, který je nezbytný k redukcí methemoglobinu na hemoglobin, což činí tyto kojence náchylnějšími k methemoglobinemii vyvolané vysokými dávkami methylthionium-chloridu. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Methylthionium-chlorid se nemá podávat pacientům, kteří užívají léčivé přípravky, které zvyšují serotonergní transmissi včetně SSRI (selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu), bupropionu, buspironu, klomipraminu, mirtazapinu a venlafaxinu. Pokud se u pacientů léčených serotonergními léčivými přípravky nelze vyhnout intravenóznímu podání methylthionium-chloridu, má se zvolit nejnižší možná dávka a pacient se má během 4 hodin po podání přípravku pečlivě sledovat s ohledem na účinky na centrální nervový systém (CNS). Methylthionium-chlorid je in vitro inhibitor enzymů CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5. Klinický význam zvýšení plazmatických hladin souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A nelze odhadnout. Methylthionium-chlorid je in vitro induktorem CYP1A2. Klinická souvislost není známa. Podání methylthionium-chloridu Proveblue má schopnost přechodně zvýšit nebo snížit clearance léčivých přípravků, které jsou primárně metabolizovány těmito enzymy. Klinické souvislosti se nicméně považují za minimální, protože Methylthionium-chlorid Proveblue se často používá pouze jednorázově v situaci neodkladné péče. Methylthionium-chlorid je silný inhibitor přenašečů OCT2, MATE1 a MATE2-K. Klinické souvislosti této inhibice nejsou známy. Podání methylthionium-chloridu Proveblue má schopnost přechodně zvýšit expozici léčivým přípravkům, které jsou primárně vylučovány renálním transportem zahrnující cestu OCT2/MATE, včetně cimetidinu, metforminu a acykloviru. Methylthionium-chlorid je substrát glykoproteinu P (P-gp). Klinické souvislosti se považují za minimálně pravděpodob-

né vzhledem k přechodné a jediné dávce, jejíž podání se normálně objevuje v situaci neodkladné péče. **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** Údaje o podávání methylthionium-chloridu těhotným ženám nejsou dostatečné. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu. Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Methylthioniumchlorid Proveblue se nemá podávat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, například při methemoglobinemii ohrožující život. **Kojení:** Není známo, zda se methylthionium-chlorid vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování methylthionium-chloridu do mléka nebylo u zvířat zkoumáno. Riziko pro kojení dítě nelze vyloučit. Na základě kinetických údajů se má po léčbě přípravkem Methylthioniumchlorid Proveblue přerušit kojení až na 8 dnů. **Fertilita:** Za podmínek in vitro bylo prokázáno, že methylthionium-chlorid snižuje pohyblivost lidských spermií v závislosti na dávce. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Methylthioniumchlorid má střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Schopnost řídit může být ovlivněna z důvodu zmatenosti, závratí a možných poruch zraku. Toto riziko je však omezené, neboť tento léčivý přípravek je určen k akutnímu podání při naléhavých situacích v nemocnici. **Nežádoucí účinky:** **Souhrn bezpečnostního profilu:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky pozorované během klinických studií jsou závratě, parestezie, dysgeuzie, nauzea, změny barvy kůže, chromaturie, pocení, bolest v místě vpichu a bolest končetin. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou nauzea, bolest břicha a na hrudi, bolest hlavy, závratě, třes, úzkost, stav zmatenosti, dušnost, tachykardie, hypertenze, vznik methemoglobinemie, hyperhidróza, bolest v místě vpichu a bolest končetin. Intravenózní injekce methylthionium-chloridu ojedinele vedla k hypotenzi a srdeční arytmií, přičemž tyto poruchy mohou být ve vzácných případech fatální. **Tabulkový seznam nežádoucích účinků:** Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže se vyskytují u dospělých, dětí a dospívajících (ve věku od 0 do 17 let) po intravenózním podání. Četnosti nejsou známy (z dostupných údajů nelze určit). Pokud je označeno, je četnost výskytu založena na velmi malém počtu (vzorku).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Methemoglobinemie	Není známo
	Hyperbilirubinemie <sup>1</sup>	Není známo
	Hemolytická anemie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Anafylaktické reakce	Není známo
Psychiatrické poruchy	Stav zmatenosti	Není známo
	Agitovanost	Není známo
Poruchy nervového systému	Závratě	Velmi časté
	Bolest hlavy	Časté
	Úzkost	Časté
	Třes	Není známo

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost
Poruchy nervového systému	Horečka	Není známo
	Afázie	Není známo
	Parestezie	Velmi časté
	Dysgeuzie	Velmi časté
Poruchy oka	Mydriáza	Není známo
Srdeční poruchy	Srdeční arytmie	Není známo
	Tachykardie	Není známo
Cévní poruchy	Hypertenze	Není známo
	Hypotenze	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Není známo
	Tachypnoe	Není známo
	Hypoxie	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Bolest břicha	Časté
	Zabarvení stolice (modrozelené)	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Zabarvení kůže (modré)	Velmi časté
	Pocení	Velmi časté
	Kopřivka	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Chromaturie (zabarvená moč, modrozelená)	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi	Časté
	Lokální nekróza tkáň v místě injekčního vpichu	Není známo
	Bolest v místě vpichu	Časté
Vyšetření	Snížení hladiny hemoglobinu	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest končetin	Velmi časté

<sup>1</sup> Hlášeno pouze u kojenců.

**Pediatriká populace:** Nežádoucí účinky jsou stejné jako u dospělých (s výjimkou hyperbilirubinemie, která byla hlášena pouze u kojenců). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků. **Předávkování: Osoby bez methemoglobinemie:** Intravenózní podání velkých dávek ( $\geq 7$  mg/kg) přípravku Methylthioniniumchlorid Proveblue osobám bez methemoglobinemie vyvolává nauzeu a zvracení, pocit tísně na hrudi, bolest na hrudi, tachykardii, obavy, silné pocení, třes, mydriázu, modrozelené zbarvení moči, modré zbarvení kůže a sliznic, bolest břicha, závrať, parestézii, bolest hlavy, zmatenost, hypertenzi, mírnou methemoglobinemii (do 7 %) a změny na elektrokardiogramu (oploštění nebo inverze vlny T). Tyto příznaky obvykle vymizí během 2–12 hodin po podání injekce. Osoby s methemoglobinemii: Ku-

mulativní dávky methylthioninium-chloridu mohou vést k dušnosti a tachypnoe, což pravděpodobně souvisí se sníženou dostupností kyslíku způsobenou methemoglobinemii, k bolesti na hrudi, třesu, cyanóze a hemolytické anemii. Hemolytická anemie byla hlášena také v případě závažného předávkování (20–30 mg/kg) u kojenců a dospělých s methemoglobinemii způsobenou anilinem nebo chlorečnany. U pacientů se těžkou hemolýzou je možné použít hemodialýzu. **Pediatriká populace:** U kojenců byla po podání methylthioninium-chloridu v dávce 20 mg/kg pozorována hyperbilirubinemie. U dvou kojenců došlo po podání dávky 20 mg/kg methylthioninium-chloridu k úmrtí. Oba kojenci měli komplikovaný zdravotní stav a methylthioninium-chlorid byl za úmrtí odpovědný pouze částečně. Pacient má být pod neustálým dohledem, je třeba sledovat hladinu methemoglobinu a v případě potřeby provést nezbytná podpůrná opatření. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI: Farmakodynamické vlastnosti:** Farmakoterapeutická skupina: Všechny jiné terapeutické přípravky, antidota, ATC kód:

V03AB17. Nízké koncentrace methylthionium-chloridu in vivo urychlují přeměnu methemoglobinu na hemoglobin. Bylo pozorováno, že přípravek Methylthioniumchlorid Proveblue selektivně barví tkáň. Jeho použití v chirurgii přístitých tělísek (nebylo indikováno) vyvolalo při současném podávání serotonergních léčivých přípravků nežádoucí účinky na centrální nervový systém. **Pediatrická populace:** Účinnost methylthionium-chloridu při léčbě methemoglobinemie u pediatrické populace prokázaly dvě retrospektivní studie a jedna otevřená randomizovaná klinická studie. Kazuistiky účinnosti jsou k dispozici také v odborné literatuře. **Farmakokinetické vlastnosti:** Přípravek Methylthioniumchlorid Proveblue je po intravenózním podání rychle vychytán tkáněmi. Také při perorálním podání se dobře vstřebává. Většina dávky se vylučuje močí, obvykle ve formě leukomethylthionium-chloridu. Odhadovaný terminální poločas methylthionium-chloridu po intravenózním podání činí 26,7 h. Methylthionium-chlorid Proveblue není in vitro induktorem CYP2B6 a CYP3A4. Methylthionium-chlorid Proveblue je in vitro inhibitorem glykoproteinu P. Methylthionium-chlorid Proveblue není in vitro substrátem pro BCRP nebo OCT2 a není in vitro inhibitorem BCRP, OAT1 nebo OAT3. **Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti:** **Toxicita po opakovaném podávání:** Toxicita po opakovaném podávání po dobu jednoho měsíce u psů neprokázala žádné makroskopické toxické účinky. Nežádoucí účinky pozorované při podobné míře expozice jako je klinická expozice, které mohou být relevantní pro klinické použití, zahrnovaly středně těžkou regenerativní anemii spojenou se zvýšením průměrného počtu trombocytů a hladiny fibrinogenu, minimální zvýšení průměrných hodnot celkového bilirubinu v krvi a zvýšený výskyt středních hladin bilirubinu v moči. Genotoxicita: Methylthionium-chlorid byl mutagenní v testech genové mutace prováděných na bakteriích a buňkách myšího lymfomu, avšak nikoliv při mikronukleárním testu in vivo na myších po intravenózním podání dávky 62 mg/kg. **Karcinogenita:** U samců myší a potkanů byly prokázány určité důkazy karcinogenního působení methylthionium-chloridu. U samic myší byly pozorovány nejednoznačné důkazy karcinogenního působení. U samic potkanů nebyly pozorovány žádné důkazy karcinogenního působení. **Reprodukční toxikologie:** Za podmínek in vitro bylo prokázáno, že methylthionium-chlorid snižuje pohyblivost lidských spermií v závislosti na dávce. Také se prokázalo, že potlačuje růst kultivovaných dvoubuněčných myších embryí a tvorbu progesteronu v kulturách lidských buněk žlutého tělíska. U potkanů a králíků byly hlášeny teratogenní účinky s toxicitou pro plod a matku. U potkanů byla pozorována zvýšená rychlost resorpce. **FARMACEUTICKÉ ÚDAJE:** **Seznam pomocných látek:** Voda na injekci. **Inkompatibility:** Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch,

kteří jsou uvedeny v bodě Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním. Nesmí se mísit zejména s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9% roztok), protože bylo prokázáno, že chlorid snižuje rozpustnost methylthionium-chloridu. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po otevření nebo naředění: Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyvolá riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte ampulku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod Doba použitelnosti. **Druh obalu a obsah balení:** Skleněné ampulky třídy I. Jedna krabička obsahuje plastový přířez s 5 ampulkami o objemu 10 ml. **Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním:** Pouze pro jednorázové použití. Přípravek Methylthioniumchlorid Proveblue lze naředit 50 ml injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5% roztok), aby se zamezilo lokální bolesti, zejména u pediatrické populace. Před jakýmkoli podáním se doporučuje prohlédnout si parenterální roztoky a ověřit si, že v nich nejsou přítomny žádné částice. Nepoužívejte přípravek Methylthioniumchlorid Proveblue, pokud je roztok odbarvený, zakalený, zviřený, či jsou v něm přítomny sraženiny nebo částice. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** PROVEPHARM SAS. 22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):** EU/1/11/682/001. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:** Datum první registrace: 6. května 2011. Datum posledního prodloužení registrace: 8. února 2016. **DATUM REVIZE TEXTU:** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. MLC-S71

Methylthionium  
chlorid Proveblue

Injekční roztok 5 mg/ml

Methylthionium chloride

## Charakteristika produktu (2)

Každý ml roztoku obsahuje  
5 mg methylthionium chloridu

- injekční roztok
- ampule po 10 ml
- skladovatelnost: 3 roky



### BEZPEČNOSTNÍ POKYNY PRO POUŽITÍ (1)

- Pouze pro nemocniční užití.
- Pro nitrožilní užití. Nesmí být podáno podkožní nebo intratekální injekcí.
- Nesmí být smícháno s injekčním roztokem 0,9% NaCl.
- Může být zředěno v 50 ml injekčního roztoku 5% glukózy. (1, 2).
- Musí být aplikováno velmi pomalu po dobu 5 minut.
- Nechladte, nezmrazujte.
- Nepoužívejte Methylthionium chlorid Proveblue, pokud je roztok odbarvený, kalný nebo zakalený, nebo pokud je přítomna sraženina nebo částice.
- Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje kontinuální pozorování poměru benefit/risk tohoto produktu. Zdravotnický pracovník je povinen hlásit jakékoliv podezření na nežádoucí účinky na telefonní číslo: +420 737 657 454 (24/7/365 dní v roce) nebo na email: [farmakovigilance@leram-pharma.cz](mailto:farmakovigilance@leram-pharma.cz)

Methylthionium chlorid Proveblue musí být užíván s opatrností u pacientů s hyperglykemií nebo diabetes mellitus, protože tyto stavy mohou být roztokem glukózy zhoršeny.

#### DISTRIBUTOR:

**L E R A M**  
PHARMACEUTICALS

LERAM pharmaceuticals, s. r. o.  
nám. Svobody 93/22  
602 00 Brno, Česká republika  
[www.leram-pharma.cz](http://www.leram-pharma.cz)

#### EVROPSKÝ DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ:

**Provepharm\***  
Life Solutions

UNLOCKING UNLIMITED POTENTIAL

PROVEPHARM SAS, 22 rue Marc Donadille, 13013  
Marseille, France.  
Phone: +33 (0)491 086 900

#### LITERATURA:

- (1) SmPC Methylthionium chloride Proveblue Last update October 2017
- (2) European Public Assessment Report – Methylthionium chloride Proveblue - EMA 2011
- (3) Kane GC, Hoehn SM, Behrenbeck TR, Mulvagh SL. Benzocaine-induced methemoglobinemia based on the Mayo Clinic experience from 28478 transeophageal echocardiograms: incidence, outcomes, and predisposing factors. Arch Intern Med. 2007; Oct 8 167(18): 1977-82.
- (4) Bradberry SM, Aw TC, Williams NR, Vale JA. Occupational methemoglobinemia. Occup Environ Med. 2001; Sep;58(9): 611-5.
- (5) CoA PROVEBLUE® API - Results of analyzes performed according to European Pharmacopoeia - Regulatory Batch 25002608 and 25002602.
- (6) European Pharmacopoeia Methylthionium chloride monograph 1132
- (7) ICH Q3A(R2) impurities in new drug substances Guideline - Updated in October 2006