

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje methylthioninii chloridum 5 mg.

Jedna 10ml ampulka obsahuje methylthioninii chloridum 50 mg.

Jedna 2ml ampulka obsahuje methylthioninii chloridum 10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. 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.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 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).

4.2 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 methylthioninium-chlorid může při podání větší než maximální doporučené dávky způsobit u citlivých pacientů methemoglobinemii.

V případě methemoglobinemie vyvolané anilinem nebo daponem činí maximální doporučená kumulativní dávka pro celý cyklus léčby 4 mg/kg (viz bod 4.4).

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

U kojenců starších 3 měsíců, dětí a dospívajících a dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) se doporučuje dávka 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti. Pokud je podána dávka 1 mg/kg, lze v případech perzistujících nebo rekurentních příznaků nebo pokud zůstávají hodnoty methemoglobinu významně vyšší než normální klinické rozmezí, opakovaně podat dávku 1 mg/kg jednu hodinu po první dávce. Maximální doporučená kumulativní dávka pro celý cyklus léčby činí 2 mg/kg (viz bod 5.2).

U kojenců ve věku nad 3 měsíce, dětí a dospívajících a dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) se doporučuje jednorázová dávka 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální doporučená kumulativní dávka pro celý cyklus léčby činí 1 mg/kg.

Methylthioninium-chlorid má být používán s opatrností u kojenců ve věku 3 měsíců nebo mladších a novorozenců se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m²), neboť jsou k dispozici jen omezené údaje a methylthioninium-chlorid se vylučuje převážně ledvinami. Lze zvážit snížení maximální kumulativní dávky (< 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) se žádná úprava dávky nedoporučuje.

Bezpečnost a účinnost methylthioninium-chloridu u pacientů s terminálním stadiem onemocnění ledvin s dialýzou a bez dialýzy dosud nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

Na základě dostupných výsledků studií nelze vydat žádné doporučení týkající se úpravy dávky. Viz bod 5.2.

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 (důležité informace týkající se bezpečnosti viz bod 4.4).

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.

Návod k zacházení s léčivým přípravkem a jeho nařazení před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 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 methemoglobinemií vyvolanou dusitanem při léčbě otravy kyanidem.
- Pacienti s methemoglobinemií způsobenou otravou chlorečnanu.
- Deficience enzymu NADPH (nikotinamidadeninukleotidfosfát) reduktáza.

4.4 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 methemoglobinemií vyvolanou anilinem může být zapotřebí opakované podání methylthioninium-chloridu. V průběhu léčby methylthioninium-chloridem 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 methemoglobinemií 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 methylthioninium-chloridu.

Anesteziologové mají 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 (viz bod 4.8).

Selhání odpovědi na léčbu methylthioninium-chloridem naznačuje na deficienci enzymu cytochrom-b5- reduktáza, deficienci enzymu glukózo-6-fosfátdehydrogenáza nebo sulfhemoglobinemii. Mají se zvážit alternativní možnosti léčby.

Methylthioninium-chlorid může způsobit závažný nebo fatální serotoninový syndrom, jestliže je podáván v kombinaci se serotoninergními léčivy. Je nutné se vyvarovat souběžného použití methylthioninium-chloridu se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory monoaminoxidázy a opioidy (viz bod 4.5).

U pacientů léčených methylthioninium-chloridem v kombinaci se serotoninergními léčivy se má sledovat, zda u nich nevzniká serotoninový syndrom. Jestliže se objeví symptom serotoninového syndromu, je nutné ukončit podávání methylthioninium-chloridu a zahájit podpůrnou léčbu.

Pacienti s hyperglykemií nebo s diabetem mellitem

Pokud byl methylthioninium-chlorid 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 redukci methemoglobinu na hemoglobin, což činí tyto kojence náchylnějšími k methemoglobinemii vyvolané vysokými dávkami methylthioninium-chloridu.

Fotosenzitivita

Methylthioninium-chlorid může způsobit kožní fotosenzitivní reakci, jestliže je kůže vystavena silnému zdroji světla, jako například při fototerapii, osvětlení na operačních sálech nebo lokálně u přístrojů používajících světelný paprsek, jako například pulzní oxymetry.

Doporučte pacientům, aby používali prostředky na ochranu před světlem, protože po podání methylthioninium-chloridu se může vyskytnout fotosenzitivita.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Methylthioninium-chlorid se nemá podávat pacientům, kteří užívají léčivé přípravky, které zvyšují serotonergní transmissi z důvodu závažných reakcí CNS, včetně potenciálně fatálního serotoninového syndromu. Patří k nim SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), bupropion, buspiron, klomipramin, mirtazapin a venlafaxin. Riziko rozvoje serotoninového syndromu mohou také zvýšit opioidy, například tramadol, fentanyl, pethidin a dextromethorfan, pokud se užívají v kombinaci s methylthioninium-chloridem. Pokud se u pacientů léčených serotonergními léčivými přípravky nelze vyhnout intravenóznímu podání methylthioninium-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) (viz body 4.4 a 4.8).

Methylthioninium-chlorid je silný reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy (viz bod 4.4).

Methylthioninium-chlorid je *in vitro* induktor izoenzymu CYP1A2. Tato interakce není klinicky relevantní, jelikož léčba methylthioninium-chloridem obvykle nepřesáhne jeden den.

Ve studii lékových interakcí neměla jednorázová intravenózně podaná dávka 2 mg/kg přípravku Methylthioniniumchlorid Proveblue klinicky významný účinek na farmakokinetické vlastnosti midazolamu (CYP3A4), kofeinu (CYP1A2), omeprazolu (CYP2C19), warfarinu (CYP2C9) a dextromethorfanu (CYP2D6).

Methylthioninium-chlorid je silný inhibitor přenašečů OCT2, MATE1 a MATE2-K. Klinické souvislosti této inhibice nejsou známy. Podání Methylthioniniumchlorid Proveblue má schopnost přechodně zvýšit expozici léčivým přípravkům, které jsou primárně vylučovány renálním transportem zahrnující cestu OCT2/MATE, včetně cimetidinu, metforminu a acykloviru.

Methylthioninium-chlorid je substrát glykoproteinu P (P-gp). Klinické souvislosti se považují za minimálně pravděpodobné vzhledem k přechodné a jediné dávce, jejíž podání se normálně objevuje v situaci neodkladné péče.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání methylthioninium-chloridu těhotným ženám nejsou dostatečné. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue se nemá podávat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, například při methemoglobinemii ohrožující život.

Kojení

Není známo, zda se methylthioninium-chlorid vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování methylthioninium-chloridu do mléka nebylo u zvířat zkoumáno. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Na základě kinetických údajů se má po léčbě přípravkem Methylthioniniumchlorid Proveblue přerušit kojení až na 8 dnů.

Fertilita

Za podmínek *in vitro* bylo prokázáno, že methylthioninium-chlorid snižuje pohyblivost lidských spermií v závislosti na dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Methylthioninium-chlorid 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.

4.8 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 methylthioninium-chloridu ojedinele vedla k hypotenzi a srdeční arytmii, 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	Frekvence (četnost)
Poruchy krve a lymfatického systému	Methemoglobinemie	Není známo
	Hyperbilirubinemie ¹	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
	Horečka	Není známo
	Afázie	Není známo
	Parestezie	Velmi časté
	Dysgeuzie	Velmi časté
	Serotoninový syndrom při souběžném použití se serotoninergními léčivými (viz bod 4.4 a bod 4.5)	Není známo
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
	Fototoxicita / Fotosenzitivita	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

¹ Hlášeno pouze u kojenců

Pediatrická 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 uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Osoby bez methemoglobinemie

Intravenózní podání velkých dávek (≥ 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, závratě, 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

Kumulativní 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.

Pediatrická 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všechny jiné terapeutické přípravky, antidota, ATC kód: V03AB17

Nízké koncentrace methylthioninium-chloridu *in vivo* urychlují přeměnu methemoglobinu na hemoglobin.

Bylo pozorováno, že přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue selektivně barví tkáň. Jeho použití v chirurgii příštinných tělísek (nebylo indikováno) vyvolalo při současném podávání serotonergních léčivých přípravků nežádoucí účinky na centrální nervový systém (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Účinnost methylthioninium-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.

Důležité informace týkající se bezpečnosti viz bod 4.4.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue je po intravenózním podání rychle vyloučen tkáněmi. Také při perorálním podání se dobře vstřebává. Většina dávky se vylučuje močí, obvykle ve formě leukomethylthioninium-chloridu.

Průměrný (SD) terminální poločas methylthioninium-chloridu po intravenózním podání je 24,7 (7,2) hodin.

Methylthioniniumchlorid Proveblue je *in vitro* inhibitorem glykoproteinu P.

Methylthioniniumchlorid Proveblue není *in vitro* substrátem pro BCRP nebo OCT2 a není *in vitro* inhibitorem BCRP, OAT1 nebo OAT3.

Farmakokinetika u populací s poruchou funkce ledvin

Po jednorázové dávce 1 mg/kg methylthioninium-chloridu se hodnota AUC_{0-96h} zvýšila o 52 %, 116 %, resp. 192 % u subjektů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) 60–89 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²), resp. těžkou (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin. Hodnota C_{max} se zvýšila o 42 %, 34 %, resp. 15 % u subjektů s lehkou, středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se poločas nezměnil. Delší průměrný poločas 33 hodin byl hlášen u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Po jednorázové dávce 1 mg/kg se hodnota AUC_{0-96h} Azure B zvýšila o 29 %, 94 %, resp. 339 % u subjektů s lehkou (odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) 60–89 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²), resp. těžkou (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin, v daném pořadí. Hodnota C_{max} se zvýšila o 23 %, 13 % a 65 % u subjektů s lehkou, středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetika u populací s poruchou funkce jater

Po jednorázové dávce 1 mg/kg methylthioninium-chloridu se hodnota AUC_{0-96h} u osob s lehkou (Child-Pugh skóre 5-6), středně těžkou (Child-Pugh skóre 7-9), resp. těžkou (Child-Pugh skóre 10-15) poruchou funkce jater zvýšila o +81 %, +35 %, resp. +35 % oproti zdravým osobám. Hodnota C_{max} se u pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater zvýšila o +24 %, resp. +22 % a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se snížila o -13 % oproti zdravým osobám. Poločas rozpadu byl u zdravých osob a pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater podobný.

Hodnota AUC_{0-96h} Azure B se u osob s mírnou (Child-Pugh skóre 5-6) poruchou funkce jater zvýšila o +71 % a u subjektů se středně těžkou (Child-Pugh skóre 7-9), resp. těžkou (Child-Pugh skóre 10-15) poruchou funkce jater se snížila o -21 %, resp. -41 % oproti zdravým osobám. Hodnota C_{max} se u osob s mírnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými osobami nezměnila. U osob se středně těžkou, resp. těžkou poruchou funkce jater se snížila o -28 %, resp. -48 %.

Souhrn dostupných důkazů nepotvrzuje jasný a konzistentní vliv poruchy funkce jater na FK methylthioninium-chloridu a Azure B.

5.3 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

Methylthioninium-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 methylthioninium-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 methylthioninium-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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. Nesmí se mísit zejména s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9% roztok), protože bylo prokázáno, že chlorid snižuje rozpustnost methylthioninium-chloridu.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po otevření nebo naředění:

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ ředění nevyloučí 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.

6.4 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 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněné ampulky třídy I.

Jedna krabička obsahuje plastový přířez s 5 ampulkami o objemu 10 ml.

Jedna krabička obsahuje plastový přířez s 5 ampulkami o objemu 2 ml.

Jedna krabička obsahuje plastový přířez s 20 ampulkami o objemu 2 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití.

Přípravek Methylthioniniumchlorid 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 Methylthioniniumchlorid Proveblue, pokud je roztok odbarvený, zakalený, zvržený, či jsou v něm přítomny sraženiny nebo částice.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. května 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 8. února 2016

10. 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>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injekční roztok
methylthioninii chloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje methylthioninii chloridum 5 mg.
Jedna 10ml ampulka obsahuje methylthioninii chloridum 50 mg.
Jedna 2ml ampulka obsahuje methylthioninii chloridum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

5 ampulek o objemu 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampulek o objemu 2 ml

20 ampulek o objemu 2 ml

10 mg/2 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze intravenózní podání

K pomalé intravenózní injekci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Léčivý přípravek se musí použít ihned po otevření nebo naředění.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte ampulku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Pouze pro jednorázové použití.

Jakýkoli zbylý roztok v otevřených ampulkách se musí zlikvidovat.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

AMPULKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injekce
methylthioninii chloridum
Pouze intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml injekční roztok methylthioninii chloridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek dostávat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue dostávat
3. Jak se přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue a k čemu se používá

Methylthioninium-chlorid (nazývaný také methylenová modř) patří do skupiny léčivých přípravků zvaných antidota (protijedy).

Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue bude podáván vám nebo vašemu dítěti (ve věku od 0 do 17 let) k léčbě problémů s krví způsobených vystavením některým lékům nebo chemickým látkám, které mohou způsobit onemocnění nazývané methemoglobinemie.

Při methemoglobinemii krev obsahuje příliš mnoho methemoglobinu (abnormální formy hemoglobinu, která není schopná účinně přenášet kyslík v těle). Tento lék pomůže vrátit hemoglobin do normálního stavu a obnovit přenos kyslíku krví.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue dostávat

Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue nesmíte dostávat

- jestliže jste alergický(á) na methylthioninium-chlorid nebo jiná thiazinová barviva
- jestliže váš organismus nevytváří dostatečné množství enzymu G6PD (glukózo-6-fosfátdehydrogenáza)
- jestliže váš organismus nevytváří dostatečné množství enzymu NADPH (nikotinamidadenindinukleotidfosfát) reduktáza
- jestliže vaši poruchu krve způsobil dusitan při léčbě otravy kyanidem
- jestliže vaši poruchu krve způsobil otrava chlorečnany

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Methylthioniniumchlorid Proveblue se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou

- jestliže máte středně těžkou nebo těžkou poruchu funkce ledvin; jsou zapotřebí nižší dávky (méně než 1 až 2 mg/kg)

- jestliže vaši poruchu krve způsobila chemická látka zvaná anilin, která je obsažena v barvivech; může být zapotřebí podávat nižší dávky a celková kumulativní dávka nemá přesáhnout 4 mg/kg (viz bod 3 této příbalové informace)
- jestliže vaši poruchu krve způsobil lék zvaný dapson (užívaný k léčbě lepry a dalších kožních onemocnění); může být zapotřebí podávat nižší dávky a celková kumulativní dávka by neměla přesáhnout 4 mg/kg (viz bod 3 této příbalové informace)
- jestliže máte zvýšenou hladinu cukru v krvi (hyperglykémii) nebo cukrovku (diabetes mellitus), neboť roztok glukózy používaný k naředění tohoto léčivého přípravku může tato onemocnění zhoršit
- vaše moč a stolice mohou při léčbě přípravkem Methylthioniniumchlorid Proveblue získat modrozelené zabarvení a kůže se může zabarvit do modra. Toto zabarvení se očekává a vymizí po skončení léčby.

Pokud se vás týká cokoliv z výše uvedeného, oznamte to, prosím, svému lékaři.

Fotosenzitivita

Methylthioninium-chlorid může na kůži způsobit fotosenzitivní reakci (reakci podobnou spálení od slunce), pokud je kůže vystavena silným zdrojům světla, jako například fototerapie, osvětlení na operačních sálech a pulzní oxymetry.

Použijte prostředky na ochranu před světlem.

Monitorovací testy

Během léčby přípravkem Methylthioniniumchlorid Proveblue a po ní podstoupíte monitorovací testy.

Děti

Zvláštní opatření při použití přípravku Methylthioniniumchlorid Proveblue je zapotřebí:

- u novorozenců a kojenců ve věku 3 měsíců a mladších se doporučuje podávat nižší dávky (viz bod 3 této příbalové informace).

Další léčivé přípravky a Methylthioniniumchlorid Proveblue

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat.

Methylthioninium-chlorid vám nemá být podán, pokud současně užíváte určité léky k léčbě deprese nebo úzkosti, které působí na chemickou sloučeninu v mozku zvanou serotonin. Při použití s následujícími léky může methylthioninium-chlorid způsobit serotoninový syndrom, který může být potenciálně život ohrožující. Mezi tyto léky patří:

- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jako je například citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin a zimelidin,
- bupropion,
- buspiron,
- klomipramin,
- mirtazapin,
- venlafaxin
- inhibitory monoaminoxidázy.

Opioidy, například tramadol, fentanyl, pethidin a dextromethorfan, mohou zvýšit riziko rozvoje serotoninového syndromu, pokud se užívají v kombinaci s methylthioninium-chloridem.

Pokud se však intravenóznímu podání přípravku Methylthioniniumchlorid Proveblue nelze vyhnout, má se podat nejnižší možná dávka a máte být pečlivě sledován(a) po dobu 4 hodin po podání.

V případě jakýchkoli pochybností o tom, zda by vám měl být tento léčivý přípravek podán, se poraďte se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se svým lékařem dříve, než vám bude tento léčivý přípravek podán.

Nedoporučuje se podávat přípravek Methylthioniumchlorid Proveblue během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, například v situaci ohrožující život.

Vzhledem k nedostatečnému množství dostupných údajů o tom, zda methylthionium-chlorid prochází do lidského mateřského mléka, se má kojení po léčbě tímto přípravkem přerušit na dobu až 8 dnů.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředek ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, protože methylthionium-chlorid má střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Methylthioniumchlorid Proveblue podává

Lékař vám bude tento léčivý přípravek pomalu vstříkovat injekcí do žíly (nitrožilně) po dobu 5 minut.

Dospělí, děti starší 3 měsíců a starší pacienti

Obvyklá dávka činí 1 až 2 mg přípravku na kilogram tělesné hmotnosti, tj. 0,2–0,4 ml přípravku na kilogram, a podává se v průběhu 5 minut. V případě potřeby lze po jedné hodině podat druhou dávku.

Maximální doporučená kumulativní dávka pro celý průběh léčby činí 7 mg/kg.

Jestliže onemocnění krve způsobil anilin nebo dapson, nemá celková kumulativní dávka přesáhnout 4 mg/kg (viz bod 2).

Léčba obvykle nemá trvat déle než jeden den.

Porucha funkce ledvin

U kojenců starších 3 měsíců, dětí a dospívajících a dospělých pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) se doporučuje dávka 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti. Pokud je podána dávka 1 mg/kg, lze v případech přetrvávajících nebo vracejících se příznaků, nebo pokud zůstávají hodnoty methemoglobinu významně vyšší než normální klinické rozmezí, podat opakovaně dávku 1 mg/kg jednu hodinu po první dávce. Maximální doporučená kumulativní dávka pro celý cyklus léčby činí 2 mg/kg.

U kojenců ve věku nad 3 měsíce, dětí a dospívajících a dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) se doporučuje jedna dávka 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Maximální doporučená kumulativní dávka pro celý cyklus léčby činí 1 mg/kg.

Methylthionium-chlorid má být používán s opatrností u kojenců ve věku 3 měsíce nebo mladších a novorozenců se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR 15–59 ml/min/1,73 m²), neboť jsou k dispozici jen omezené údaje a methylthionium-chlorid se vylučuje převážně ledvinami. Lze zvážit snížení maximální kumulativní dávky (< 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²) se žádná úprava dávky nedoporučuje.

Kojenci ve věku 3 měsíce a mladší

Doporučená dávka činí 0,3 - 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,06–0,1 ml/kg, a podává se v průběhu 5 minut.

V případě přetrvávajících nebo vracejících se příznaků lze po jedné hodině podat opakovanou dávku (0,3 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,06–0,1 ml/kg tělesné hmotnosti). Léčba nemá obvykle trvat déle než jeden den.

Tento lék lze naředit 50 ml injekčního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5 % roztok), aby se zamezilo lokální bolesti, zejména u dětí.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Methylthioniniumchlorid Proveblue, než jste měl(a):

Vzhledem k tomu, že vám tento lék bude podáván během pobytu v nemocnici, je nepravděpodobné, že byste ho obdržel(a) příliš mnoho nebo příliš málo, nicméně pokud si u sebe všimnete následujících nežádoucích účinků, oznamte to svému lékaři:

- pocit na zvracení,
- bolest břicha,
- bolest na hrudi,
- závratě,
- bolest hlavy,
- pocení,
- zmatenost,
- zvýšení hladiny methemoglobinu (abnormální forma hemoglobinu v krvi),
- vysoký krevní tlak,
- dušnost,
- nezvykle rychlý tlukot srdce,
- třes,
- zbarvení kůže (vaše kůže se může zbarvit modře),
- snížení počtu červených krvinek, které může způsobit zblednutí pokožky a vyvolat dušnost a slabost,
- žloutenka (zežloutnutí kůže a očního bělma), byla hlášena pouze u kojenců.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Tyto účinky jsou stejné u dospělých, dospívajících i dětí s výjimkou žloutenky, která byla hlášena pouze u kojenců.

- **Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
 - bolest v končetinách
 - závratě
 - pocení
 - změna zbarvení kůže. Vaše kůže může zmodrat.
 - modrá nebo zelená moč
 - necitlivost nebo brnění (mravenčení)
 - nezvyklá chuť v ústech
 - pocit na zvracení

- **Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
 - bolest břicha
 - bolest zad
 - bolest hlavy
 - úzkost
 - bolest v místě injekce
 - zvracení

- **Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)
 - serotoninový syndrom, v případě, že byl přípravek Methylthioniumchlorid Proveblue použitý s určitými léky k léčbě deprese nebo úzkosti, viz bod 2
 - krevní testy mohou ukazovat sníženou hladinu hemoglobinu (bílkoviny v červených krvinkách, která přenáší kyslík v krvi)
 - snížení počtu červených krvinek, které může způsobit zblednutí kůže a vyvolat dušnost a slabost
 - lokální poškození tkáně v místě vpichu
 - žloutenka (zežloutnutí pokožky a očního bělma) - byla hlášena pouze u kojenců
 - problémy s řečí
 - vysoký nebo nízký krevní tlak
 - podrážděnost
 - nedostatek kyslíku
 - nepravidelná srdeční akce, včetně abnormálně pomalého nebo rychlého tlukotu srdce
 - závažné alergické reakce (tzv. anafylaktická reakce, při které může dojít k otoku hrdla nebo obličeje, dechovým potížím nebo závažné vyrážce)
 - zvýšení hladiny methemoglobinu (abnormální forma hemoglobinu v krvi)
 - dušnost
 - zmatenost
 - třes
 - kopřivka
 - horečka
 - rychlé dýchání
 - rozšířené zornice
 - zbarvená stolice (může být zbarvená do zelena nebo do modra)
 - zvýšená citlivost vaší kůže na světlo (fotosenzitivita).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek vám nemá být podán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku ampulky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Lékař nebo zdravotní sestra před podáním injekce zkontroluje, zda nedošlo k uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku.

Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte ampulku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Léčivý přípravek se musí použít ihned po otevření nebo naředění.

Nepoužívejte přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue, pokud je roztok odbarvený, zakalený, zvrážený, či jsou v něm přítomny sraženiny nebo částice.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue obsahuje

- Léčivou látkou je methylthioninii chloridum.

Jeden ml roztoku obsahuje methylthioninii chloridum 5 mg.

Jedna 10ml ampulka obsahuje methylthioninii chloridum 50 mg.

Jedna 2ml ampulka obsahuje methylthioninii chloridum 10 mg.

- Pomocnou látkou je voda pro injekci.

Jak přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue je čirý tmavě modrý injekční roztok a dodává se v průhledných skleněných ampulkách.

Jedna krabička obsahuje plastový přířez s 5 ampulkami o objemu 10 ml.

Jedna krabička obsahuje plastový přířez s 5 ampulkami o objemu 2 ml.

Jedna krabička obsahuje plastový přířez s 20 ampulkami o objemu 2 ml.

Držitel rozhodnutí o registraci

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francie

Výrobce

Cenexi

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Magyarország

Mediwings Pharma Kft.

Tel: +420 737 657 454

Danmark

Pharmanovia A/S
Tlf.: + 45 33 33 76 33

Deutschland

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Tel: + 49 (0) 6251-1083-0

Eesti

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

Ελλάδα

a VIPharma International AE
Τηλ: + 30-210-6194170

España

Fresenius Kabi España, S.A.U.
Tel: + 34 93 225 65 65

France

Provepharm SAS
Tél: + 33 (0)4 91 08 69 30

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmanovia A/S
Sími: + 45 33 33 76 33

Italia

Altais Pharma S.r.l
Tel: +39 06 97 79 70 56

Κύπρος

Isangen Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: + 357-24-638833

Latvija

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

Tel.: + 36 28 410 463

Malta

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

Nederland

Pharmanovia Benelux B.V.
Tel: + 31 (0) 76-5600030

Norge

Pharmanovia A/S
Tlf: + 45 33 33 76 33

Österreich

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Tel: + 49 (0) 6251-1083-0

Polska

Apfel Pharm Sp. z o.o.
Tel.: + 48 694 775 205

Portugal

Labesfal - Laboratórios Almiro
Tel: + 351 232 831100

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o
Tel: +420 737 657 454

Suomi/Finland

Pharmanovia A/S
Puh/Tel: + 45 33 33 76 33

Sverige

Pharmanovia A/S
Tel: + 45 33 33 76 33

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Příprava pro intravenózní podání

Použijte bezprostředně po otevření. Vstříkujte velmi pomalu po dobu 5 minut.

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. Nesmí se ředit injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), protože bylo prokázáno, že chlorid snižuje rozpustnost methylthioninium-chloridu.

Další informace o tom, jak se přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue podává, jsou k dispozici v bodě 3 příbalové informace.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.