

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg metyltiónium-chloridu.

Jedna 10 ml ampulka obsahuje 50 mg metyltiónium-chloridu.

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 10 mg metyltiónium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry tmavomodrý roztok s hodnotou pH 3,0 až 4,5

Osmolalita je zvyčajne 10 až 15 mOsm/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Akútna symptomatická liečba methemoglobínémie vyvolanej liekmi a chemickými látkami.

Liek Methylthioninium chloride Proveblue je indikovaný dospelým, deťom a dospievajúcim (vo veku od 0 do 17 rokov).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Methylthioninium chloride Proveblue podáva zdravotnícky odborník.

#### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Zvyčajná dávka je 1 až 2 mg na kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,2 – 0,4 ml na kg telesnej hmotnosti, podávaná počas 5 minút.

Opakovaná dávka (1 až 2 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,2 – 0,4 ml/kg telesnej hmotnosti) sa môže podať jednu hodinu po prvej dávke v prípadoch pretrvávajúcich alebo rekurentných symptómov alebo ak hladina methemoglobínu ostane výrazne vyššia, ako je normálny klinický rozsah.

Liečba zvyčajne trvá maximálne jeden deň.

Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka počas liečby je 7 mg/kg a táto dávka sa nemá prekročiť, pretože Methylthioninium chloride podávaný vo vyššej ako maximálnej dávke môže v prípade citlivých pacientov zapríčiniť methemoglobinémiu.

V prípade methemoglobínémie vyvolanej anilínom alebo dapsónom je maximálna odporúčaná kumulatívna dávka počas liečby 4 mg/kg (pozri časť 4.4).

Na podporu odporúčania týkajúceho sa dávky pre kontinuálnu infúziu sú dostupné veľmi obmedzené údaje.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Staršie osoby*

Žiadne špecifické úpravy dávkovania nie sú potrebné.

### *Porucha funkcie obličiek*

U dojčiat starších ako 3 mesiace, detí a dospelých je odporúčané dávkovanie v prípade pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1 – 2 mg/kg telesnej hmotnosti. Ak sa podá dávka 1 mg/kg, opakovaná dávka 1 mg/kg sa môže podať jednu hodinu po prvej dávke v prípade pretrvávajúcich alebo opakujúcich sa príznakov alebo ak hladina methemoglobínu zostáva výrazne vyššia ako normálny klinický rozsah. Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka počas liečby je 2 mg/kg (pozri časť 5.2).

U dojčiat starších ako 3 mesiace, detí a dospelých je odporúčané dávkovanie v prípade pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jednorazová dávka 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka počas liečby je 1 mg/kg.

Metyltionínium-chlorid sa má používať s opatrnosťou u dojčiat vo veku 3 mesiacov alebo mladších a u novorodencov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje a metyltionínium-chlorid sa vylučuje prevažne obličkami. Možno zvážiť nižšie maximálne kumulatívne dávky (< 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Bezpečnosť a účinnosť metyltionínium-chloridu u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek s dialýzou alebo bez nej nebola zatiaľ stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### *Porucha funkcie pečene*

Bezpečnosť a účinnosť metyltionínium-chloridu u pacientov s poruchou funkcie pečene nebola zatiaľ stanovená.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### *Pediatrická populácia*

Dojčatá staršie ako 3 mesiace, deti a dospelí:

Rovnaké dávkovanie ako pre dospelých.

Trojmesačné alebo mladšie dojčatá a novorodenci:

Odporúčaná dávka je 0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,06 až 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti, podávaná počas 5 minút.

Opakovaná dávka (0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,06 – 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti) sa môže podať jednu hodinu po prvej dávke v prípadoch pretrvávajúcich alebo rekurentných symptómov alebo ak hladina methemoglobínu ostane výrazne vyššia, ako je normálny klinický rozsah (pozri časť 4.4, dôležité informácie o bezpečnosti).

Liečba zvyčajne trvá maximálne jeden deň.

## Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Methylthioninium chloride Proveblue je hypotonický a môže sa zriediť na injekčný roztok 50 mg/ml (5 %) v 50 ml glukózy, aby sa zabránilo lokálnej bolesti, najmä u detí a dospievajúcich.

Liek sa musí injikovať veľmi pomaly počas 5 minút.

Liek sa nesmie podávať formou subkutánnej alebo intratekálnej injekcie.

Pokyny na prípravu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorékoľvek iné tiazidové farbivá,
- pacienti s deficienciou glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) vzhľadom na riziko hemolytickej anémie,
- pacienti s methemoglobinémiou vyvolanou dusitanom počas liečby otravy kyanidom,
- pacienti s methemoglobinémiou v dôsledku otravy chlorečnanom,
- deficiencia NADPH (nikotínamidadenín-dinukleotidfosfát)-reduktázy.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Všeobecné

Methylthioninium chloride Proveblue sa musí injikovať veľmi pomaly počas 5 minút, aby sa zabránilo vysokým lokálnym koncentráciám zlúčeniny v dôsledku tvorby ďalšieho methemoglobínu.

Liek spôsobuje modrozelené sfarbenie moču, stolice a modré sfarbenie kože, čo môže byť prekážkou pri diagnostikovaní cyanózy.

U pacientov s methemoglobinémiou vyvolanou anilínom môžu byť potrebné opakované dávky metyltionínium-chloridu. Počas liečby metyltionínium-chloridom je potrebná obozretnosť, pretože liečba môže zhoršiť tvorbu Heinzových teliesok a hemolytickú anémiu. Má sa preto zvážiť podávanie nižších dávok a celková kumulatívna dávka nemá prekročiť 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue môže zhoršiť hemolytickú anémiu vyvolanú dapsónom z dôvodu tvorby hydroxylamínu, reaktívneho metabolitu dapsónu, ktorý spôsobuje oxidáciu hemoglobínu. V prípade pacientov s methemoglobinémiou vyvolanou dapsónom sa neodporúča v priebehu liečby prekročiť kumulatívnu dávku 4 mg/kg.

Pri podozrení na methemoglobinéniu sa v prípade dostupnosti odporúča skontrolovať pomocou CO-oxymetrie saturáciu kyslíkom, pretože pulzná oxymetria môže poskytnúť nesprávny odhad saturácie kyslíkom počas podávania metyltionínium-chloridu.

Anesteziológovia musia byť obozretní, pokiaľ ide o methemoglobinéniu u pacientov, ktorí dostávajú liečbu dapsónom, a o narušenie BIS (bispektrálny index) pri podávaní lieku Methylthioninium chloride Proveblue.

Počas liečby liekom Methylthioninium chloride Proveblue a po liečbe sa má kontrolovať činnosť srdca elektrokardiogramom (EKG) a krvný tlak, pretože k potenciálnym nežiaducim účinkom patrí hypotenzia a srdcová arytmia (pozri časť 4.8).

Nedostatočná reakcia na metyltionínium-chlorid naznačuje deficienciu cytochróm-b5-reduktázy, deficienciu glukóza-6-fosfátdehydrogenázy alebo sulfhemoglobinéniu. Treba zvážiť iné možnosti liečby.

Metylthioninium-chlorid môže spôsobiť závažný alebo fatálny serotonergný syndróm, ak sa podáva v kombinácii so serotonergnými liekmi. Je potrebné predísť súbežnému použitiu metylthioninium-chloridu so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítormi spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu (SNRI), inhibítormi monoaminoxidázy a opioidmi (pozri časť 4.5).

U pacientov liečených metyltionínium-chloridom v kombinácii so serotonergnými liekmi sa má sledovať, či u nich nevzniká serotonínový syndróm. Ak sa objavia príznaky serotonínového syndrómu, podávanie metyltionínium-chloridu sa musí ukončiť a je potrebné začať podpornú liečbu.

#### Pacienti s hyperglykémiou alebo diabetes mellitus

Ak sa metyltionínium-chlorid zriedi v injekčnom roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), musí sa používať obozretné v prípade pacientov s hyperglykémiou alebo ochorením diabetes mellitus, pretože tieto stavy sa môžu v dôsledku roztoku glukózy zhoršiť.

#### Pediatrická populácia

Mimoriadna obozretnosť je potrebná pri podávaní lieku novorodencom a dojčatám mladším ako 3 mesiace vzhľadom na nižšie koncentrácie NADPH-methemoglobínreduktázy potrebnej na redukciu methemoglobínu na hemoglobín, v dôsledku čoho sú dojčatá náchylnejšie na methemoglobinémiu zapríčinenú vysokými dávkami metyltionínium-chloridu.

#### Fotosenzitivita

Metylthionínium-chlorid môže spôsobiť kožnú fotosenzitívnu reakciu, ak je pokožka vystavená silnému zdroju svetla, ako napríklad pri fototerapii, osvetlení na operačných sálach alebo lokálne pri prístrojoch používajúcich svetelný lúč, ako napríklad pulzný oximeter.

Pacientom odporúčte, aby používali prostriedky na ochranu pred svetlom, pretože po podaní metylthionínium-chloridu sa môže vyskytnúť fotosenzitivita.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metylthionínium-chlorid sa nemá podávať pacientom užívajúcim lieky, ktoré zvyšujú sérotonergický prenos kvôli možnosti závažných reakcií CNS, vrátane potenciálne fatálneho serotonínového syndrómu. Patria k nim SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu), bupropión, buspirón, klomipramín, mirtazapín a venlafaxín. Opioidy, napríklad tramadol, fentanyl, petidín a dextrometorfán, môžu tiež zvýšiť riziko rozvinutia serotonínového syndrómu, keď sa používajú v kombinácii s metylthionínium-chloridom. Ak sa v prípade pacientov liečených sérotonergickými liekmi nedá vyhnúť intravenóznemu použitiu metylthionínium-chloridu, má sa zvoliť najnižšia možná dávka a pacient má byť 4 hodiny po podaní lieku pozorne sledovaný z hľadiska účinkov na centrálny nervový systém (CNS) (pozri časti 4.4 a 4.8).

Metylthionínium chlorid je silný reverzibilný inhibítor monoamín oxidázy (pozrite časť 4.4).

Metylthionínium-chlorid je *in vitro* induktorom CYP1A2. Táto interakcia sa nepovažuje za klinicky relevantnú, pretože liečba metylthionínium-chloridom zvyčajne nepresahuje jeden deň.

V štúdií liekových interakcií nemala jednorazová intravenózna dávka 2 mg/kg metylthionínium-chloridu Proveblue klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku midazolamu (CYP3A4), kofeínu (CYP1A2), omeprazolu (CYP2C19), warfarínu (CYP2C9) a dextrometorfánu (CYP2D6).

Metylthionínium-chlorid je silný inhibítor transportérov OCT2, MATE1 a MATE2-K. Klinické následky inhibície nie sú známe. Podávanie lieku Methylthioninium chloride Proveblue môže spôsobiť prechodné zvýšenie expozície liekom, ktoré sa primárne odbúravajú renálnym transportom zahŕňajúcim cestu OCT2/MATE, vrátane cimetidínu, metformínu a acikloviru.

Metylthionínium-chlorid je substrát P-glykoproteínu (P-gp). Klinické následky sú pravdepodobne minimálne vzhľadom na prechodné používanie a používanie jednej dávky, ktorá sa zvyčajne podáva v urgentných situáciách.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú dostupné adekvátne údaje o používaní metyltiónium-chloridu v prípade gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Methylthioninium chloride Proveblue sa nemá používať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutné, napr. pri methemoglobínemii ohrozujúcej život.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa metyltiónium-chlorid vylučuje do materského mlieka u ľudí. Vylučovanie metyltiónium-chloridu do mlieka v prípade zvierat sa neskúmalo. Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Dojčenie sa má na základe kinetických údajov prerušiť na 8 dní po liečbe liekom Methylthioninium chloride Proveblue.

### Fertilita

Preukázalo sa, že metyltiónium-chlorid *in vitro* znižuje pohyblivosť ľudských spermií v závislosti od dávky.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Methylthioninium chloride má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vedenie vozidla však môže byť ovplyvnené stavom zmätenosti, závratmi a možnými poruchami zraku. Toto riziko je však obmedzené, pretože liek je určený na akútne podanie výlučne v nemocnici v naliehavých situáciách.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pozorované počas klinických skúšaní sú závraty, parestézia, dysgeúzia, nauzea, zmena sfarbenia kože, chromatúria, potenie, bolesť v mieste podania injekcie a bolesť v končatine.

Intravenózna injekcia metyltiónium-chloridu je niekedy príčinou hypotenzie a srdcovej arytmie. Takéto poruchy by mohli byť v zriedkavých prípadoch smrteľné.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke sa vyskytujú v prípade dospelých, detí a dospievajúcich (vo veku od 0 do 17 rokov) po intravenóznom podaní. Frekvencie výskytu sú neznáme (z dostupných údajov). V prípade ich výskytu je frekvencia založená na veľmi malej vzorke.

| Trieda orgánových systémov          | Nežiaduce reakcie               | Frekvencia  |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | methemoglobinémi                | neznáme     |
|                                     | hyperbilirubinémia <sup>1</sup> | neznáme     |
|                                     | hemolytická anémia              | neznáme     |
| Poruchy imunitného systému          | anafylaktické reakcie           | neznáme     |
| Psychické poruchy                   | stav zmätenosti                 | neznáme     |
|                                     | nepokoj                         | neznáme     |
| Poruchy nervového systému           | závraty                         | veľmi časté |

|                                                            |                                                                                                   |             |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                            | bolesť hlavy                                                                                      | časté       |
|                                                            | úzkosť                                                                                            | časté       |
|                                                            | triaška                                                                                           | neznáme     |
|                                                            | horúčka                                                                                           | neznáme     |
|                                                            | afázia                                                                                            | neznáme     |
|                                                            | parestézia                                                                                        | veľmi časté |
|                                                            | dysgeúzia                                                                                         | veľmi časté |
|                                                            | Serotonínový syndróm pri súbežnom použití so serotonergnými liečivami (pozri časť 4.4 a časť 4.5) | neznáme     |
| Poruchy oka                                                | mydriáza                                                                                          | neznáme     |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          | srdcová arytmia                                                                                   | neznáme     |
|                                                            | tachykardia                                                                                       | neznáme     |
| Poruchy ciev                                               | hypertenzia                                                                                       | neznáme     |
|                                                            | hypotenzia                                                                                        | neznáme     |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            | dyspnoe                                                                                           | neznáme     |
|                                                            | tachypnoe                                                                                         | neznáme     |
|                                                            | hypoxia                                                                                           | neznáme     |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | nauzea                                                                                            | veľmi časté |
|                                                            | vracanie                                                                                          | časté       |
|                                                            | abdominálna bolesť                                                                                | časté       |
|                                                            | zmena sfarbenia stolice (do modrozelená)                                                          | neznáme     |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          | zmena sfarbenia kože (modrá)                                                                      | veľmi časté |
|                                                            | potenie                                                                                           | veľmi časté |
|                                                            | urtikária                                                                                         | neznáme     |
|                                                            | fototoxicita / fotosenzitivita                                                                    | neznáme     |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          | chromatúria (modrozelený moč)                                                                     | veľmi časté |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 | bolesť v hrudníku                                                                                 | časté       |
|                                                            | lokálna nekróza tkaniva na mieste vpichu                                                          | neznáme     |
|                                                            | bolesť v mieste podania injekcie                                                                  | časté       |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                           | znížená hladina hemoglobínu                                                                       | neznáme     |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | bolesť v končatine                                                                                | veľmi časté |

<sup>1</sup> Hlásené len v prípade dojčiat

Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie sú rovnaké ako v prípade dospelých (okrem hyperbilirubinémie hlásenej len v prípade dojčiat).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

#### Jedinci bez methemoglobinémie

Podávanie vysokých intravenózných dávok ( $\geq 7$  mg/kg) lieku Methylthioninium chloride Proveblue jedincom bez methemoglobinémie vyvoláva nevoľnosť a vracanie, napätie v hrudníku, bolesť v hrudníku, tachykardiu, strach, silné potenie, triašku, mydriázu, modrozelené sfarbenie moču, modré sfarbenie kože a slizníc, abdominálnu bolesť, závraty, parestéziu, bolesť hlavy, zmätenosť, hypertenziu, miernu methemoglobinémiu (do 7 %) a zmeny v elektrokardiograme (sploštenie alebo inverzia vlny T). Tieto účinky ustúpia zvyčajne do 2 – 12 hodín po injekcii.

#### Jedinci s methemoglobinémiou

Kumulatívne dávky metyltiónínium-chloridu môžu zapríčiniť dyspnoe a tachypnoe, čo je pravdepodobne spojené so zníženou dostupnosťou kyslíka v dôsledku methemoglobinémie, bolesť v hrudníku, triašku, cyanózu a hemolytickú anémiu.

Hemolytická anémia bola hlásená aj pri závažnom predávkovaní (20 – 30 mg/kg) u dojčiat a dospelých s methemoglobinémiou zapríčinenou anilínom alebo chlorečnanmi. U pacientov so závažnou hemolýzou sa môže použiť hemodialýza.

#### Pediatrická populácia

Po podaní dávky 20 mg/kg metyltiónínium-chloridu dojčatám sa pozorovala hyperbilirubinémia.

Po podaní dávky 20 mg/kg metyltiónínium-chloridu došlo v prípade dvoch dojčiat k úmrtiu. Obidve dojčatá mali zložitý zdravotný stav a metyltiónínium-chlorid bol len čiastočnou príčinou.

Pacient má byť pozorovaný, má sa sledovať hladina methemoglobínu a v prípade potreby uskutočniť príslušné podporné opatrenia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: všetky ostatné liečivá, antidotá, ATC kód: V03AB17

Metyltiónínium-chlorid v nízkej koncentrácii urýchlňuje *in vivo* premenu methemoglobínu na hemoglobín.

Pozorovalo sa, že Methylthioninium chloride Proveblue selektívne sfarbuje tkanivá. Použitie lieku pri operácii prítitných teliesok (neindikované) malo nežiaduci vplyv na CNS, keď sa liek podal súbežne so sérotonergickými liekmi (pozri časť 4.5).

#### Pediatrická populácia



Účinnosť metyltiónium-chloridu pri liečbe methemoglobínémie v pediatrickej populácii sa dokázala v dvoch retrospektívnych štúdiách a v jednej otvorenej randomizovanej klinickej skúške. Prípadové hlásenia o účinnosti sú dostupné aj v literatúre.

V časti 4.4 sú uvedené dôležité informácie o bezpečnosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Methylthioninium chloride Proveblue sa po intravenóznom podaní rýchlo absorbuje v tkanivách. Liek sa dobre absorbuje aj pri perorálnom podaní. Väčšina dávky sa vylúči močom, zvyčajne vo forme leukometyltiónium-chloridu.

Priemerný (SD) terminálny polčas metyltiónium-chloridu po intravenóznom podaní je 24,7 (7,2) h.

Po jednorazovej dávke metyltiónium-chloridu 1 mg/kg sa  $AUC_{0-96\text{ h}}$  zvýšila o 52 %, 116 % a 192 % u účastníkov s miernou (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stredne závažnou (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a závažnou (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí. C<sub>max</sub> sa zvýšila o 42 %, 34 % a 15 % u účastníkov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí. Polčas sa u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nezmenil. U účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek bol zaznamenaný dlhší priemerný polčas, a to 33 h.

Po jednorazovej dávke 1 mg/kg sa  $AUC_{0-96\text{ h}}$  farbiva Azure B zvýšila o 29 %, 94 % a 339 % u účastníkov s miernou (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stredne závažnou (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a závažnou (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí. C<sub>max</sub> sa zvýšila o 23 %, 13 % a 65 % u účastníkov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí.

Methylthioninium chloride Proveblue je *in vitro* inhibítorom P-gp.

Methylthioninium chloride Proveblue nie je *in vitro* substrátom BCRP ani OCT2 a nie je *in vitro* inhibítorom BCRP, OAT1 ani OAT3.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

### Toxicita po opakovanom podávaní

Toxicita po jednomesačnom opakovanom podávaní lieku psom nepreukázala makroskopické toxické účinky.

K nežiaducim reakciám pozorovaným pri podobných hladinách expozície, ako sú klinické hladiny expozície s možným významom pre klinické použitie, patrili stredne závažná regeneratívna anémia spojená so zvýšeným priemerným počtom krvných doštičiek a hladinami fibrinogénu, minimálne zvýšenie priemerných krvných hladín celkového bilirubínu a zvýšený výskyt stredne závažných hladín bilirubínu v moči.

### Genotoxicita

Metyltiónium-chlorid bol mutagénny podľa testov génových mutácií v bakteriálnych bunkách a v myších lymfómových bunkách, ale nebol mutagénny podľa testu myších mikrojadier *in vivo*, keď sa podával intravenózne v dávke 62 mg/kg.

### Karcinogenita

V prípade myších a potkaních samcov sa preukázal určitý dôkaz karcinogénneho účinku metyltiónium-chloridu. V prípade myších samíc sa pozoroval nejednoznačný dôkaz karcinogénneho účinku. V prípade potkaních samíc sa nepozoroval dôkaz karcinogénneho účinku.

## Reprodukčná toxikológia

Preukázalo sa, že metyltiónium-chlorid znižuje *in vitro* pohyblivosť ľudských spermii v závislosti od dávky. Tiež sa preukázalo, že liek inhibuje rast kultivovaných dvojbunkových myších embryí a tvorbu progesterónu v kultivovaných ľudských luteálnych bunkách.

V prípade potkanov a králikov boli hlásené teratogénne účinky a toxicita pre plod a matku. V prípade potkanov sa pozorovala zvýšená miera resorpcie.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v bode 6.6 . Predovšetkým sa nesmie zmiešať s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pretože sa preukázalo, že chlorid znižuje rozpustnosť metyltiónium-chloridu.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

Po otvorení alebo zriedení: Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite, okrem prípadu, ak spôsob otvorenia/riedenia lieku zabráni riziku mikrobiologickej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku zodpovedá používateľ.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neuchovávajú sa v chladničke alebo v mrazničke.

Ampulku uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Sklenené ampulky typu I.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 5 ampulkami obsahujúcimi 10 ml.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 5 alebo 20 ampulkami obsahujúcimi 2 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Len na jednorazové použitie

Methylthioninium chloride Proveblue sa môže zriediť v injekčnom roztoku 50 ml glukózy 50 mg/ml (5 %), aby sa zabránilo lokálnej bolesti, najmä u detí a dospelých.

Pred každým podaním lieku sa odporúča skontrolovať parenterálne roztoky, či neobsahujú častice.

Methylthioninium chloride Proveblue nepoužívajte, ak má roztok zmenenú farbu, je zakalený, obsahuje zrazeninu alebo častice.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PROVEPHARM SAS  
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francúzsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6 mája 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8 február 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekčný roztok  
Metyltionínium-chlorid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg metyltionínium-chloridu.  
Jedna 10 ml ampulka obsahuje 50 mg metyltionínium-chloridu.  
Jedna 2 ml ampulka obsahuje 10 mg metyltionínium-chloridu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Voda na injekcie

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok

5 ampuliek s obsahom 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampuliek s obsahom 2 ml

20 ampuliek s obsahom 2 ml

10 mg/2 ml

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na intravenózne použitie

Na pomalú intravenóznú injekciu

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**



**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Liek sa musí použiť ihneď po otvorení alebo zriedení.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neuchovávajú sa v chladničke alebo v mrazničke.

Ampulku uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Len na jedno použitie

Roztok, ktorý ostal v otvorených ampulkách, sa musí zlikvidovať.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE<br/>AMPULKA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA</b> |
|-------------------------------------------------|

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekcia  
Metyltionínium-chlorid  
Len na intravenózne použitie

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. SPÔSOB PODÁVANIA</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Č. šarže

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH<br/>JEDNOTKÁCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|

50 mg/10 ml  
10 mg/2 ml

|               |
|---------------|
| <b>6. INÉ</b> |
|---------------|

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injekčný roztok** Metyltionínium-chlorid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Methylthioninium chloride Proveblue a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Methylthioninium chloride Proveblue
3. Ako sa podáva Methylthioninium chloride Proveblue
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Methylthioninium chloride Proveblue
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Methylthioninium chloride Proveblue a na čo sa používa**

Metyltionínium-chlorid (nazýva sa tiež metylénová modrá) patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú antidotá (protilieky).

Methylthioninium chloride Proveblue dostanete vy alebo vaše dieťa (0 – 17 rokov) na liečbu problémov s krvou, spôsobených vystavením niektorým liekom alebo chemikáliám, ktoré môžu zapríčiniť ochorenie methemoglobínmiu.

Pri methemoglobínemii obsahuje krv príliš veľa methemoglobínu (abnormálna forma hemoglobínu, ktorá nedokáže v tele účinne prenášať kyslík). Tento liek pomôže vrátiť hemoglobín na normálnu úroveň a obnoviť prenos kyslíka v krvi.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Methylthioninium chloride Proveblue**

##### **Nepoužívajte Methylthioninium chloride Proveblue**

- ak ste alergický na metyltionínium-chlorid alebo iné tiazínové farbivá,
- ak vaše telo neprodukuje dostatočné množstvo enzýmu G6PD (glukóza-6-fosfátdehydrogenáza),
- ak vaše telo neprodukuje dostatočné množstvo enzýmu NADPH (nikotínamidadenín-dinukleotidfosfát) reduktázy,
- ak poruchu krvi zapríčinil dusitan počas liečby otravy kyanidom,
- ak poruchu krvi zapríčinila otrava chlorečnanom.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Methylthioninium chloride Proveblue, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

- ak máte stredne závažné alebo závažné ochorenie obličiek; je potrebná nižšia jednorazová dávka (maximálne 1 až 2 mg/kg),
- ak poruchu krvi zapríčinila chemická látka anilín, ktorú obsahujú farby; možno bude potrebná nižšia dávka a celková sčítaná dávka nemá prekročiť 4 mg/kg (pozri časť 3 tejto písomnej informácie),

- ak poruchu krvi zapríčinil liek dapsón (používa sa na liečbu lepry a iných kožných ochorení); možno bude potrebná nižšia dávka a celková sčítaná dávka nemá prekročiť 4 mg/kg (pozri časť 3),
- ak máte hyperglykémiu (zvýšená hladina cukru v krvi) alebo ochorenie diabetes mellitus (cukrovka), pretože tieto ochorenia sa môžu zhoršiť v dôsledku roztoku glukózy (cukru) použitého na zriedenie lieku,
- pri liečbe liekom Methylthioninium chloride Proveblue sa moč a stolica môžu sfarbiť na modrozeleno a koža sa môže sfarbiť na modro; takéto zmenené sfarbenie sa očakáva a po skončení liečby ustúpi.

Ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného, vyhľadajte svojho lekára.

### **Fotosenzitivita**

Methylthioninium-chlorid môže na koži spôsobiť fotosenzitívnu reakciu (reakciu podobnú spáleniu od slnka) pri vystavení silným zdrojom svetla ako napríklad pri fototerapii, vystavení osvetleniu na operačnej sále a pulzným oximetrom.

Musíte používať prostriedky na ochranu pred svetlom.

### **Testy na sledovanie**

Počas liečby liekom Methylthioninium chloride Proveblue a po liečbe podstúpíte testy na sledovanie.

### **Deti**

#### **Buďte zvlášť opatrný pri používaní lieku Methylthioninium chloride Proveblue:**

- u novorodencov a dojčiat vo veku 3 mesiace a mladších sa odporúčajú nižšie dávky (pozri časť 3 tejto písomnej informácie).

### **Iné lieky a Methylthioninium chloride Proveblue**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Methylthioninium chloride nemáte dostávať v prípade užívania určitých liekov na liečbu depresie alebo úzkosti, ktoré ovplyvňujú sérotonín, chemickú látku v mozgu. Pri použití v kombinácii s nasledovnými liekmi môže methylthioninium-chlorid spôsobiť serotonínový syndróm, ktorý môže byť potenciálne život ohrozujúci. K takýmto liekom patria:

- selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), napríklad citalopram, escitalopram, fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín a zimelidín,
- bupropión,
- buspirón,
- klomipramín,
- mirtazapín,
- venlafaxín
- inhibítory monoaminoxidázy

Opioidy, napríklad tramadol, fentanyl, petidín, a dextrometorfán, môžu tiež zvýšiť riziko rozvinutia serotonínového syndrómu, keď sa používajú v kombinácii s methylthioninium-chloridom.

Ak sa však nedá vyhnúť intravenóznemu použitiu (do žily) lieku Methylthioninium chloride, máte dostať najnižšiu možnú dávku a máte byť pozorne sledovaný 4 hodiny po podaní lieku.

Ak máte nejaké pochybnosti o tom, či máte dostať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete tento liek.

Použitie lieku Methylthioninium chloride Proveblue počas tehotenstva sa neodporúča, ak to nie je nevyhnutné, napríklad v situácii ohrozujúcej život.

Vzhľadom na to, že nie sú dostupné dostatočné údaje o tom, či sa metyltiónínium-chlorid vylučuje do ľudského materského mlieka, dojčenie sa má prerušiť na 8 dní po liečbe týmto liekom.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vodiť a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, pretože metyltiónínium-chlorid má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **3. Ako sa podáva Methylthioninium chloride Proveblue**

Lekár vám tento liek bude podávať pomaly injekčne do žily (intravenózne) počas 5 minút.

#### **Dospelí, deti staršie ako 3 mesiace a staršie osoby**

Zvyčajná dávka je 1 až 2 mg na kilogram telesnej hmotnosti, t. j. 0,2 až 0,4 ml na kilogram, podávaná počas 5 minút. Druhá dávka sa môže v prípade potreby podať o hodinu neskôr.

Maximálna odporúčaná sčítaná dávka počas liečby je 7 mg/kg.

Ak krvnú poruchu zapríčinil anilín alebo dapsón, celková sčítaná dávka nemá prekročiť 4 mg/kg (pozri časť 2).

Liečba zvyčajne trvá maximálne jeden deň.

#### **Porucha funkcie obličiek**

U dojčiat starších ako 3 mesiace, detí a dospelých je odporúčané dávkovanie v prípade pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1 – 2 mg/kg telesnej hmotnosti. Ak sa podá dávka 1 mg/kg, opakovaná dávka 1 mg/kg sa môže podať jednu hodinu po prvej dávke v prípade pretrvávajúcich alebo opakujúcich sa príznakov alebo ak hladina methemoglobínu zostáva výrazne vyššia ako normálny klinický rozsah. Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka počas liečby je 2 mg/kg.

U dojčiat starších ako 3 mesiace, detí a dospelých je odporúčané dávkovanie v prípade pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jednorazová dávka 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka počas liečby je 1 mg/kg.

Metyltiónínium-chlorid sa má používať s opatrnosťou u dojčiat vo veku 3 mesiacov alebo mladších a u novorodencov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 15 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje a metyltiónínium-chlorid sa vylučuje prevažne obličkami. Možno zvážiť nižšie maximálne kumulatívne dávky (< 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti).

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa neodporúča žiadna úprava dávky.

#### **Dojčatá do veku 3 mesiacov**

Odporúčaná dávka je 0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,06 až 0,1 ml/kg, podávaná počas 5 minút.

Opakovaná dávka (0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, t. j. 0,06 – 0,1 ml/kg) sa v prípade pretrvávania alebo návratu príznakov môže podať po jednej hodine. Liečba zvyčajne trvá maximálne jeden deň.

Tento liek sa môže zriediť v injekčnom roztoku 50 ml glukózy 50 mg/ml (5 %), aby sa zabránilo miestnej bolesti, najmä v prípade detí.

#### **Ak ste dostali viac lieku Methylthioninium chloride Proveblue, ako ste mali:**

Keďže tento liek dostanete počas pobytu v nemocnici, nie je pravdepodobné, že dostanete príliš veľa alebo príliš málo lieku. Ak však spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi:

- nevoľnosť,
- bolesť žalúdka,
- bolesť v hrudníku,
- závraty,
- bolesť hlavy,
- potenie,
- zmätenosť,
- zvýšená hladina methemoglobínu (neobvyklá forma hemoglobínu v krvi),
- vysoký krvný tlak,
- dýchavičnosť,
- neobvykle zrýchlený srdcový tep,
- triaška,
- zmena sfarbenia kože; koža sa môže sfarbiť na modro,
- znížený počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť bledosť kože, dýchavičnosť a slabosť,
- žltacka (zožltnutie kože a očí); tento účinok bol hlásený len v prípade dojčiat.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.



#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Methylthioninium chloride Proveblue môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Tieto účinky sú v prípade dospelých a detí rovnaké okrem žltacky, ktorá bola hlásená len v prípade dojčiat.

- **Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
  - bolesť v končatine
  - závraty
  - potenie
  - zmena sfarbenia kože; koža sa môže sfarbiť na modro
  - modrý alebo zelený moč
  - znížená citlivosť a trpnutie
  - poruchy chuti
  - nevoľnosť
- **Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):
  - bolesť žalúdka
  - bolesť v hrudníku
  - bolesť hlavy
  - úzkosť
  - bolesť v mieste podania injekcie
  - vracanie
- **Neznáme** (z dostupných údajov nemožno odhadnúť častosť):
  - serotonínový syndróm, v prípade, že Methylthioninium chloride Proveblue bol použitý s určitými liekmi na liečbu depresie alebo úzkosti, pozri časť 2
  - v krvných testoch môže byť zaznamenaná znížená hladina hemoglobínu (bielkovina v červených krvinkách, ktorá prenáša v krvi kyslík)
  - znížený počet červených krviniek, ktorý môže spôsobiť bledosť kože, dýchavičnosť a slabosť
  - poškodenie tkaniva na mieste vpichu
  - žltacka (zožltnutie kože a očí) – tento účinok bol hlásený len v prípade dojčiat
  - problémy s rečou
  - vysoký alebo nízky krvný tlak
  - nepokoj
  - nedostatok kyslíka
  - nepravidelný srdcový tep vrátane neobvykle pomalého alebo rýchleho srdcového tepu
  - závažné alergické reakcie (tzv. anafylaktická reakcia, ktorá môže zapríčiniť opuch hrdla alebo tváre, ťažkosti pri dýchaní alebo závažnú vyrážku)
  - zvýšená hladina methemoglobínu (neobvyklá forma hemoglobínu v krvi)
  - dýchavičnosť
  - zmätenosť
  - triaška
  - žihľavka
  - horúčka
  - zrýchlené dýchanie
  - rozšírené zrenice
  - zmena sfarbenia stolice; stolica môže byť zelená alebo modrá
  - zvýšená citlivosť vašej pokožky na svetlo (fotosenzitivita)

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [prílohe](#)

**V.** Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Methylthioninium chloride Proveblue**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nesmiete dostať po dátume použiteľnosti (exspirácie), ktorý je uvedený na škatuli, blistrovom balení a štítku na ampulke po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci. Pred podaním injekcie skontroluje lekár alebo zdravotná sestra, či neuplynul dátum exspirácie uvedený na štítku.

Neuchovávať v chladničke alebo v mrazničke. Ampulku uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Liek sa musí použiť ihneď po otvorení alebo zriedení.

Methylthioninium chloride Proveblue nepoužívajte, ak je roztok odfarbený, zakalený, obsahuje zrazeninu alebo častice.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Methylthioninium chloride Proveblue obsahuje**

- Liečivo je metyltiónínium-chlorid.

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg metyltiónínium-chloridu.

Jedna 10 ml ampulka obsahuje 50 mg metyltiónínium-chloridu.

Jedna 2 ml ampulka obsahuje 10 mg metyltiónínium-chloridu.

- Ďalšia zložka je voda na injekciu.

### **Ako vyzerá Methylthioninium chloride Proveblue a obsah balenia**

Methylthioninium chloride Proveblue je číry tmavomodrý injekčný roztok (injekcia) a dodáva sa v ampulkách z číreho skla.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 5 ampulkami obsahujúcimi 10 ml.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 5 ampulkami obsahujúcimi 2 ml.

Jedna škatuľa obsahuje vaničku s 20 ampulkami obsahujúcimi 2 ml.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Francúzsko

### **Výrobca**

Cenexi

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pharmanovia Benelux B.V.

Тел.: + 33 (0)4 91 08 69 30

**Česká republika**

LERAM pharmaceuticals s.r.o

Tel: +420 737 657 454

**Danmark**

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

**Deutschland**

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

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

**Eesti**

Provepharm SAS

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

**Ελλάδα**

a VIPharma International AE

Τηλ: + 30-210-6194170

**España**

Fresenius Kabi España, S.A.U.

Tel: + 34 93 225 65 65

**France**

Provepharm SAS

Tél: + 33 (0)4 91 08 69 30

**Hrvatska**

Provepharm SAS

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

**Ireland**

Provepharm SAS

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

**Ísland**

Pharmanovia A/S

Sími: + 45 33 33 76 33

**Italia**

Altais Pharma S.r.l

Tel: + 39 06 97 79 70 56

**Κύπρος**

Isangen Pharma Cyprus Ltd

Τηλ: + 357-24-638833

**Latvija**

Provepharm SAS

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

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

**Magyarország**

Mediwings Pharma Kft.

Tel.: + 36 28 410 463

**Malta**

Provepharm SAS

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

**Nederland**

Pharmanovia Benelux B.V.

Tel: + 31 (0) 76-5600030

**Norge**

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

**Österreich**

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

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

**Polska**

Apfel Pharm Sp. z o.o.

Tel.: + 48 694 775 205

**Portugal**

Labesfal - Laboratórios Almiro

Tel: + 351 232 831100

**România**

Provepharm SAS

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

**Slovenija**

Provepharm SAS

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

**Slovenská republika**

LERAM pharmaceuticals s.r.o

Tel: +420 737 657 454

**Suomi/Finland**

Pharmanovia A/S

Puh/Tel: + 45 33 33 76 33

**Sverige**

Pharmanovia A/S

Tel: + 45 33 33 76 33

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Provepharm SAS

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### **Príprava na intravenózne použitie**

Spotrebujte okamžite po otvorení. Injikujte veľmi pomaly počas 5 minút.

Methylthionium chloride Proveblue je hypotonický a môže sa zriediť v injekčnom roztoku 50 ml glukózy 50 mg/ml (5 %), aby sa zabránilo lokálnej bolesti, najmä u detí a dospievajúcich.

Nesmie sa miešať s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0.9 %), pretože sa preukázalo, že chlorid znižuje rozpustnosť metyltiónium-chloridu.

Ďalšie informácie o podávaní lieku Methylthionium chloride Proveblue sú uvedené v časti 3 písomnej informácie pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.