Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 5 mg metyltioninklorid.
Varje ampull med 10 ml innehåller 50 mg metyltioninklorid.
Varje ampull med 2 ml innehåller 10 mg metyltioninklorid.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska)
Klar, mörkblå lösning med ett pH-värde mellan 3,0 och 4,5.
Osmolaliteten ligger vanligtvis mellan 10 och 15 mOsm/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut symtomatisk behandling av methemoglobinemi som inducerats av läkemedel och kemiska produkter.
Methylthioninium chloride Proveblue är avsett för vuxna, barn och ungdomar (i åldern 0 till 17 år).

4.2 Dosering och administreringssätt

Methylthioninium chloride Proveblue ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Vuxna
Vanlig dos är 1till 2 mg per kg kroppsvikt, dvs. 0,2–0,4 ml per kg kroppsvikt, och ges under 5 minuter.

Upprepad dos (1 till 2 mg/kg kroppsvikt, dvs. 0,2–0,4 ml/kg kroppsvikt) kan ges en timme efter den första dosen vid ihållande eller återkommande symtom eller om methemoglobinnivåerna fortfarande ligger betydligt högre än det normala kliniska intervallet.

Behandlingen överstiger vanligtvis inte ett dygn.

Högsta rekommenderade kumulativa dos för behandlingen är 7 mg/kg och ska inte överskridas, eftersom Methylthioninium chloride som administreras i en dos som är högre än den maximala kan orsaka methemoglobinemi hos känsliga patienter.

När det gäller anilin- eller dapsoninducerad methemoglobinemi är rekommenderad högsta kumulativa dos för behandling 4 mg/kg (se avsnitt 4.4).

Det finns alltför begränsade data tillgängliga för att stödja rekommendation om en kontinuerlig infusionsdos.

Särskilda populationer

Äldre
Ingen dosjustering är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion
Methylthioninium chloride ska ges med försiktighet till patienter med måttlig till svår njursjukdom, eftersom det finns begränsade data tillgängliga och metyltioninklorid främst elimineras via njurarna. Lägre doser (<1 mg/kg) kan behövas.
Nedsatt leverfunktion
Det finns ingen erfarenhet från patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population
Spädbarn äldre än 3 månader, barn och ungdomar:
Samma dosering som för vuxna.

Spädbarn i åldern 3 månader eller yngre och nyfödda barn:
Rekommenderad dos är 0,3–0,5 mg/kg per kg kroppsvikt, dvs. 0,06 till 0,1 ml/kg per kg kroppsvikt, och ges under 5 minuter.
Upprepad dos (0,3 till 0,5 mg/kg kroppsvikt, dvs. 0,06–0,1 ml/kg kroppsvikt) kan ges en timme efter den första dosen vid ihållande eller återkommande symtom eller om methemoglobinnivåerna fortfarande ligger betydligt högre än det normala kliniska intervallet (se avsnitt 4.4 för viktig säkerhetsinformation).

Behandlingen överstiger vanligtvis inte ett dygn.

Administreringssätt
För intravenös användning.
Methylthioninium chloride Proveblue är hypotont och kan spädas i 50 ml glukos 50 mg/ml (5 procent) injektionsvätska, lösning för att undvika lokal smärta, särskilt i den pediatriska populationen.
Det måste injiceras mycket långsamt under 5 minuter.
Det får inte ges som en subkutan eller intratekal injektion.

Anvisningarom hantering och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot några andra tiazinfärgämnen.
- Patienter med brist på glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) på grund av risken för hemolytisk anemi
- Patienter med nitratinducerad methemoglobinemi under behandling av cyanidförgiftning.
- Patienter med methemoglobinemi på grund av kloratförgiftning
- Brist på NADPH (nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat)-reduktas.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Allmänt
Methylthioninium chloride Proveblue måste injiceras mycket långsamt under 5 minuter för att förhindra att högra lokala koncentrationer av substansen producerar ytterligare methemoglobin.

Det ger urin och avföring en blågrön färg och huden en blå färg som kan förhindra diagnos på cyanos.

Hos patienter med anilininducerad methemoglobinemi kan upprepade doser av metyltioninklorid krävas. Försiktighet ska iakttas vid behandling med metyltioninklorid eftersom detta kan ge ökad bildning av Heinz inklusionskroppar och förvärrad hemolytisk anemi. Lägre doser ska därför övervägas och den totala kumulativa dosen ska inte överstiga 4 mg/kg.

Methylthioninium chloride Proveblue kan förvärra dapsoninducerad hemolytisk anemi på grund av bildandet av den dapsonreaktiva metaboliten hydroxylamin som oxiderar hemoglobin. Det rekommenderas att en kumulativ dos på 4 mg/kg för behandlingen inte överskrids hos patienter med dapsoninducerad methemoglobinemi.

Vid misstänkt methemoglobinemi är det lämpligt att kontrollera syremättnaden med CO-oximetri om sådan finns tillgänglig, eftersom pulsoximetri kan ge en felaktig uppskattning av syremättnaden under administrering av metyltioninklorid.

Anestesiologer ska vara uppmärksamma på methemoglobinemi hos patienter som får dapsonbehandling och på BIS (Bispectral Index)-interferens vid administrering av Methylthioninium chloride Proveblue.

Elektrokardiogram (EKG) och blodtryck ska kontrolleras under och efter behandling med Methylthioninium chloride Proveblue eftersom hypotension och hjärtarytmi är möjliga biverkningar (se avsnitt 4.8).

Uteblivet svar på metyltioninklorid tyder på cytokrom b5-reduktasbrist, glukos-6-fosfatdehydrogenatbrist eller sulfhemoglobinemi. Alternativa behandlingar ska övervägas.

Metyltioninklorid kan orsaka allvarligt eller dödligt serotonergt syndrom när det används i kombination med serotonerga läkemedel. Undvik samtidig användning av metyltioninklorid med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och monoaminoxidashämmare (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med metyltioninklorid i kombination med serotonerga läkemedel bör övervakas för uppkomst av serotoninsyndrom. Om det uppstår symtom på serotoninsyndrom, avbryt användningen av metyltioninklorid och sätt in stödbehandling.

Patienter med hyperglykemi eller diabetes mellitus

Om metyltioninklorid späds i glukos 50 mg/ml (5 procent) injektionsvätska, lösning måste det användas med försiktighet till patienter med hyperglykemi eller diabetes mellitus eftersom dessa tillstånd kan förvärras av glukoslösningen.

Pediatrisk population

Yttersta försiktighet ska iakttas vid administrering till nyfödda och spädbarn yngre än 3 månader, på grund av att det behövs lägre koncentrationer av NADPH-methemoglobinreduktas för att reducera methemoglobin till hemoglobin, vilket gör dessa spädbarn mer mottagliga för methemoglobinemi framkallad av höga doser av metyltioninklorid.

Ljuskänslighet

Metyltioninklorid kan orsaka ljuskänslighetsreaktioner i huden vid exponering för starka ljuskällor, som vid ljusterapi, eller som finns i operationssalar eller lokala belysningsenheter, såsom pulsoximetrar.

Rekommendera patienterna att vidta skyddsåtgärder mot ljusexponering, eftersom ljuskänslighet kan uppkomma efter administrering av metyltioninklorid.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metyltioninklorid bör undvikas hos patienter som får läkemedel som ökar serotonerg transmission eftersom det potentiellt kan uppstå allvarliga CNS-reaktioner, däribland potentiellt dödligt serotoninsyndrom . Dessa inkluderar SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare), bupropion, buspiron, klomipramin, mirtazapin och venlafaxin. Om intravenös användning av metyltioninklorid inte kan undvikas hos patienter som behandlas med serotonerga läkemedel, ska lägsta möjliga dos väljas och patienten observeras noggrant med avseende på centrala nervsystemet (CNS)-effekter i upp till 4 timmar efter administrering (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Metyltioninklorid är en in vitro-hämmare av CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4/5. De kliniska konsekvenserna av ökade plasmakoncentrationer av samadministrerade läkemedel som är känsliga för substrat för CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A kan inte uteslutas.

Metyltioninklorid är en in vitro-inducerare för CYP1A2. De kliniska konsekvenserna är inte kända.

Administrering av Methylthioninium chloride Proveblue kan eventuellt leda till tillfälligt ökad eller minskad clearance av läkemedel som primärt metaboliseras av dessa enzymer. De kliniska konsekvenserna anses emellertid vara minimala eftersom Methylthioninium chloride Proveblue ofta endast används en enstaka gång i en akutsituation.

Metyltioninklorid är en potent hämmare av transportörerna OCT2, MATE1 och MATE2-K. De kliniska konsekvenserna av denna hämning är inte kända. Administrering av Methylthioninium chloride Proveblue kan potentiellt orsaka en ökad exponering för läkemedel, vars clearance primärt sker genom njurtransport via OCT2/MATE-signaleringsvägen, däribland cimetidin, metformin och aciklovir.

Metyltioninklorid är ett substrat för P-glykoprotein (P-gp). De kliniska konsekvenserna anses sannolikt vara minimala då det normalt används en tillfällig och enstaka dos i en akutsituation.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet
Det finns inte tillräckliga data från användningen av metyltioninklorid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Methylthioninium chloride Proveblue ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt, till exempel vid livshotande methemoglobinemi.

Amning
Det är okänt om metyltioninklorid utsöndras i bröstmjölk. Utsöndringen av metyltioninklorid i mjölk har inte studerats hos djur. En risk för det diande barnet kan inte uteslutas. Baserat på kinetikdata ska amning avbrytas i upp till 8 dagar efter behandling med Methylthioninium chloride Proveblue.

Fertilitet
Metyltioninklorid har visats minska motiliteten hos mänskliga spermier *in vitro* på ett dosberoende sätt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Methylthioninium chloride har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Framförandet av fordon kan påverkas på grund av förvirringstillstånd, yrsel och eventuella synstörningar. Risken är dock begränsad, eftersom läkemedlet endast är avsett för akut administrering i nödsituationer på sjukhus.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligast rapporterade biverkningarna som observerats under kliniska prövningar är yrsel, parestesi, dysgeusi, illamående, missfärgning av huden, kromaturi, svettningar, smärta vid injektionsstället och smärta i extremitet.

Intravenös injektion av metyltioninklorid har ibland orsakat hypotension och hjärtarytmier, och sådana besvär kan i sällsynta fall vara dödliga.

Tabell över biverkningar
De biverkningar som anges i nedanstående tabell förekommer hos vuxna, barn och ungdomar (i åldern 0 till 17 år) efter intravenös administrering. Biverkningarna har ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvensen, när så anges, baseras på en mycket liten provstorlek.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Methemoglobinemi	ingen känd frekvens
	Hyperbilirubinemi	ingen känd frekvens
	Hemolytisk anemi	ingen känd frekvens
Immunsystemet	Anafylaktiska reaktioner	ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Förvirringstillstånd	ingen känd frekvens
	Agitation	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Mycket vanliga
	Huvudvärk Ångest	Vanliga
	Ångest	Vanliga
	Tremor	ingen känd frekvens
	Feber	ingen känd frekvens
	Afasi	ingen känd frekvens
	Parestesi	Mycket vanliga
	Dysgeusi	Mycket vanliga
	Serotoninsyndrom vid samtidig användning av serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)	ingen känd frekvens
Ögon	Mydriasis	ingen känd frekvens
Hjärtat	Hjärtarytmi	ingen känd frekvens

	Takykardi	ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypertension	ingen känd frekvens
	Hypotension	ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	ingen känd frekvens
	Takypné	ingen känd frekvens
	Hypoxi	ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående	Mycket vanliga
	Kräkningar	Vanliga
	Buksmärta	Vanliga
	Missfärgning (blågrön) av avföringen	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Missfärgning (blå) av huden	Mycket vanliga
	Svettningar	Mycket vanliga
	Urtikaria	ingen känd frekvens
	Ljustoxicitet/Ljuskänslighet	ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Kromaturi (blågrön)	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärta	Vanliga
	Lokal vävnadsnekros på injektionsstället	ingen känd frekvens
	Smärta vid injektionsstället	Vanliga
Undersökningar	Minskad hemoglobinnivå	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindeväv	Smärta i extremitet	Mycket vanliga

1 Endast rapporterat hos spädbarn

Pediatrisk population

Biverkningarna är desamma som hos vuxna (förutom hyperbilirubinemi som endast rapporterats hos spädbarn).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Individer utan methemoglobinemi

Administrering av stora intravenösa doser (≥7 mg/kg) av Methylthioninium chloride Proveblue till individer utan methemoglobinemi inducerar illamående och kräkningar, tryck över bröstet, bröstsmärta, takykardi, oro, kraftig svettning, tremor, mydriasis, blågrön färg på urinen, blåfärgning av hud och slemhinnor, buksmärta, yrsel, parestesi, huvudvärk förvirring, hypertension, lindrig methemoglobinemi (upp till 7 procent) och EKG-förändringar (flack eller inverterad T-våg). Dessa symtom försvinner vanligtvis inom 2–12 timmar efter injektion.

Individer med methemoglobinemi

Kumulativa doser av metyltioninklorid kan leda till dyspné och takypné, troligen relaterat till reducerad syretillgång orsakad av methemoglobinemi, bröstsmärta, tremor, cyanos och hemolytisk anemi.

Hemolytisk anemi har också rapporterats vid kraftig överdosering (20–30 mg/kg) hos spädbarn och vuxna med methemoglobinemi orsakad av anilin eller klorater. Hemodialys kan användas hos patienter med svår hemolys.

Pediatrisk population

Hyperbilirubinemi har observerats hos spädbarn efter administrering av 20 mg/kg metyltioninklorid.

Dödsfall inträffade hos två spädbarn efter administrering av 20 mg/kg metyltioninklorid. Båda spädbarnen hade komplicerade medicinska förhållanden och metyltioninklorid var endast delvis orsaken.

Patienten ska hållas under observation, methemoglobinnivån ska kontrolleras och lämpliga stödåtgärder vidtas vid behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Varia, medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB17

Metyltioninklorid i låg koncentration påskyndar omvandlingen av methemoglobin till hemoglobin *in vivo*. Methylthioninium chloride Proveblue har observerats färga vävnader selektivt. Dess användning vid bisköldkörtelkirurgi (inte indicerat) har inducerat CNS-biverkningar vid samtidig administrering av serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Effekten av metyltioninklorid vid behandling av methemoglobinemi i den pediatriska populationen visades i två retrospektiva studier och en öppen randomiserad klinisk prövning. Fallrapporter om effekt finns också i litteraturen.
Se avsnitt 4.4 för viktig säkerhetsinformation.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering tas Methylthioninium chloride Proveblue snabbt upp av vävnaderna. Det absorberas också väl vid peroral administrering. Den största delen av dosen utsöndras i urinen, vanligtvis i form av leukometyltioninklorid.

Den uppskattade terminala halveringstiden för metyltioninklorid efter intravenös administrering är 26,7 timmar.

Methylthioninium chloride Proveblue är inte en in vitro-inducerare för CYP2B6 och CYP3A4.

Methylthioninium chloride Proveblue är en in vitro-hämmare för P-gp.

Methylthioninium chloride Proveblue är inte ett in vitro-substrat för BCRP eller OCT2 och är inte en in vitro -hämmare för BCRP, OAT1 eller OAT3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Toxicitet vid upprepad dosering under en månad hos hund visade inga makroskopiska toxiska effekter.
De biverkningar som observerades vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning var måttligt regenerativ anemi förknippad med ökade genomsnittliga trombocyttal och fibrinogennivåer, en minimal ökning av genomsnittliga totala bilirubinvärden i blod och ökad förekomst av måttliga bilirubinnivåer i urin.

Gentoxicitet

Metyltioninklorid var mutagent i genmutationstester på bakterier och muslymfomceller, men inte i mikrokärntest på mus *in vivo*, vid intravenös administrering av 62 mg/kg.

Karcinogenicitet

Metyltioninklorid har visat vissa tecken på karcinogenicitet hos hanmöss och hanråttor. Ett osäkert tecken på karcinogenicitet observerades hos honmöss. Inga tecken på karcinogenicitet observerades hos honråttor.

Reproduktionstoxikologi

Metyltioninklorid har visats minska motiliteten hos mänskliga spermier *in vitro* på ett dosberoende sätt. Det har även visats hämma tillväxten av odlade tvåcelliga musembryon och produktionen av progesteron i odlade humana lutealceller.
Hos råtta och kanin har teratogena effekter med fetal och maternell toxicitet rapporterats. Hos råtta har ökad resorptionshastighet observerats.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6 . Det får i synnerhet inte blandas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 procent) injektionsvätska, lösning, eftersom det har visats att klorid minskar lösligheten hos metyltioninklorid.

6.3 Hållbarhet

3 år
Efter öppning eller spädning: Ur mikrobiologisk synvinkel måste produkten användas omedelbart såvida inte öppningsmetoden/spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvara ampullen i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för utspädd produkt, finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av typ I-glas.
Varje kartong innehåller en bricka med 5 ampuller om 10 ml.
Varje kartong innehåller en bricka med 5 eller 20 ampuller om 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Endast för engångsbruk.

Methylthioninium chloride Proveblue kan spädas i 50 ml glukos 50 mg/ml (5 procent) injektionsvätska, lösning för att undvika lokal smärta, i synnerhet i den pediatriska populationen. Före administrering rekommenderas att de parenterala lösningarna inspekteras för att kontrollera att de är fria från partiklar. Använd inte Methylthioninium chloride Proveblue om lösningen är missfärgad, oklar, grumlig eller innehåller utfällning eller partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PROVEPHARM SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 06 maj 2011
Förnyat godkännande: 08 februari 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.