

EU/1/11/682/001-003

Rp.

V03AB17

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 10 ml ampulka obsahuje methylthioninii chloridum 50 mg.

Jedna 2 ml 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 přípravek Methylthioniniumchlorid může při podání větší než maximální doporučené dávky způsobit u citlivých pacientů methemoglobinemii.

V případě methemoglobinemie vyvolané anilinem nebo dapsonem činí maximální doporučená kumulativní dávka pro celý cyklus léčby 4 mg/kg (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

Přípravek Methylthioniniumchlorid Proveblue se **má** u pacientů se středně těžkým až těžkým onemocněním ledvin používat s opatrností, neboť jsou k dispozici jen omezené údaje a methylthioninium-chlorid se vylučuje převážně ledvinami. Může být zapotřebí podávat nižší dávky (< 1 mg/kg).

Porucha funkce jater

S léčbou pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti.

Pediatrická populace

Kojenci starší 3 měsíců, děti a dospívající:

- Stejně dávkování jako u dospělých.

Kojenci ve věku 3 měsíců nebo mladší a novorozenci:

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

V případě přetrvávajících nebo vracejících se příznaků, nebo pokud zůstávají hodnoty methemoglobinu významně vyšší, než je normální klinické rozmezí, lze podat opakovanou dávku (0,3 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,06-0,1 ml/kg tělesné hmotnosti) jednu hodinu po první dávce (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 naředění 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 (nikotinamidadenindinukleotidfosfát) 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 methylthionium-chloridu.

Anesteziologové nemají být při podávání přípravku Methylthioniumchlorid Proveblue obezřetní s ohledem na methemoglobinemii u pacientů léčených dapsonem a na interferenci BIS (bispektrální index).

Během léčby přípravkem Methylthioniumchlorid 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 methylthionium-chloridem naznačuje na deficienci enzymu cytochrom- b5- reduktáza, deficienci enzymu glukózo-6-fosfátdehydrogenáza nebo sulfhemoglobinemii. Mají se zvážet alternativní možnosti léčby.

Pacienti s hyperglykemií nebo s diabetem mellitem

Pokud byl methylthionium-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 methylthionium-chloridu.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Methylthionium-chlorid se nemá podávat pacientům, kteří užívají léčivé přípravky, které zvyšují serotonergní transmissi včetně SSRI (selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu), bupropionu, buspironu, klomipraminu, mirtazapinu a venlafaxinu. Pokud se u pacientů léčených serotonergními léčivými přípravky nelze vyhnout intravenóznímu podání methylthionium-chloridu, má se zvolit nejnižší možná dávka a pacient se má během 4 hodin po podání přípravku pečlivě sledovat s ohledem na účinky na centrální nervový systém (CNS). Methylthionium-chlorid je in vitro inhibitor enzymů CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5. Klinický význam zvýšení plazmatických hladin souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou citlivými substráty CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A nelze odhadnout.

Methylthionium-chlorid je in vitro induktorem CYP1A2. Klinická souvislost není známa. Podání methylthionium-chloridu Proveblue má schopnost přechodně zvýšit nebo snížit clearance léčivých přípravků, které jsou primárně metabolizovány těmito enzymy. Klinické souvislosti se nicméně považují za minimální, protože Methylthionium-chlorid Proveblue se často používá pouze jednorázově v situaci neodkladné péče.

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

Methylthionium-chlorid je substrát glykoproteinu P (P-gp). Klinické souvislosti se považují za minimálně 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 kojené 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

Přípravek Methylthioniniumchlorid 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 arytmií, přičemž tyto poruchy mohou být ve vzácných případech fatální.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže se vyskytují u dospělých, dětí a dospívajících (ve věku od 0 do 17 let) po intravenózním podání. Četnosti nejsou známy (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: Methemoglobinemie, hyperbilirubinemie⁽¹⁾, hemolytická anemie.

Poruchy imunitního systému

Není známo: Anafylaktické reakce.

Psychiatrické poruchy

Není známo: Stav zmatenosti, agitovanost.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Závratě, parestezie, dysgeuzie.

Časté: Bolest hlavy, úzkost.

Není známo: Třes, horečka, afázie.

Poruchy oka

Není známo: Mydriáza.

Srdeční poruchy

Není známo: Srdeční arytmie, tachykardie.

Cévní poruchy

Není známo: Hypertenze, hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: Dyspnoe, tachypnoe, hypoxie.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nauzea.

Časté: Zvracení, Bolest břicha.

Není známo: Zabarvení stolice (modrozelené).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté: Zabarvení kůže (modré), Pocení.

Není známo: Kopřivka.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté: Chromaturie (zabarvená moč, modrozelená).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Bolest na hrudi, Bolest v místě vpichu.

Není známo: Lokální nekróza tkáň v místě injekčního vpichu.

Vyšetření

Není známo: Snížení hladiny hemoglobinu.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Velmi časté: Bolest končetin.

⁽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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Osoby bez methemoglobinemie

Intravenózní podání velkých dávek (≥ 7 mg/kg) přípravku Methylthioniumchlorid Proveblue osobám bez methemoglobinemie vyvolává nauzeu a zvracení, pocit tísně na hrudi, bolest na hrudi, tachykardii, obavy, silné pocení, třes, mydriázu, modrozelené zabarvení moči, modré zabarvení 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 methylthionium-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 chlorečnanem. U pacientů se těžkou hemolýzou je možné použít hemodialýzu.

Pediatrická populace

U kojenců byla po podání methylthionium-chloridu v dávce 20 mg/kg pozorována hyperbilirubinemie.

U dvou kojenců došlo po podání dávky 20 mg/kg methylthionium-chloridu k úmrtí. Oba

kojenci měli komplikovaný zdravotní stav a methylthionium-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 methylthionium-chloridu in vivo urychlují přeměnu methemoglobinu na hemoglobin.

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

Pediatrická populace

Účinnost methylthionium-chloridu při léčbě methemoglobinemie u pediatrické populace prokázaly dvě retrospektivní studie a jedna otevřená randomizovaná klinická studie. Kazuistiky účinnosti jsou k dispozici také v odborné literatuře.

Důležité informace týkající se bezpečnosti viz bod 4.4.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

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

Odhadovaný terminální poločas methylthionium-chloridu po intravenózním podání činí 26,7 h.

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

Methylthionium-chlorid byl mutagenní v testech genové mutace prováděných na bakteriích a buňkách myšího lymfomu, avšak nikoliv při mikronukleárním testu in vivo na myších po intravenózním podání dávky 62 mg/kg.

Karcinogenita

U samců myši a potkanů byly prokázány určité důkazy karcinogenního působení methylthionium-chloridu. U samic myši byly pozorovány nejednoznačné důkazy karcinogenního působení. U samic potkanů nebyly pozorovány žádné důkazy karcinogenního působení.

Reprodukční toxikologie

Za podmínek in vitro bylo prokázáno, že methylthionium-chlorid snižuje pohyblivost lidských spermií v závislosti na dávce. Také se prokázalo, že potlačuje růst kultivovaných dvoubuněčných myších embryí a tvorbu progesteronu v kulturách lidských buněk žlutého tělíska. U potkanů a králíků byly hlášeny teratogenní účinky s toxicitou pro plod a matku. U potkanů byla pozorována

zvýšená rychlost resorpce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Voda na 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 methylothioninium- chloridu.

6.3. Doba použitelnosti

3 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 velikost 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 Methylothioniniumchlorid 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 Methylothioniniumchlorid Proveblue, pokud je roztok odbarvený, zakalený, zvrážený, či jsou v něm přítomny sraženiny nebo částice.

Všechny nepoužitý 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. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6.5.2011 / 18.2.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.9.2016

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

DA: 2011/05/06/N

2012/02/29/V

2014/01/04/V

2014/02/14/V

2014/11/03/M

2016/04/08/V

2016/06/19/M

2016/10/24/M