

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metiltioninio cloruro Proveblue 5 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 5 mg di metiltioninio cloruro.

Ogni fiala da 10 ml contiene 50 mg di metiltioninio cloruro.

Ogni fiala da 2 ml contiene 10 mg di metiltioninio cloruro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione limpida, di colore blu scuro, con pH compreso tra 3,0 e 4,5

L'osmolalità è solitamente compresa tra 10 e 15 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico acuto della metaemoglobinemia indotta da farmaci o agenti chimici. Metiltioninio cloruro Proveblue è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini (di età compresa tra 0 e 17 anni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metiltioninio cloruro Proveblue deve essere somministrato dal un operatore.

Posologia

Adulti

La dose abituale è di 1 - 2 mg per chilo di peso corporeo, ossia 0,2-0,4 ml per chilo di peso corporeo, somministrata nell'arco di 5 minuti.

Si può somministrare una dose ripetuta (da 1 a 2 mg/kg di peso corporeo, ossia 0,2-0,4 ml/kg di peso corporeo) un'ora dopo la prima dose se si manifestano sintomi persistenti o ricorrenti oppure se i livelli di metaemoglobina rimangono sensibilmente superiori al normale range clinico.

La durata del trattamento solitamente non supera un giorno.

La dose cumulativa massima raccomandata per la durata del trattamento è di 7 mg/kg e non deve essere superata, dal momento che la somministrazione di una dose di Metiltioninio cloruro superiore a quella massima può provocare metaemoglobinemia nei pazienti predisposti.

Nel caso di metaemoglobinemia indotta da anilina o dapsone la dose cumulativa massima raccomandata per la durata del trattamento è di 4 mg/kg (vedere paragrafo 4.4).

I dati disponibili non sono sufficienti a raccomandare una dose in infusione continua.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Nei neonati di età superiore ai 3 mesi, nei bambini e negli adolescenti e negli adulti, la dose raccomandata nei pazienti con insufficienza renale moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) è di 1-2 mg/kg per peso corporeo. Se viene somministrata una dose di 1 mg/kg, un'ora dopo la prima dose può essere somministrata una dose ripetuta di 1 mg/kg in caso di sintomi persistenti o ricorrenti o se i livelli di metaemoglobina rimangono significativamente superiori al normale intervallo clinico. La dose cumulativa massima raccomandata per il ciclo di trattamento è di 2 mg/kg (vedere paragrafo 5.2).

Nei neonati di età superiore ai 3 mesi, nei bambini e negli adolescenti e negli adulti, la dose raccomandata nei pazienti con grave insufficienza renale (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) è una dose singola di 1 mg/kg per peso corporeo. La dose cumulativa massima raccomandata per il ciclo di trattamento è di 1 mg/kg.

Il metiltioninio cloruro deve essere usato con cautela nei bambini di 3 mesi o più piccoli e nei neonati con insufficienza renale da moderata a grave (eGFR 15-59 ml/min/1,73m²), poiché non ci sono dati disponibili e il metiltioninio cloruro viene eliminato prevalentemente per via renale. Possono essere prese in considerazione dosi massime cumulative inferiori (<0,5 mg/kg di peso corporeo).

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²).

La sicurezza e l'efficacia del metiltioninio cloruro nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale con e senza dialisi non sono ancora state stabilite. Non sono disponibili dati.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia del metiltioninio cloruro nei pazienti con insufficienza epatica non sono ancora state stabilite.

Non sono disponibili dati.

Popolazione pediatrica

Lattanti di età superiore a 3 mesi, bambini e adolescenti:
Stessa posologia degli adulti.

Lattanti di età pari o inferiore a 3 mesi e neonati:

La dose raccomandata è di 0,3-0,5 mg/kg di peso corporeo, ossia da 0,06 a 0,1 ml/kg di peso corporeo, somministrata nell'arco di 5 minuti.

Si può somministrare una dose ripetuta (da 0,3 a 0,5 mg/kg di peso corporeo, ossia 0,06-0,1 ml/kg di peso corporeo) un'ora dopo la prima dose se si manifestano sintomi persistenti o ricorrenti oppure se i livelli di metaemoglobina rimangono sensibilmente superiori al normale range clinico (vedere paragrafo 4.4 per informazioni importanti sulla sicurezza).

La durata del trattamento solitamente non supera un giorno.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Metiltioninio cloruro Proveblue è ipotonico e può essere diluito in 50 ml di soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) per evitare il dolore locale, soprattutto nella popolazione pediatrica.

Deve essere iniettato molto lentamente nell'arco di 5 minuti.

Non somministrare tramite iniezione sottocutanea o intratecale.

Per le istruzioni sulla manipolazione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, o a qualsiasi altra sostanza colorante tiazinica
- Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), a causa del rischio di anemia emolitica
- Pazienti con metaemoglobinemia indotta da nitrito durante il trattamento di avvelenamento da cianuro
- Pazienti con metaemoglobinemia dovuta ad avvelenamento da clorato
- Deficit di NADPH (nicotinamide adenin dinucleotide fosfato) riduttasi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Metiltioninio cloruro Proveblue deve essere iniettato molto lentamente nell'arco di 5 minuti per evitare elevate concentrazioni locali del composto dovute alla produzione di ulteriore metaemoglobina.

Esso conferisce alle urine e alle feci un colore blu-verde e alla pelle un colore blu che potrebbe ostacolare la diagnosi di cianosi.

Nei pazienti con metaemoglobinemia indotta da anilina, potrebbero essere necessarie dosi ripetute di metiltioninio cloruro. Durante il trattamento con metiltioninio cloruro si deve usare particolare cautela poiché questo può esacerbare la formazione di corpi di Heinz e l'anemia emolitica. È quindi opportuno considerare dosi inferiori, e la dose cumulativa totale non deve superare i 4 mg/kg.

Metiltioninio cloruro Proveblue può esacerbare l'anemia emolitica indotta da dapsone a causa della formazione dell'idrossilammina, metabolita reattivo del dapsone, che ossida l'emoglobina. Si raccomanda di non superare durante il trattamento una dose cumulativa di 4 mg/kg in pazienti con metaemoglobinemia indotta da dapsone.

Nei casi di metaemoglobinemia sospetta, si consiglia di controllare la saturazione dell'ossigeno mediante la co-ossimetria se disponibile, dal momento che la pulsossimetria può fornire una falsa stima della saturazione dell'ossigeno durante la somministrazione del metiltioninio cloruro.

Gli anestesisti devono accertare l'eventuale presenza di metaemoglobinemia nei pazienti sottoposti a terapia con dapsone e l'interferenza del BIS (indice bispettrale) con la somministrazione di Metiltioninio cloruro Proveblue.

Si deve monitorare la pressione arteriosa e il tracciato elettrocardiogramma (ECG) durante e dopo il trattamento con Metiltioninio cloruro Proveblue poiché l'ipotensione e l'aritmia cardiaca rappresentano potenziali effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8).

La mancata risposta al metiltioninio cloruro fa supporre un deficit di citocromo b5 riduttasi, un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o sulfoemoglobinemia. Si devono prendere in considerazione opzioni alternative di trattamento.

Metiltioninio cloruro può provocare sindrome serotoninergica grave o fatale quando usato in associazione a farmaci serotoninergici. Evitare l'uso concomitante di metiltioninio cloruro con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) e inibitori della monoamino ossidasi (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti trattati con metiltioninio cloruro in associazione a farmaci serotoninergici devono essere monitorati per l'insorgenza di sindrome serotoninergica. Se si verificano i sintomi della sindrome serotoninergica, interrompere l'uso di metiltioninio cloruro ed iniziare il trattamento di supporto.

Pazienti con iperglicemia o diabete mellito

Se diluito in soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%), il metiltioninio cloruro deve essere utilizzato con cautela in pazienti con iperglicemia o diabete mellito, poiché tali condizioni potrebbero essere esacerbate dalla soluzione di glucosio.

Popolazione pediatrica

Si deve usare particolare attenzione nel momento della somministrazione del medicinale a lattanti e neonati di età inferiore a 3 mesi, a causa delle concentrazioni inferiori di NADPH-metaemoglobina riduttasi, necessaria per ridurre la metaemoglobina a emoglobina, che rendono questi bambini più predisposti alla metaemoglobinemia causata da alte dosi di metiltioninio cloruro.

Fotosensibilità

Metiltioninio cloruro può provocare una reazione di fotosensibilità cutanea in seguito ad esposizione a forti fonti luminose, come fototerapia, luce delle sale operatorie o localmente a dispositivi illuminanti come i pulsossimetri.

Consigliare ai pazienti di prendere misure protettive contro l'esposizione alla luce poiché può verificarsi fotosensibilità dopo la somministrazione di metiltioninio cloruro.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metiltioninio cloruro deve essere evitato in pazienti trattati con medicinali che favoriscono la trasmissione serotoninergica a causa della possibilità di reazioni gravi del SNC, compresa sindrome serotoninergica potenzialmente fatale. Queste comprendono SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), bupropione, buspirone, clomipramina, mirtazapina, e venlafaxina. Se non è possibile evitare l'uso endovenoso del metiltioninio cloruro nei pazienti trattati con medicinali serotoninergici, si deve scegliere la dose più bassa possibile osservando da vicino il paziente per riscontrare eventuali effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) fino a 4 ore dopo la somministrazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il metiltioninio cloruro è un induttore *in vitro* del CYP1A2. Questa interazione non è considerata clinicamente rilevante, poiché il trattamento con metiltioninio cloruro non supera di solito un giorno.

In uno studio di interazione farmacologica, una dose singola per via endovenosa di 2 mg/kg di metiltioninio cloruro Proveblue non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di midazolam (CYP3A4), caffeina (CYP1A2), omeprazolo (CYP2C19), warfarin (CYP2C9) e destrometorfano (CYP2D6).

Metiltioninio cloruro Proveblue è un potente inibitore dei trasportatori OCT2, MATE1 e MATE2-K. Le conseguenze cliniche dell'inibizione non sono note. La somministrazione di Metiltioninio cloruro Proveblue potrebbe aumentare in modo transitorio l'esposizione di farmaci principalmente eliminati dal trasporto renale mediante la via di OCT2/MATE, compresi cimetidina, metformina e aciclovir.

Metiltioninio cloruro Proveblue è un substrato della glicoproteina P (P-gp). Le conseguenze cliniche sono considerate essere verosimilmente minime a causa dell'uso transitorio e a dose singola che normalmente si verifica in casi di emergenza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono sufficienti dati relativi all'uso di metiltioninio cloruro in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo. Metiltioninio cloruro Proveblue non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, per esempio nel caso di metaemoglobinemia con rischio per la vita.

Allattamento

Non è noto se il metiltioninio cloruro sia escreto nel latte materno. L'escrezione di metiltioninio cloruro nel latte non è stata studiata negli animali. Il rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso. Sulla base dei dati cinetici, l'allattamento con latte materno deve essere interrotto fino a 8 giorni dopo il trattamento con Metiltioninio cloruro Proveblue.

Fertilità

In vitro, il metiltioninio cloruro ha mostrato di ridurre in maniera dose-dipendente la mobilità dello sperma umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Metiltioninio cloruro altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In effetti la capacità di guidare può essere alterata a causa di stato confusionale, capogiro e in qualche caso patologie dell'occhio.

Tuttavia, il rischio è limitato poiché per questo medicinale è prevista la somministrazione acuta soltanto in situazioni di emergenza in ospedale.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate osservate durante le sperimentazioni cliniche sono capogiro, parestesia, disgeusia, nausea, alterazione del colore della cute, cromaturia, iperidrosi, dolore al sito di iniezione e dolore alle estremità.

Occasionalmente l'iniezione endovenosa di metiltioninio cloruro ha provocato ipotensione e aritmia cardiaca, disturbi che in rare occasioni possono rivelarsi fatali.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella seguente sono state osservate in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 17 anni di età) dopo somministrazione endovenosa. La frequenza non è nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Quando indicata, la frequenza si basa su un campione molto piccolo.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Metaemoglobinemia	Non nota
	Iperbilirubinemia ¹	Non nota
	Anemia emolitica	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche	Non nota
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale	Non nota
	Agitazione	Non nota

Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Molto comune
	Cefalea	Comune
	Ansia	Comune
	Tremori	Non nota
	Febbre	Non nota
	Afasia	Non nota
	Parestesia	Molto comune
	Disgeusia	Molto comune
	Sindrome serotoninergica con uso concomitante di farmaci serotoninergici (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5)	Non nota
Patologie dell'occhio	Midriasi	Non nota
Patologie cardiache	Aritmia cardiaca	Non nota
	Tachicardia	Non nota
Patologie vascolari	Iperensione	Non nota
	Ipotensione	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
	Tachipnea	Non nota
	Ipossia	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea	Molto comune
	Vomito	Comune
	Dolori addominali	Comune
	Alterazione del colore delle feci (blu-verde)	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Cambiamento del colore della pelle (blu)	Molto comune
	Sudorazione	Molto comune
	Orticaria	Non nota
	Fototossicità / Fotosensibilità	Non nota
Patologie renali e urinarie	Cromaturia (blu-verde)	Molto comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico	Comune
	Necrosi locale dei tessuti nella sede di iniezione	Non nota
	Dolore al sito di iniezione	Comune
Esami diagnostici	Calo dell'emoglobina	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alle estremità	Molto comune

¹ Riportata soltanto nei lattanti

Popolazione pediatrica

Le reazioni avverse sono le stesse degli adulti (eccezion fatta per l'iperbilirubinemia, che è riportata esclusivamente nei lattanti).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Individui senza metaemoglobinemia

La somministrazione di alte dosi endovenose (≥ 7 mg/kg) di Metiltioninio cloruro Proveblue a individui senza metaemoglobinemia induce nausea e vomito, costrizione toracica, dolore toracico, tachicardia, ansia, sudorazione severa, tremori, midriasi, colorazione delle urine verde-blu, colorazione blu della pelle e delle membrane della mucosa, dolori addominali, capogiro, parestesia, cefalea, stato confusionale, ipertensione, metaemoglobinemia leggera (fino al 7%) e alterazioni dell'ECG (quali l'appiattimento o l'inversione dell'onda T). Tali caratteristiche vengono meno generalmente entro 2-12 ore dall'iniezione.

Individui con metaemoglobinemia

Dosi cumulative di metiltioninio cloruro possono provocare dispnea e tachipnea, presumibilmente correlate alla ridotta disponibilità di ossigeno provocata dalla metaemoglobinemia, dolore toracico, tremori, cianosi e anemia emolitica.

L'anemia emolitica è stata riportata anche nel caso di severo sovradosaggio (20-30 mg/kg) in lattanti e adulti con metaemoglobinemia provocata da anilina o clorati. Nei pazienti affetti da emolisi severa si può ricorrere all'emodialisi.

Popolazione pediatrica

L'iperbilirubinemia è stata osservata nei lattanti dopo la somministrazione di 20 mg/kg di metiltioninio cloruro.

Due lattanti sono morti dopo la somministrazione di 20 mg/kg di metiltioninio cloruro. Per entrambi i lattanti sono state osservate circostanze mediche complesse e il metiltioninio cloruro è stato solo in parte responsabile.

Il paziente deve rimanere in osservazione, il livello della metaemoglobina deve essere monitorato, adottando le opportune misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici, antidoti, codice ATC: V03AB17

In vivo, a bassa concentrazione, il metiltioninio cloruro accelera la conversione della metaemoglobina a emoglobina.

È stato osservato che Metiltioninio cloruro Proveblue colora i tessuti in maniera selettiva. Il suo impiego nella chirurgia paratiroidea (non indicato) ha indotto effetti avversi sul Sistema Nervoso Centrale se co-somministrato con medicinali serotoninergici (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

L'efficacia del metiltioninio cloruro per il trattamento della metaemoglobinemia nella popolazione pediatrica è stata dimostrata in due studi retrospettivi e in uno studio clinico randomizzato aperto. In letteratura sono anche disponibili casi clinici sull'efficacia. Fare riferimento al paragrafo 4.4 per importanti informazioni sulla sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa Metiltioninio cloruro Proveblue viene rapidamente assorbito dai tessuti. Il prodotto è ben assorbito anche per via orale; la maggior parte della dose viene eliminata attraverso le urine, solitamente sotto forma di leucometiltioninio cloruro.

L'emivita terminale media (SD) del metiltioninio cloruro dopo somministrazione endovenosa è di 24,7 (7,2) ore.

Dopo una singola dose di 1 mg/kg di metiltioninio cloruro, l' AUC_{0-96h} è aumentata del 52%, 116% e 192% nei soggetti con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) 60-89 ml/min/1,73m²), moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) e grave (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²), rispettivamente. La C_{max} è aumentata del 42%, 34% e 15% rispettivamente nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave. L'emivita è rimasta invariata nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. Nei soggetti con grave insufficienza renale è stata riportata un'emivita media più lunga di 33 ore.

L' AUC_{0-96h} di Azure B dopo una singola dose da 1 mg/kg è aumentata rispettivamente del 29%, 94% e 339% nei soggetti con compromissione renale lieve (tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) 60-89 ml/min/1,73m²), moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) e grave (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²). La C_{max} è aumentata rispettivamente del 23%, 13% e 65% nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave.

Metiltioninio cloruro Proveblue è un inibitore *in vitro* di P-gp.

Metiltioninio cloruro Proveblue non è un substrato *in vitro* di BCRP o OCT2 e non è un inibitore *in vitro* di BCRP, OAT1 o OAT3.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicità a dosi ripetute della durata di un mese nei cani non sono stati evidenziati effetti tossici macroscopici.

Le reazioni avverse osservate a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico sono state una moderata anemia rigenerativa associata a un aumento del valore medio delle piastrine e dei livelli di fibrinogeno, un aumento minimo dei valori medi di bilirubina totale nel sangue e una maggiore incidenza dei livelli moderati di bilirubina nelle urine.

Genotossicità

Il metiltioninio cloruro è risultato mutageno nei saggi delle mutazioni genetiche nelle cellule del linfoma del topo e dei batteri ma non *in vivo* nel test del micronucleo nel topo se somministrato per endovena a 62 mg/kg.

Cancerogenicità

Qualche evidenza di attività cancerogena del metiltioninio cloruro è stata osservata nei topi maschi e nei ratti maschi. Evidenze non certe di attività cancerogena sono state osservate nei topi femmina. Non è stata osservata alcuna evidenza di attività cancerogena nei ratti femmina.

Tossicologia riproduttiva

In vitro, il metiltioninio cloruro ha mostrato di ridurre in maniera dose-dipendente la mobilità dello sperma umano. Ha mostrato anche di inibire la crescita di embrioni bicellulari coltivati di topo e la produzione di progesterone in cellule luteiniche umane coltivate.

Nei ratti e nei conigli sono stati riportati effetti teratogeni, con tossicità fetale e materna. Nei ratti sono stati osservati tassi di riassorbimento più alti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Non deve essere miscelato specialmente con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) poiché è stato dimostrato che il cloruro riduce la solubilità del metiltioninio cloruro.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo l'apertura o la diluizione: Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ diluizione del prodotto non ne precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, le condizioni e i tempi di conservazione in uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

Conservare la fiala nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro di tipo I.

Ogni cartone contiene una vaschetta con 5 fiale di 10 ml.

Ogni cartone contiene una vaschetta con 5 o 20 fiale di 2 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso

Metiltioninio cloruro Proveblue può essere diluito in 50 ml di soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) per evitare il dolore locale, soprattutto nella popolazione pediatrica. Ispezionare visivamente la soluzione parenterale per escludere la presenza di particelle prima della somministrazione. Non utilizzare Metiltioninio cloruro Proveblue in caso di cambiamento di colore, torbidità o presenza di particelle o precipitato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PROVEPHARM SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, France

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 6 maggio 2011
Data del rinnovo più recente: 8 febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pierrel S.p.A.
s.s. Appia 7 bis, 46/48
I-81043 Capua (CE)
Italia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).