

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 5 mg Methylthioniniumchlorid.

Jede 10-ml-Ampulle enthält 50 mg Methylthioniniumchlorid.

Jede 2-ml-Ampulle enthält 10 mg Methylthioniniumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare dunkelblaue Lösung mit einem pH-Wert zwischen 3,0 und 4,5.

Die Osmolalität liegt gewöhnlich zwischen 10 und 15 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Akute symptomatische Behandlung einer durch Arzneimittel und Chemikalien induzierten Methämoglobinämie.

Methylthioniniumchlorid Proveblue wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 0 bis 17 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Methylthioniniumchlorid Proveblue ist von Ärzten bzw. medizinischem Fachpersonal zu verabreichen.

Dosierung

Erwachsene

Die übliche Dosis ist 1 bis 2 mg pro kg Körpergewicht, d. h. 0,2-0,4 ml pro kg Körpergewicht, verabreicht über einen Zeitraum von 5 Minuten.

Eine Wiederholungs-dosis (1 bis 2 mg/kg Körpergewicht, d. h. 0,2-0,4 ml/kg Körpergewicht) kann eine Stunde nach der ersten Dosis verabreicht werden, wenn die Symptome persistieren oder rezidivieren oder wenn die Methämoglobinspiegel wesentlich höher als der klinische Normalbereich bleiben.

Die Behandlung dauert üblicherweise nicht länger als einen Tag.

Die empfohlene kumulative Höchstdosis für die Behandlung beträgt 7 mg/kg und soll nicht überschritten werden, da die Verabreichung von Methylthioniniumchlorid über der Höchstdosis bei anfälligen Patienten eine Methämoglobinämie verursachen kann.

Im Falle einer durch Anilin oder Dapson induzierten Methämoglobinämie ist die empfohlene kumulative Höchstdosis für die Behandlung 4 mg/kg (siehe Abschnitt 4.4).

Da zu wenige Daten zur Verfügung stehen, kann keine Dosierungsempfehlung für eine Dauerinfusion gegeben werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Säuglingen über 3 Monaten, Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) 1-2 mg/kg Körpergewicht. Wird eine Dosis von 1 mg/kg verabreicht, kann eine Stunde nach der ersten Dosis eine weitere Dosis von 1 mg/kg verabreicht werden, wenn die Symptome anhalten oder wiederkehren oder wenn die Methämoglobinwerte deutlich über dem normalen klinischen Bereich bleiben. Die empfohlene maximale kumulative Dosis für die gesamte Behandlungsdauer beträgt 2 mg/kg (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Säuglingen über 3 Monaten, Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) wird eine Einzeldosis von 1 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Die empfohlene maximale kumulative Dosis für die gesamte Behandlungsdauer beträgt 1 mg/kg.

Methylthioniniumchlorid ist bei Säuglingen im Alter von 3 Monaten oder jünger und bei Neugeborenen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²) mit Vorsicht anzuwenden, da keine Daten vorliegen und Methylthioniniumchlorid überwiegend über die Nieren ausgeschieden wird. Niedrigere kumulative maximale Dosen (< 0,5 mg/kg Körpergewicht) können in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylthioniniumchlorid bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium mit und ohne Dialyse ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Methylthioniniumchlorid bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist bisher nicht nachgewiesen worden.

Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Säuglinge über 3 Monate, Kinder und Jugendliche:
Dieselbe Dosierung wie bei Erwachsenen.

Säuglinge bis 3 Monate und Neugeborene:

Die empfohlene Dosis ist 0,3-0,5 mg/kg Körpergewicht, d. h. 0,06 bis 0,1 ml/kg Körpergewicht, verabreicht über einen Zeitraum von 5 Minuten.

Eine Wiederholungs-dosis (0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht, d. h. 0,06-0,1 ml/kg Körpergewicht) kann eine Stunde nach der ersten Dosis verabreicht werden, wenn die Symptome persistieren oder rezidivieren oder wenn die Methämoglobinspiegel wesentlich höher als der klinische Normalbereich bleiben (siehe wichtige Sicherheitshinweise in Abschnitt 4.4).

Die Behandlung dauert üblicherweise nicht länger als einen Tag.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Methylthioniniumchlorid Proveblue ist hypotonisch und kann in 50 ml Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden, um lokale Schmerzen zu vermeiden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.

Es muss sehr langsam über einen Zeitraum von 5 Minuten injiziert werden.

Es darf nicht subkutan oder intrathekal injiziert werden.

Hinweise zur Handhabung und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Thiazinfarbstoffe
- Patienten mit Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD)
- Mangel aufgrund des Risikos einer hämolytischen Anämie
- Patienten mit durch Nitrit induzierter Methämoglobinämie während der Behandlung von Zyanid-Vergiftung
- Patienten mit Methämoglobinämie durch Chloratvergiftung
- Mangel an NADPH (Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat)-Reduktase.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Methylthioniniumchlorid Proveblue muss sehr langsam über einen Zeitraum von 5 Minuten injiziert werden, um zu verhindern, dass hohe lokale Konzentrationen der Substanz zusätzliches Methämoglobin produzieren.

Es verleiht dem Urin und dem Stuhl eine blaugrüne Farbe sowie der Haut eine blaue Farbe, was die Diagnose einer Zyanose erschweren kann.

Bei Patienten mit durch Anilin induzierter Methämoglobinämie können wiederholte Dosen von Methylthioniniumchlorid erforderlich sein. Während der Behandlung mit Methylthioniniumchlorid ist Vorsicht geboten, da diese Behandlung die Bildung von Heinz-Körpern verstärken und die hämolytische Anämie verschlimmern kann. Daher sollten niedrigere Dosen in Betracht gezogen und eine kumulative Gesamtdosis von 4 mg/kg nicht überschritten werden.

Methylthioniniumchlorid Proveblue kann eine durch Dapson induzierte hämolytische Anämie aufgrund der Bildung des reaktiven Metaboliten Dapsonhydroxylamin, der Hämoglobin oxidiert, verschlimmern. Es wird empfohlen, bei Patienten mit einer durch Dapson induzierten Methämoglobinämie im Laufe der Behandlung eine kumulative Dosis von 4 mg/kg nicht zu überschreiten.

Bei Verdacht auf Methämoglobinämie ist es ratsam, die Sauerstoffsättigung nach Möglichkeit mittels CO-Oxymetrie zu messen, da die Pulsoxymetrie während der Verabreichung von Methylthioniniumchlorid einen falschen Messwert für die Sauerstoffsättigung liefern kann.

Anästhesisten sollten bei Patienten unter Dapsontherapie sorgfältig auf eine Methämoglobinämie und bei Verabreichung von Methylthioniniumchlorid Proveblue auf eine mögliche Störung des BIS (Bispektraler Index) achten.

Während und nach der Behandlung mit Methylthioniniumchlorid Proveblue sind das Elektrokardiogramm (EKG) und der Blutdruck zu überwachen, da Hypotonie und Herzrhythmusstörungen mögliche Nebenwirkungen sind (siehe Abschnitt 4.8).

Ein Nichtansprechen auf Methylthioniniumchlorid deutet auf einen Cytochrom-b5-Reduktase-Mangel, einen Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel oder eine Sulfhämoglobinämie hin. In diesem Fall sollten alternative Behandlungsmöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

Methylthioniniumchlorid kann bei Anwendung in Kombination mit serotonergen Arzneimitteln ein schweres oder tödlich verlaufendes Serotoninsyndrom verursachen. Die gleichzeitige Anwendung von Methylthioniniumchlorid und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRIs), Monoaminoxidase-Hemmern und Opioiden ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die mit einer Kombination aus Methylthioniniumchlorid und serotonergen Arzneimitteln behandelt werden, sollten hinsichtlich des Auftretens des Serotoninsyndroms überwacht werden. Falls Symptome eines Serotoninsyndroms auftreten, ist Methylthioniniumchlorid abzusetzen und eine unterstützende Behandlung einzuleiten.

Patienten mit Hyperglykämie oder Diabetes mellitus

Bei Verdünnung in Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) ist Methylthioniniumchlorid bei Patienten mit Hyperglykämie oder Diabetes mellitus mit Vorsicht anzuwenden, da diese Zustände durch die Glucoselösung verschlimmert werden können.

Kinder und Jugendliche

Äußerste Vorsicht ist bei Verabreichung an Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten geboten, da bei ihnen niedrigere Konzentrationen von NADPH-Methämoglobin-Reduktase erforderlich sind, um Methämoglobin zu Hämoglobin zu reduzieren. Daher sind diese Kinder anfälliger für eine durch hohe Dosen von Methylthioniniumchlorid ausgelöste Methämoglobinämie.

Photosensitivität

Methylthioniniumchlorid kann eine kutane Photosensitivitätsreaktion verursachen bei Exposition mit starken Lichtquellen, wie Phototherapie, solche, die in Operationssälen verfügbar sind oder lokale Beleuchtungsvorrichtungen wie Pulsoximeter.

Empfehlen Sie den Patienten, Schutzmaßnahmen gegen Lichteinwirkung zu ergreifen, da Photosensitivität nach der Verabreichung von Methylthioniniumchlorid auftreten kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Methylthioniniumchlorid sollte vermieden werden bei Patienten unter Behandlung mit Arzneimitteln, die die Serotonin-Wirkung verstärken weil die Möglichkeit schwerer zentralnervöser Reaktionen besteht, darunter das potenziell tödlich verlaufende Serotoninsyndrom. Dazu gehören SSRI (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), Bupropion, Bupiron, Clomipramin, Mirtazapin und Venlafaxin. Opioide, zum Beispiel Tramadol, Fentanyl, Pethidin und Dextromethorphan, können bei Anwendung in Kombination mit Methylthioniniumchlorid ebenfalls das Risiko der Entwicklung eines Serotoninsyndroms erhöhen. Wenn die intravenöse Anwendung von Methylthioniniumchlorid bei Patienten, die mit solchen Arzneimitteln behandelt werden, nicht vermeidbar ist, sollte die niedrigstmögliche Dosis gewählt und der Patient bis zu 4 Stunden nach der Verabreichung sorgfältig auf zentralnervöse Wirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Methylthioniniumchlorid ist ein wirksamer reversibler Monoaminoxidase-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4).

Methylthioniniumchlorid ist ein *In-vitro-Induktor* von CYP1A2. Diese Wechselwirkung wird als klinisch nicht relevant angesehen, da die Behandlung mit Methylthioniniumchlorid normalerweise nicht länger als einen Tag dauert.

In einer Studie über Arzneimittelinteraktionen hatte eine einzelne intravenöse Dosis von 2 mg/kg Methylthioniniumchlorid Proveblue keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Midazolam (CYP3A4), Koffein (CYP1A2), Omeprazol (CYP2C19), Warfarin (CYP2C9) und Dextromethorphan (CYP2D6).

Methylthioniniumchlorid ist ein potenter Inhibitor der Transporter OCT2, MATE1 und MATE2-K. Die klinische Relevanz dieser Hemmungen ist nicht bekannt. Die Verabreichung von Methylthioniniumchlorid Proveblue kann vorübergehend die Exposition von Wirkstoffen, einschließlich Cimetidin, Metformin und Aciclovir erhöhen, die in erster Linie über renale OCT2- oder MATE-abhängige Transportmechanismen ausgeschieden werden.

Methylthioniniumchlorid ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp). Die klinische Relevanz wird aufgrund der vorübergehenden Anwendung einer Einzeldosis, die in der Regel nur in Notsituationen erfolgt, als äußerst gering eingestuft.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten Erfahrungen mit der Anwendung von Methylthioniniumchlorid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Methylthioniniumchlorid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich, z. B. bei lebensbedrohlicher Methämoglobinämie.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Methylthioniniumchlorid in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Methylthioniniumchlorid in die Milch wurde nicht bei Tieren untersucht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Auf der Basis von kinetischen Daten soll das Stillen bis 8 Tage nach der Behandlung mit Methylthioniniumchlorid Proveblue unterbrochen werden.

Fertilität

In vitro wurde gezeigt, dass Methylthioniniumchlorid die Motilität menschlicher Spermien dosisabhängig herabsetzt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Methylthioniniumchlorid hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Verkehrstüchtigkeit kann durch Verwirrtheit, Schwindel und mögliche Sehstörungen beeinträchtigt sein.

Das Risiko ist jedoch begrenzt, da das Arzneimittel zur akuten Anwendung nur in Notfallsituationen im Krankenhaus vorgesehen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Schwindel, Parästhesie, Geschmacksstörung, Übelkeit, Hautverfärbungen, Chromaturie, Hyperhidrosis, Schmerzen an der Injektionsstelle und Schmerzen in einer Extremität.

Die intravenöse Injektion von Methylthioniniumchlorid verursachte gelegentlich Hypotonie und Herzrhythmusstörungen, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen können.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen treten bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 0 bis 17 Jahren) nach intravenöser Anwendung auf (mit Ausnahme von Hyperbilirubinämie, die nur bei Säuglingen beobachtet wurde). Die Häufigkeiten sind nicht bekannt (auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Wo Häufigkeiten angegeben sind, basieren sie auf sehr kleinen Populationen.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Methämoglobinämie	Nicht bekannt
	Hyperbilirubinämie ¹	Nicht bekannt
	Hämolytische Anämie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustand	Nicht bekannt
	Agitation	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel,	Sehr häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Angst	Häufig
	Tremor	Nicht bekannt
	Fieber	Nicht bekannt
	Aphasie	Nicht bekannt
	Parästhesie	Sehr häufig
	Geschmacksstörung	Sehr häufig
	Serotoninsyndrom bei gleichzeitiger Anwendung serotonerger Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5)	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Mydriasis	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Herzrhythmusstörung	Nicht bekannt
	Tachykardie	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Nicht bekannt
	Hypotonie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Nicht bekannt
	Tachypnoe	Nicht bekannt
	Hypoxie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit,	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Bauchschmerzen	Häufig
	Stuhlverfärbung (blaugrün)	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des	Hautverfärbung (blau)	Sehr häufig

Unterhautzellgewebes	Schwitzen	Sehr häufig
	Urtikaria	Nicht bekannt
	Phototoxizität/Photosensitivität	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Chromaturie (blaugrün)	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thoraxschmerzen	Häufig
	Lokale Gewebsnekrose an der Injektionsstelle	Nicht bekannt
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Häufig
Untersuchungen	Hämoglobin erhöht	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen in einer Extremität	Sehr häufig

¹ Nur bei Säuglingen beobachtet

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen sind dieselben wie bei Erwachsenen (außer Hyperbilirubinämie, die nur bei Säuglingen beobachtet wurde).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Personen ohne Methämoglobinämie

Die Verabreichung hoher intravenöser Dosen (≥ 7 mg/kg) von Methylthioniumchlorid Proveblue an Personen ohne Methämoglobinämie führt zu Übelkeit und Erbrechen, Engegefühl in der Brust, Thoraxschmerzen, Tachykardie, Ängstlichkeit, starkem Schwitzen, Tremor, Mydriasis, blaugrüner Färbung des Urins, blauer Färbung von Haut und Schleimhäuten, Bauchschmerzen, Schwindel, Parästhesie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Hypertonie, leichter Methämoglobinämie (bis zu 7 %) und elektrokardiografischen Veränderungen (T-Wellen-Abflachung oder -Inversion). Diese Symptome klingen im Allgemeinen innerhalb von 2-12 Stunden nach der Injektion wieder ab.

Personen mit Methämoglobinämie

Kumulative Dosen von Methylthioniumchlorid können zu Dyspnoe und Tachypnoe, vermutlich bedingt durch die reduzierte Sauerstoffverfügbarkeit infolge der Methämoglobinämie, Thoraxschmerzen, Tremor, Zyanose und hämolytischer Anämie führen.

Eine hämolytische Anämie wurde auch bei schwerer Überdosierung (20-30 mg/kg) bei Säuglingen und Erwachsenen mit durch Anilin oder Chlorate verursachter Methämoglobinämie beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Hämolyse kann eine Hämodialyse durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Säuglingen wurde nach Verabreichung von 20 mg/kg Methylthioniumchlorid eine Hyperbilirubinämie beobachtet.

Zwei Säuglinge verstarben nach Verabreichung von 20 mg/kg Methylthioniniumchlorid. Bei beiden Säuglingen lagen komplexe medizinische Umstände vor, und sie sprachen nur teilweise auf Methylthioniniumchlorid an.

Der Patient sollte unter Beobachtung bleiben, der Methämoglobinspiegel sollte überwacht und bei Bedarf sollten geeignete unterstützende Maßnahmen getroffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: alle übrigen therapeutischen Mittel, Antidote,
ATC-Code: V03AB17

In vivo beschleunigt Methylthioniniumchlorid in niedriger Konzentration die Konversion von Methämoglobin zu Hämoglobin.

Es wurde beobachtet, dass Methylthioniniumchlorid Proveblue Gewebe selektiv färbt. Die Anwendung in der Nebenschilddrüsenchirurgie (keine Indikation) hat bei gleichzeitiger Verabreichung mit serotonergen Arzneimitteln zu unerwünschten zentralnervösen Wirkungen geführt (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Methylthioniniumchlorid zur Behandlung der Methämoglobinämie bei Kindern und Jugendlichen wurde in zwei retrospektiven Studien und einer offenen randomisierten klinischen Prüfung nachgewiesen. Fallberichte über die Wirksamkeit finden sich auch in der Literatur. Siehe Abschnitt 4.4 bezüglich wichtiger Sicherheitsinformationen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylthioniniumchlorid Proveblue wird nach intravenöser Anwendung rasch in die Gewebe aufgenommen. Auch auf oralem Weg wird es gut resorbiert. Der größte Teil der Dosis wird im Urin ausgeschieden, gewöhnlich in Form von Leucomethylthioniniumchlorid.

Die mittlere (SD) terminale Halbwertszeit von Methylthioniniumchlorid nach intravenöser Verabreichung beträgt 24,7 (7,2) Stunden.

Nach einer Einzeldosis von 1 mg/kg Methylthioniniumchlorid stieg die $AUC_{0-96Std.}$ bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 60 – 89 ml/min/1,73 m²), mittelschwerer (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) bzw. schwerer (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung um 52 %, 116 % bzw. 192 %. Die C_{max} stieg um 42 %, 34 % bzw. 15 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung. Die Halbwertszeit blieb bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung unverändert. Eine längere mittlere Halbwertszeit von 33 Stunden wurde bei Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet.

Die $AUC_{0-96Std.}$ von Azure B nach einer Einzeldosis von 1 mg/kg stieg bei Probanden mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 60 – 89 ml/min/1,73 m²), mittelschwerer (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) bzw. schwerer (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²) Nierenfunktionsstörung um 29 %, 94 % bzw. 339 %. Die C_{max} stieg um 23 %, 13 % bzw. 65 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung.

Methylthioninium Proveblue ist ein *In-vitro*-Inhibitor von P-gp.

Methylthioninium Proveblue ist kein *In-vitro*-Substrat für BCRP oder OCT2 und ist kein *In-vitro*-Inhibitor von BCRP, OAT1 oder OAT3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Eine einmonatige Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe bei Hunden zeigte keine makroskopischen toxischen Wirkungen.

Nebenwirkungen, die nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren eine mäßige regenerative Anämie einhergehend mit erhöhter mittlerer Thrombozytenzahl und Fibrinogenspiegeln, ein minimaler Anstieg der mittleren Gesamtbilirubin-Blutwerte und eine erhöhte Inzidenz von moderaten Urinbilirubinwerten.

Genotoxizität

Methylthioniniumchlorid war in Genmutationstests an Bakterien und Mauslymphomzellen mutagen, nicht jedoch in einem In-vivo-Maus-Mikrokerntest bei intravenöser Verabreichung in einer Dosis von 62 mg/kg.

Karzinogenität

Hinweise auf eine karzinogene Aktivität von Methylthioniniumchlorid zeigten sich bei männlichen Mäusen und männlichen Ratten. Bei weiblichen Mäusen wurde ein nicht eindeutiger Hinweis auf eine karzinogene Aktivität beobachtet. Bei weiblichen Ratten wurde kein Hinweis auf eine karzinogene Aktivität beobachtet.

Reproduktionstoxizität

In vitro wurde gezeigt, dass Methylthioniniumchlorid die Motilität menschlicher Spermien dosisabhängig herabsetzt. Außerdem hemmt es nachweislich das Wachstum kultivierter Maus-Zweizellenembryos und die Produktion von Progesteron in kultivierten humanen Lutealzellen. Bei Ratten und Kaninchen wurden teratogene Wirkungen sowie fetale und maternale Toxizität festgestellt. Außerdem wurden bei Ratten erhöhte Resorptionsraten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es darf vor Allem nicht mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion gemischt werden, weil nachgewiesen wurde, dass Chlorid die Löslichkeit von Methylthioniniumchlorid reduziert.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem Öffnen oder Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/Verdünnungs schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen des gebrauchsfertigen Arzneimittels in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Ampulle in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glas-Ampullen.

Jeder Umkarton enthält einen Einsatz mit 5 Ampullen à 10 ml.

Jeder Umkarton enthält einen Einsatz mit 5 oder 20 Ampullen à 2 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

Methylthioniniumchlorid Proveblue kann in 50 ml Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden, um lokale Schmerzen zu vermeiden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.

Es wird empfohlen, vor der Anwendung zu überprüfen, ob die Lösung frei von Partikeln ist.

Methylthioniniumchlorid Proveblue darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt, nicht klar oder trüb ist oder Ausfällungen oder Partikel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6 Mai 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml Injektionslösung
Methylthioniniumchlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung enthält 5 mg Methylthioniniumchlorid.
Jede 10-ml-Ampulle enthält 50 mg Methylthioniniumchlorid.
Jede 2-ml-Ampulle enthält 10 mg Methylthioniniumchlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
5 Ampullen zu 10 ml

50 mg/10 ml

5 Ampullen zu 2 ml
20 Ampullen zu 2 ml
10 mg/2 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur intravenösen Anwendung.
Zur langsamen intravenösen Injektion.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Das Arzneimittel ist unmittelbar nach dem Öffnen oder Verdünnen zu verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Ampulle in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zur einmaligen Anwendung.

Nicht verbrauchte Lösung in den geöffneten Ampullen muss entsorgt werden.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

AMPULLE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml Injektionslösung
Methylthioniniumchlorid
Nur zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Methylthioniniumchlorid Proveblue 5 mg/ml Injektionslösung Methylthioniniumchlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Methylthioniniumchlorid Proveblue und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Methylthioniniumchlorid Proveblue beachten?
3. Wie ist Methylthioniniumchlorid Proveblue anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Methylthioniniumchlorid Proveblue aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Methylthioniniumchlorid Proveblue und wofür wird es angewendet?

Methylthioniniumchlorid (auch als Methylenblau bezeichnet) gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Antidote bezeichnet werden.

Methylthioniniumchlorid Proveblue wird bei Ihnen oder Ihrem Kind (0-17 Jahre) angewendet, um eine durch Arzneimittel oder Chemikalien hervorgerufene Schädigung des Blutes zu behandeln, die als Methämoglobinämie bezeichnet wird.

Bei einer Methämoglobinämie enthält Ihr Blut zu viel Methämoglobin (eine anormale Form von Hämoglobin, die keinen Sauerstoff durch Ihren Körper transportieren kann). Dieses Arzneimittel hilft, Ihren Hämoglobinwert zu normalisieren und den ausreichenden Sauerstofftransport im Blut wiederherzustellen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Methylthioniniumchlorid Proveblue beachten ?

Methylthioniniumchlorid Proveblue darf nicht angewendet werden

- wenn Sie überempfindlich gegen Methylthioniniumchlorid oder andere Thiazinfarbstoffe sind.
- wenn Ihr Körper nicht genug von dem Enzym G6PD (Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase) produziert.
- wenn Ihr Körper nicht genug von dem Enzym NADPH-Reduktase (Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat-Reduktase) produziert.
- wenn Ihre Bluterkrankung durch Nitrit verursacht wurde während der Behandlung von einer Zyanid-Vergiftung.
- wenn Ihre Bluterkrankung durch eine Chloratvergiftung verursacht wurde.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Methylthioniniumchlorid Proveblue anwenden

- Bei mittelschwerer oder schwerer Nierenerkrankung ist eine niedrigere Einzeldosis (1 bis maximal 2 mg/kg) erforderlich.

- wenn Ihre Bluterkrankung durch eine in Farbstoffen enthaltene Chemikalie namens Anilin verursacht wurde. In diesem Fall können niedrigere Dosen erforderlich sein, und die kumulative Gesamtdosis sollte 4 mg/kg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation).
- wenn Ihre Bluterkrankung durch ein Arzneimittel namens Dapson (zur Behandlung von Lepra und anderen Hautkrankheiten) verursacht wurde. In diesem Fall können niedrigere Dosen erforderlich sein, und die kumulative Gesamtdosis sollte 4 mg/kg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 3).
- wenn Sie an erhöhtem Blutzucker oder Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) leiden, da diese Erkrankungen durch die Glucoselösung, mit der das Arzneimittel verdünnt wird, verschlimmert werden können.
- Ihr Urin und Stuhl kann sich blaugrün verfärben und Ihre Haut kann sich blau verfärben, wenn Sie mit Methylthioniniumchlorid Proveblue behandelt werden. Diese Verfärbungen sind normal und verschwinden nach Ende der Behandlung wieder.

Wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Photosensitivität

Methylthioniniumchlorid kann eine Lichtempfindlichkeitsreaktion der Haut verursachen (Reaktion ähnlich wie bei Sonnenbrand), wenn Sie starken Lichtquellen ausgesetzt sind, beispielsweise Lichttherapie, Beleuchtung in Operationssälen und Pulsoximeter.

Es sollten Maßnahmen zum Schutz vor Lichteinwirkung ergriffen werden.

Kontrolluntersuchungen

Während und nach der Behandlung mit Methylthioniniumchlorid Proveblue werden Kontrolluntersuchungen bei Ihnen durchgeführt.

Kinder

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Methylthioniniumchlorid Proveblue ist erforderlich:

- Bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter bis zu 3 Monaten werden niedrigere Dosen empfohlen (siehe Abschnitt 3 dieser Gebrauchsinformation).

Anwendung von Methylthioniniumchlorid Proveblue mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Methylthioniniumchlorid sollte Ihnen nicht gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen oder Angst, die den biochemischen Botenstoff Serotonin im Gehirn beeinflussen, gegeben werden. Bei Anwendung von Methylthioniniumchlorid zusammen mit diesen Arzneimitteln kann ein Serotoninsyndrom auftreten, das potenziell lebensbedrohlich ist. Solche Arzneimittel sind:

- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), wie zum Beispiel Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und Zimelidin
- Bupropion
- Buspiron
- Clomipramin
- Mirtazapin
- Venlafaxin.
- Monoaminoxidase-Hemmer.

Opioide, zum Beispiel Tramadol, Fentanyl, Pethidin und Dextromethorphan, können bei Anwendung in Kombination mit Methylthioniniumchlorid ebenfalls das Risiko der Entwicklung eines Serotoninsyndroms erhöhen.

Wenn die intravenöse Anwendung von Methylthioniniumchlorid Proveblue jedoch zwingend erforderlich ist, sollte Ihnen die niedrigstmögliche Dosis gegeben werden, und Sie sollten bis zu 4 Stunden nach der Gabe sorgfältig überwacht werden.

Falls Sie Zweifel haben, ob Ihnen dieses Arzneimittel gegeben werden sollte, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Die Anwendung von Methylthioniniumchlorid Proveblue während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, sie ist zwingend erforderlich, zum Beispiel in einer lebensbedrohlichen Situation.

Da keine Daten darüber vorliegen, ob Methylthioniniumchlorid in die Muttermilch übergeht, sollte das Stillen bis 8 Tage nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel unterbrochen werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen kein Fahrzeug führen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, da die Anwendung von Methylthioniniumchlorid mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

3. Wie ist Methylthioniniumchlorid Proveblue anzuwenden?

Ihr Arzt wird Ihnen dieses Arzneimittel langsam über einen Zeitraum von 5 Minuten in eine Vene (intravenös) injizieren.

Erwachsene, Kinder über 3 Monate und ältere Patienten

Die übliche Dosis ist 1 bis 2 mg pro Kilogramm Ihres Körpergewichts, d. h. 0,2 bis 0,4 ml pro kg, gegeben über einen Zeitraum von 5 Minuten. Nach einer Stunde kann eine zweite Dosis gegeben werden, falls erforderlich.

Die empfohlene kumulative Höchstdosis für die gesamte Behandlung ist 7 mg/kg.

Falls Ihre Bluterkrankung durch Anilin oder Dapson verursacht wurde, sollte die kumulative Gesamtdosis 4 mg/kg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 2).

Die Behandlung sollte normalerweise nicht länger als einen Tag dauern.

Nierenfunktionsstörung

Bei Säuglingen über 3 Monaten, Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Dosierung für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) 1-2 mg/kg Körpergewicht. Wird eine Dosis von 1 mg/kg verabreicht, kann eine Stunde nach der ersten Dosis eine weitere Dosis von 1 mg/kg verabreicht werden, wenn die Symptome anhalten oder wiederkehren oder wenn die Methämoglobinwerte deutlich über dem normalen klinischen Bereich bleiben. Die empfohlene maximale kumulative Dosis für die gesamte Behandlungsdauer beträgt 2 mg/kg.

Bei Säuglingen über 3 Monaten, Kindern und Jugendlichen sowie bei Erwachsenen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) wird eine Einzeldosis von 1 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Die empfohlene maximale kumulative Dosis für die gesamte Behandlungsdauer beträgt 1 mg/kg.

Methylthioniniumchlorid ist bei Säuglingen im Alter von 3 Monaten oder jünger und bei Neugeborenen mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²) mit Vorsicht anzuwenden, da keine Daten vorliegen und Methylthioniniumchlorid überwiegend über

die Nieren ausgeschieden wird. Niedrigere kumulative maximale Dosen (< 0,5 mg/kg Körpergewicht) können in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Säuglinge bis 3 Monate

Die empfohlene Dosis ist 0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht, d. h. 0,06 bis 0,1 ml/kg, gegeben über einen Zeitraum von 5 Minuten.

Nach einer Stunde kann eine Wiederholungs-dosis (0,3 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht, d. h. 0,06-0,1 ml/kg) gegeben werden, falls die Symptome anhalten oder erneut auftreten. Die Behandlung sollte normalerweise nicht länger als einen Tag dauern.

Dieses Arzneimittel kann in 50 ml Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden, um lokale Schmerzen zu vermeiden, insbesondere bei Kindern.

Wenn Ihnen eine größere Menge von Methylthioniniumchlorid Proveblue gegeben wurde, als Ihnen gegeben werden sollte

Da Ihnen dieses Arzneimittel im Krankenhaus gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass Ihnen zu viel oder zu wenig davon gegeben wird. Sie sollten jedoch Ihren Arzt informieren, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Übelkeit
- Magenschmerzen
- Brustschmerzen
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Schwitzen
- Verwirrtheit
- Anstieg der Konzentration von Methämoglobin (eine anormale Form von Hämoglobin im Blut)
- Bluthochdruck
- Kurzatmigkeit
- ungewöhnlich schneller Herzschlag
- Zittern (Tremor)
- Hautverfärbung; Ihre Haut kann sich blau verfärben
- Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, wodurch Ihre Haut blass werden kann und Sie kurzatmig werden und sich schwach fühlen können
- Gelbsucht (gelbliche Verfärbung von Haut und Augen); wurde nur bei Säuglingen beobachtet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Methylthioniniumchlorid Proveblue Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Diese Nebenwirkungen sind bei Erwachsenen und Kindern gleich, abgesehen von Gelbsucht, die nur bei Säuglingen beobachtet wurde.

- **Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Gliederschmerzen
 - Schwindelgefühl
 - Schweißausbrüche
 - Hautverfärbung Ihre Haut kann sich blau verfärben.
 - blauer oder grüner Urin
 - Taubheit und Kribbeln

- Geschmacksveränderungen im Mund
- Übelkeit
- **Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
 - Magenschmerzen
 - Schmerzen im Brustraum
 - Kopfschmerzen
 - Angst
 - Schmerzen an der Einstichstelle
 - Erbrechen
- **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
 - Serotoninsyndrom, wenn Methylthioniniumchlorid Proveblue zusammen mit bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen oder Angst angewendet wurde, siehe Abschnitt 2
 - verringerte Hämoglobinwerte (ein Eiweiß in den roten Blutkörperchen, das den Sauerstoff im Blut transportiert) können bei Blutuntersuchungen gemessen werden
 - Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, wodurch Ihre Haut blass werden kann und Sie kurzatmig werden und sich schwach fühlen können
 - lokale Gewebeschäden an der Injektionsstelle
 - Gelbsucht (gelbliche Verfärbung von Haut und Augen); wurde nur bei Säuglingen beobachtet
 - Sprachstörungen
 - hoher oder niedriger Blutdruck
 - Unruhe
 - Sauerstoffmangel
 - unregelmäßiger Herzschlag, einschließlich ungewöhnlich langsamer oder schneller Herzschlag
 - schwere allergische Reaktion (sogenannte anaphylaktische Reaktion, die zum Anschwellen von Rachen oder Gesicht, Atembeschwerden oder schwerem Hautausschlag führen kann)
 - Anstieg der Konzentration von Methämoglobin (eine anormale Form von Hämoglobin im Blut)
 - Kurzatmigkeit
 - Verwirrtheit
 - Tremor
 - Nesselsucht
 - Fieber
 - beschleunigte Atmung
 - erweiterte Pupillen
 - verfärbter Stuhl, kann grün oder blau aussehen
 - erhöhte Empfindlichkeit Ihrer Haut gegenüber Licht (Photosensitivität).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Methylthioniniumchlorid Proveblue aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Ampulle nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Bevor Ihnen die Injektion gegeben wird, überprüft der Arzt oder das medizinische Fachpersonal, ob das auf dem Etikett angegebene Verfalldatum abgelaufen ist.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Die Ampulle in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Arzneimittel ist unmittelbar nach dem Öffnen oder Verdünnen zu verwenden.

Methylthioniniumchlorid Proveblue darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt, nicht klar oder trüb ist oder Ausfällungen oder Partikel enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Methylthioniniumchlorid Proveblue enthält

- Der Wirkstoff ist Methylthioniniumchlorid.
- Jeder ml Lösung enthält 5 mg Methylthioniniumchlorid.
- Jede 10-ml-Ampulle enthält 50 mg Methylthioniniumchlorid.
- Jede 2-ml-Ampulle enthält 10 mg Methylthioniniumchlorid.
- Der sonstige Bestandteil ist Wasser für Injektionszwecke.

Wie Methylthioniniumchlorid Proveblue aussieht und Inhalt der Packung

Methylthioniniumchlorid Proveblue ist eine klare dunkelblaue Injektionslösung in klaren Glasampullen.

Jeder Umkarton enthält einen Einsatz mit 5 Ampullen à 10 ml.

Jeder Umkarton enthält einen Einsatz mit 5 Ampullen à 2 ml.

Jeder Umkarton enthält einen Einsatz mit 20 Ampullen à 2 ml.

Pharmazeutischer Unternehmer

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, Frankreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mediwings Pharma Kft.
Tel.: + 36 28 410 463

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

Nederland

Pharmanovia Benelux B.V.

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

Laboratoires ETHYPHARM

Tel: + 33 1 41 12 65 63

Ísland

Pharmanovia A/S

Sími: + 45 33 33 76 33

Italia

Altais Pharma S.r.l

Tel: + 39 06 97 79 70 29

Κύπρος

Isangen Pharma Cyprus Ltd

Τηλ: + 357-24-638833

Latvija

Provepharm SAS

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

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

Dynamic Medical Solutions

Tel: + 40 (0)725596648

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)

Laboratoires ETHYPHARM

Tel: + 33 1 41 12 65 63

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

<-----

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung zur intravenösen Anwendung

Nach dem Öffnen unverzüglich verwenden. Sehr langsam über einen Zeitraum von 5 Minuten injizieren.

Methylthioniniumchlorid Proveblue ist hypotonisch und kann in 50 ml Glucose-Injektionslösung 50 mg/ml (5 %) verdünnt werden, um lokale Schmerzen zu vermeiden, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen.

Es darf nicht mit Natriumchlorid-Lösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9%) verdünnt werden, weil nachgewiesen wurde, dass Chlorid die Löslichkeit von Methylthioniniumchlorid reduziert.

Weitere Informationen darüber, wie Methylthioniniumchlorid Proveblue angewendet werden kann, siehe Abschnitt 3 der Gebrauchsinformation.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.