

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim

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 Wiederholungsdosis (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

Auf der Grundlage der verfügbaren Studiendaten kann keine Empfehlung zur Dosisanpassung ausgesprochen werden.

Siehe Abschnitt 5.2.

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 Wiederholungsdosis (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) und Monoaminoxidase-Hemmern 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 Beleuchtungsrichtungen 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, Buspiron, Clomipramin, Mirtazapin und Venlafaxin. Opiode, 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).

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim

Methylthioniniumchlorid ist ein wirksamer reversibler Monoaminoxidase-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4) Methylthioniniumchlorid ist ein *In-vitro-Inhibitor* von CYP1A2. Diese Wechselwirkung wird als klinisch nicht relevant angesehen, da die Behandlung mit Methylthioniniumchlorid normalerweise nicht länger als ein 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
Herzkrankungen	Herzrhythmusstörung	Nicht bekannt
	Tachykardie	Nicht bekannt
Gefäßkrankungen	Hypertonie	Nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
	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 Unterhautzellgewebes	Hautverfärbung (blau)	Sehr häufig
	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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D - 53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Personen ohne Methämoglobinämie

Die Verabreichung hoher intravenöser Dosen (≥ 7 mg/kg) von Methylthioniniumchlorid 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 Methylthioniniumchlorid 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 Methylthioniniumchlorid 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.

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH
Werner-von-Siemens-Str. 14-28
64625 Bensheim

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Methylthioniniumchlorid Proveblue wird nach intravenöser Anwendung rasch in das 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. Methylthioniniumchlorid Proveblue ist ein *In-vitro*-Inhibitor von P-gp. Methylthioniniumchlorid Proveblue ist kein *In-vitro*-Substrat für BCRP oder OCT2 und ist kein *In-vitro*-Inhibitor von BCRP, OAT1 oder OAT3.

Pharmakokinetik bei Bevölkerungsgruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion.

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 Cmax 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/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung um 29 %, 94 % bzw. 339 %. Die Cmax stieg um 23 %, 13 % bzw. 64 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung.

Pharmakokinetik bei Bevölkerungsgruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Nach einer Einzeldosis von 1 mg/kg Methylthioniniumchlorid stieg die AUC_{0-96h} bei Probanden mit leichter (Child-Pugh-Score 5-6), mittelschwerer (Child-Pugh-Score 7-9) bzw. schwerer (Child-Pugh-Score 10-15) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden um +81 %, +35 % bzw. +35 % an. Die Cmax stieg bei Probanden mit leichter bzw. mittelschwerer Leberfunktionsstörung um +24 % bzw. +22 % und sank bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden um -13 %. Die Halbwertszeiten waren bei gesunden Probanden und Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung ähnlich. Die AUC_{0-96h} von Azure B stieg bei Probanden mit leichter (Child-Pugh-Score 5-6) Leberfunktionsstörung auf +71 % und sank bei Probanden mit mittelschwerer (Child-Pugh-Score 7-9) bzw. schwerer (Child-Pugh-Score 10-15) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden um -21 % bzw. -41 %. Die Cmax blieb bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung unverändert und sank bei Probanden mit mittelschwerer bzw. schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Probanden um -28 % bzw. -48 %. Sämtliche Evidenzen lassen keine eindeutige und konsistente Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Methylthioniniumchlorid und Azure B erkennen.

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 mini-

maler 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-Zweizellembryos 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

4 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 <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. Stand der letzten Überarbeitung

Oktober 2025