

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

PROVEBLUE

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PROVEBLUE

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Cloruro de metiltioninio

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución.

Cada ampolleta contiene:

Cloruro de metiltioninio	10 mg	50 mg
Vehículo cbp	2 mL	10 mL

IV. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Tratamiento sintomático agudo de la metahemoglobinemia inducida por medicamentos y sustancias químicas, en pacientes pediátricos y adultos.

V. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro colorante derivado de la tiazina.
- Pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) debido al riesgo de anemia hemolítica.
- Pacientes con metahemoglobinemia inducida por nitrito durante el tratamiento de la intoxicación por cianuro.
- Pacientes con metahemoglobinemia por intoxicación de cloratos.
- Déficit de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) reductasa.

VI. PRECAUCIONES GENERALES

23300EL870108

Página 1 de 10

Generalidades

Proveblue debe inyectarse muy lentamente durante un periodo de 5 minutos para evitar que las concentraciones locales elevadas del compuesto produzcan metahemoglobina adicional.

Confiere un color azul verdoso a la orina y las heces y un color azulado a la piel, lo que puede dificultar el diagnóstico de cianosis.

En pacientes con metahemoglobinemia inducida por la anilina, pueden ser necesarias dosis repetidas de cloruro de metiltioninio. Se recomienda precaución durante la administración de cloruro de metiltioninio, ya que este tratamiento puede exacerbar la formación de cuerpos de Heinz y la anemia hemolítica. Por consiguiente, deberá considerarse una reducción de la dosis, y la dosis acumulada total no deberá superar los 4 mg/kg.

Proveblue puede exacerbar la anemia hemolítica inducida por la dapsona debido a la formación de hidroxilamina, el metabolito reactivo de la dapsona que oxida la hemoglobina. Se recomienda no superar la dosis acumulada de 4 mg/kg durante el tratamiento en los pacientes con metahemoglobinemia inducida por la dapsona.

En caso de sospecha de metahemoglobinemia, es aconsejable comprobar la saturación de oxígeno mediante cooximetría, cuando se disponga de este método, ya que la pulsioximetría puede proporcionar una estimación falsa de la saturación de oxígeno durante la administración de cloruro de metiltioninio.

Los anestesiistas deben estar alerta ante la aparición de metahemoglobinemia en los pacientes tratados con dapsona y vigilar el BIS (índice biespectral) durante la administración de Proveblue®.

Se deben vigilar el electrocardiograma (ECG) y la presión arterial durante y después del tratamiento con Proveblue, ya que la hipotensión y las arritmias cardíacas son posibles reacciones adversas (ver sección IX).

La falta de respuesta al cloruro de metiltioninio indica una carencia de citocromo b5 reductasa, un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o sulfohemoglobinemia. Deberán tenerse en cuenta otros tratamientos alternativos.

El cloruro de metiltioninio puede causar síndrome serotoninérgico grave o mortal cuando se utiliza en combinación con fármacos serotoninérgicos. Evitar el uso concomitante del cloruro de metiltioninio con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNA), inhibidores de la monoaminooxidasa y opioides (ver sección X).

Se debe supervisar a los pacientes tratados con cloruro de metiltioninio en combinación con fármacos serotoninérgicos por la posible aparición del síndrome serotoninérgico. Si se producen síntomas del síndrome serotoninérgico, interrumpa el tratamiento con cloruro de metiltioninio e inicie un tratamiento complementario.

Pacientes con hiperglucemia o diabetes mellitus.

Si se diluye en solución inyectable de glucosa al 5 % (50 mg/ml), el cloruro de metiltioninio debe usarse con precaución en los pacientes con hiperglucemia o diabetes mellitus, ya que estos trastornos pueden exacerbarse con la solución de glucosa.

Población pediátrica

Deberá extremarse la precaución durante la administración a recién nacidos y lactantes menores de 3 meses debido a que se precisan concentraciones más bajas de NADPH-metahemoglobina reductasa para la reducción de metahemoglobina a hemoglobina, por lo que estos lactantes son más sensibles a la metahemoglobinemia producida por dosis altas de cloruro de metiltioninio.

Fotosensibilidad

El cloruro de metiltioninio puede causar una reacción de fotosensibilidad cutánea por exposición a fuentes de luz intensas como, por ejemplo, fototerapia, luces de quirófanos o de dispositivos de iluminación como, por ejemplo, los oxímetros de pulso.

Recomiende a los pacientes que adopten medidas de protección frente a la exposición a la luz, puesto que la fotosensibilidad se puede manifestar tras la administración del cloruro de metiltioninio.

VII. RESTRICCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No existen datos suficientes relativos al uso de cloruro de metiltioninio en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección XII). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Proveblue no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, por ejemplo, en caso de metahemoglobinemia potencialmente mortal.

Lactancia

No se sabe si el cloruro de metiltioninio se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de cloruro de metiltioninio en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Basándose en los datos farmacocinéticos, la lactancia materna debe suspenderse durante 8 días después del tratamiento con Proveblue.

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que se han observado durante los ensayos clínicos son mareos, parestesia, disgeusia, náuseas, cambios de color de la piel, cromaturia, sudoración, dolor en la zona de inyección y dolor en las extremidades.

La inyección intravenosa de cloruro de metiltioninio ha causado ocasionalmente hipotensión y arritmias cardíacas, y estos trastornos podrían resultar mortales en casos excepcionales.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla siguiente se han producido en adultos, niños y adolescentes (de 0 a 17 años de edad) tras la administración intravenosa. Las frecuencias no son conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia, si está indicada, se basa en una muestra muy pequeña.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Metahemoglobinemia,	Frecuencia no conocida
	Hiperbilirrubinemia ¹	Frecuencia no conocida
	Anemia hemolítica	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión	Frecuencia no conocida
	Agitación	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Temblor	Frecuencia no conocida
	Fiebre	Frecuencia no conocida
	Afasia	Frecuencia no conocida
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (ver las secciones VII y X)	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Midriasis	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Arritmia cardíaca	Frecuencia no conocida
	Taquicardia	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuencia no conocida
	Hipotensión	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuencia no conocida
	Taquipnea	Frecuencia no conocida
	Hipoxia	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes

	Cambio de color de las heces (azul verdoso)	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel (azul)	Muy frecuentes
	Sudoración	Muy frecuentes
	Urticaria	Frecuencia no conocida
	Fototoxicidad/Fotosensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia (azul verdoso)	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico	Frecuentes
	Necrosis tisular local en el lugar de inyección	Frecuencia no conocida
	Dolor en la zona de inyección	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Descenso de la hemoglobina	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Muy frecuentes

¹ Comunicado solo en lactantes

Población pediátrica

Las reacciones adversas son idénticas a las descritas en los adultos (excepto la hiperbilirrubinemia, que se ha observado solo en lactantes).

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

El cloruro de metiltioninio debe evitarse en los pacientes tratados con medicamentos que estimulen la transmisión serotoninérgica debido a la posible aparición de reacciones graves del SNC, incluido el síndrome serotoninérgico potencialmente mortal. Estos se incluyen: ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), bupropión, buspirona, clomipramina, mirtazapina y venlafaxina. Los opioides como tramadol, fentanilo, petidina y dextrometorfano, también pueden aumentar el riesgo de desarrollar el síndrome serotoninérgico, si se utilizan en combinación con cloruro de metiltioninio. Si no puede evitarse la administración intravenosa de cloruro de metiltioninio en pacientes tratados con medicamentos serotoninérgicos, se seleccionará la dosis más baja posible y se mantendrá al paciente en observación durante 4 horas después de la administración por si aparecen efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) (ver las secciones VII y IX).

El cloruro de metiltioninio es un potente inhibidor de la monoamina oxidasa potente (ver la sección VII).

El cloruro de metiltioninio es un inductor *in vitro* del CYP1A2. Esta interacción no se considera clínicamente relevante, ya que el tratamiento con cloruro de metiltioninio no suele exceder de un día.

En un estudio de interacción con otros medicamentos, una dosis única intravenosa de 2 mg/kg de Proveblue no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de midazolam

(CYP3A4), cafeína (CYP1A2), omeprazol (CYP2C19), warfarina (CYP2C9) y dextrometorfano (CYP2D6).

El cloruro de metiltioninio es un inhibidor potente de los transportadores OCT2, MATE1 y MATE2-K. Se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición. La administración de Proveblue puede aumentar de forma transitoria la exposición de medicamentos que se eliminan principalmente a través de transporte renal y que son dependientes de OCT2/MATE, incluyendo cimetidina, metformina y aciclovir.

El cloruro de metiltioninio es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp). Las consecuencias clínicas parecen ser mínimas teniendo en cuenta que se administra una sola vez y de forma transitoria como es habitual en situaciones de urgencia.

X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Toxicidad a dosis repetidas

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas de un mes de duración en perros no mostraron efectos tóxicos macroscópicos.

Las reacciones adversas, observadas con niveles de exposición similares a la exposición clínica y con posible relevancia para el uso clínico fueron anemia regenerativa moderada asociada a un aumento del recuento plaquetario medio y de las concentraciones de fibrinógeno, un aumento mínimo de los valores sanguíneos de bilirrubina total media y un aumento de la incidencia de bilirrubina en orina moderada.

Genotoxicidad

El cloruro de metiltioninio fue mutágeno en los análisis de mutación génica realizados en bacterias y en células de linfoma murino, pero no en el análisis in vivo de micronúcleo de ratón cuando se administró por vía intravenosa en dosis de 62 mg/kg.

Carcinogenicidad

Se han demostrado indicios de actividad carcinogénica del cloruro de metiltioninio en ratones macho y ratas macho. Se observaron indicios equívocos de actividad carcinogénica en ratonas. No se detectaron indicios de actividad carcinogénica en ratas hembra.

Toxicidad para la reproducción

Se ha demostrado que, in vitro, el cloruro de metiltioninio reduce la motilidad de los espermatozoides humanos de forma dependiente de la dosis. También se ha demostrado que inhibe el crecimiento de embriones murinos bicelulares cultivados y la producción de progesterona en células lúteas humanas cultivadas.

En ratas y conejos, se han observado efectos teratógenos, manifestados por toxicidad fetal y materna. En ratas, se ha observado un aumento de la velocidad de la resorción.

Fertilidad

Se ha demostrado que, in vitro, el cloruro de metiltioninio reduce la motilidad de los espermatozoides humanos de forma dependiente de la dosis.

XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Proveblue debe ser administrado por un profesional de la salud.

Dosis

Adultos

La dosis habitual es de 1 a 2 mg por kg de peso corporal, es decir, 0,2-0,4 ml por kg de peso corporal, administrados en un periodo de 5 minutos.

Puede administrarse una dosis repetida (1 a 2 mg/kg de peso corporal, es decir, 0,2-0,4 ml/kg de peso corporal) una hora después de la primera dosis en caso de síntomas persistentes o recurrentes o si los niveles de metahemoglobina siguen siendo significativamente mayores que el límite clínico normal.

El tratamiento no suele durar más de un día.

La dosis acumulada máxima recomendada durante todo el tratamiento es de 7 mg/kg y no debe superarse, ya que Cloruro de metiltioninio administrado en dosis superiores a la dosis máxima puede causar metahemoglobinemia en los pacientes propensos.

En caso de metahemoglobinemia inducida por la anilina o la dapsona, la dosis acumulada máxima recomendada durante todo el tratamiento es de 4 mg/kg (ver sección VII).

Se dispone de muy pocos datos para recomendar una dosis en infusión continua.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

En los bebés de más de 3 meses, niños y adolescentes y en adultos, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe 30-59 ml/min/1,73^{m2}) es de 1-2mg/kg de peso corporal. Si se administra una dosis de 1 mg/kg, se puede repetir una dosis de 1 mg/kg una hora después de la primera dosis en casos de síntomas persistentes o recurrentes

o si los niveles de metahemoglobina siguen siendo significativamente más altos que el rango clínico normal. La dosis máxima acumulada recomendada para el ciclo de tratamiento es de 2 mg/kg (ver sección V).

En los bebés de más de 3 meses, niños y adolescentes y en adultos, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15-29 ml/min/1,73m²) es una dosis única de 1 mg/kg de peso corporal. La dosis máxima acumulada recomendada para el curso del tratamiento es de 1 mg/kg.

El cloruro de metiltioninio debe utilizarse con precaución en bebés de 3 meses o menos y en recién nacidos con insuficiencia renal moderada o grave (TFGe de 15-59 ml/min/1,73m²), ya que no hay datos disponibles y el cloruro de metiltioninio se elimina predominantemente por vía renal. Pueden considerarse dosis máximas acumuladas más bajas (<0,5 mg/kg de peso corporal).

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe de 60-89 ml/min/1,73m²).

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia del cloruro de metiltioninio en pacientes con enfermedad renal en fase terminal con y sin diálisis. No hay datos disponibles.

Pacientes con insuficiencia hepática

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia del cloruro de metiltioninio en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Lactantes de más de 3 meses, niños y adolescentes:

La misma posología que en los adultos.

Lactantes de 3 meses o menos y recién nacidos:

La dosis recomendada es de 0,3-0,5 mg/kg de peso corporal, es decir, de 0,06 a 0,1 ml/kg de peso corporal, administrados durante un periodo de 5 minutos.

Puede administrarse una dosis repetida (0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal, es decir, 0,06-0,1 ml/kg de peso corporal) una hora después de la primera dosis en caso de síntomas persistentes o recurrentes o si los niveles de metahemoglobina siguen siendo significativamente mayores que el límite clínico normal (ver información de seguridad importante en la sección VII).

El tratamiento no suele durar más de un día.

Vía de administración

Para uso intravenoso.

Proveblue es hipotónico y puede diluirse en 50 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para evitar el dolor local, sobre todo en la población pediátrica.

Debe inyectarse muy lentamente durante 5 minutos.

No debe administrarse mediante inyección subcutánea o intratecal.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. No debe mezclarse especialmente con una solución inyectable de cloruro sódico al 9 % (0,9 mg/ml), ya que se ha demostrado que el cloruro reduce la solubilidad del cloruro de metiltioninio.

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Personas sin metahemoglobinemia

La administración de grandes dosis intravenosas (≥ 7 mg/kg) de Proveblue® a personas sin metahemoglobinemia induce náuseas y vómitos, opresión en el pecho, dolor torácico, taquicardia, aprensión, sudoración intensa, temblor, midriasis, tinción azul verdosa de la orina, coloración azulada de la piel y las mucosas, dolor abdominal, mareos, parestesias, cefalea, confusión, hipertensión, metahemoglobinemia leve (hasta el 7 %) y alteraciones del electrocardiograma (aplanamiento o inversión de ondas T). Estas características se resuelven por lo general en las 2-12 horas siguientes a la inyección.

Personas con metahemoglobinemia

Las dosis acumuladas de cloruro de metiltioninio pueden causar disnea y taquipnea, relacionadas probablemente con la menor disponibilidad de oxígeno debida a la metahemoglobinemia, dolor torácico, temblor, cianosis y anemia hemolítica.

Se ha notificado asimismo anemia hemolítica en caso de sobredosis grave (20-30 mg/kg) en lactantes y adultos con metahemoglobinemia causada por anilina o cloratos. Puede utilizarse hemodiálisis en pacientes con hemólisis grave.

Población pediátrica

Se ha observado hiperbilirrubinemia en lactantes tras la administración de 20 mg/kg de cloruro de metiltioninio.

Dos lactantes fallecieron tras la administración de 20 mg/kg de cloruro de metiltioninio. Ambos tenían circunstancias médicas complejas y el cloruro de metiltioninio fue responsable solo en parte.

Hay que mantener al paciente en observación y vigilar los niveles de metahemoglobina y adoptar medidas de soporte en caso necesario.

XIII. PRESENTACIÓN

Caja con 5 ampolletas de 10 mL.

Caja con 5 ampolletas de 2 mL.

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

El medicamento debe utilizarse inmediatamente después de la apertura o dilución.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

En caso de embarazo o lactancia, consulte a su médico.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y rfarmatecno@ackermanpharma.com

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Ackerman Pharma, S.A. de C.V.

Avenida Jalisco No. 180 B, Primer Piso, Col. Tacubaya, C.P. 11870, Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México.

XVI. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

23300EL870108