

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cloruro de metiltioninio Proveblue 5 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 5 mg de cloruro de metiltioninio.

Cada ampolla de 10 ml contiene 50 mg de cloruro de metiltioninio.

Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de cloruro de metiltioninio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución transparente de color azul oscuro con un pH de 3,0 a 4,5.

La osmolalidad es normalmente de entre 10 y 15 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático agudo de la metahemoglobinemia inducida por medicamentos y sustancias químicas.

Cloruro de metiltioninio Proveblue está indicado en adultos, niños y adolescentes (de 0 a 17 años de edad).

4.2 Posología y forma de administración

Cloruro de metiltioninio Proveblue debe ser administrado por un profesional sanitario.

Posología

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 4.4).

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

Cloruro de metiltioninio debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, ya que apenas hay datos disponibles y el cloruro de metiltioninio se elimina principalmente por vía renal. Puede ser necesario reducir la dosis (<1 mg/kg).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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 4.4).

El tratamiento no suele durar más de un día.

Forma de administración

Para uso intravenoso.

Cloruro de metiltioninio 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.

Para consultar las instrucciones de manipulación y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generalidades

Cloruro de metiltioninio 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.

Cloruro de metiltioninio 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 anestelistas deben estar alerta ante la aparición de metahemoglobinemia en los pacientes tratados con dapsona y vigilar el BIS (índice bispectral) durante la administración de Cloruro de metiltioninio Proveblue.

Se deben vigilar el electrocardiograma (ECG) y la presión arterial durante y después del tratamiento con Cloruro de metiltioninio Proveblue, ya que la hipotensión y las arritmias cardíacas son posibles reacciones adversas (ver sección 4.8).

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) e inhibidores de la monoaminooxidasa (ver sección 4.5).

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. 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 4.4 y 4.8).

El cloruro de metiltioninio es un inhibidor in vitro de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4/5. No se pueden descartar las consecuencias clínicas de los aumentos de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma conjunta que sean sustratos sensibles de las enzimas CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A.

El cloruro de metiltioninio es un inductor in vitro de CYP1A2. Se desconocen las consecuencias clínicas.

La administración de cloruro de metiltioninio Proveblue puede aumentar o disminuir de forma transitoria el aclaramiento de medicamentos que se metabolizan principalmente por estas enzimas. No obstante, las consecuencias clínicas parecen ser mínimas, teniendo en cuenta que cloruro de metiltioninio Proveblue se administra a menudo una sola vez y en situaciones de extrema urgencia.

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 cloruro de metiltioninio 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.

4.6 Fertilidad, embarazo y 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 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Cloruro de metiltioninio 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 Cloruro de metiltioninio Proveblue.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del cloruro de metiltioninio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. De hecho, la capacidad para conducir puede resultar afectada debido al estado de confusión, mareo y posiblemente trastornos oculares.

Sin embargo, el riesgo es limitado, ya que el medicamento está indicado para administración aguda únicamente en situaciones de emergencia en el hospital.

4.8 Reacciones 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
	Paraestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (ver las secciones 4.4 y 4.5)	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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Personas sin metahemoglobinemia

La administración de grandes dosis intravenosas (≥ 7 mg/kg) de Cloruro de metiltioninio 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Todos los demás productos terapéuticos, antídotos, código ATC: V03AB17

In vivo, en concentraciones bajas, el cloruro de metiltioninio acelera la conversión de la metahemoglobina en hemoglobina.

Se ha observado que Cloruro de metiltioninio Proveblue cambia el color de los tejidos de forma selectiva. Su uso en cirugía paratiroidea (no indicado) ha inducido efectos adversos sobre el SNC cuando se administra junto con medicamentos serotoninérgicos (ver sección 4.5).

Población pediátrica

La eficacia del cloruro de metiltioninio para el tratamiento de la metahemoglobinemia en la población pediátrica quedó demostrada en dos estudios retrospectivos y en un ensayo clínico abierto aleatorizado. También se han publicado casos clínicos que demuestran su eficacia. Ver sección 4.4 para consultar información sobre seguridad importante.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, Cloruro de metiltioninio Proveblue es rápidamente captado por los tejidos. También se absorbe bien por vía oral. La mayor parte de la dosis se excreta en la orina, normalmente en forma de cloruro leucometiltioninio.

La semivida terminal calculada del cloruro de metiltioninio tras la administración intravenosa es de 26,7 h.

El cloruro de metiltioninio Proveblue no es un inductor *in vitro* de CYP2B6 ni CYP3A4.

El cloruro de metiltioninio Proveblue es un inhibidor *in vitro* de la P-gp.

El cloruro de metiltioninio Proveblue no es un sustrato *in vitro* de BCRP ni OCT2 ni es un inhibidor *in vitro* de BCRP, OAT1 ni OAT3.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. 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.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la apertura o la dilución: Desde el punto de vista microbiológico, y salvo que el método de apertura/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, el periodo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No refrigerar o congelar.

Conservar la ampolla en el embalaje original para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio de tipo I.

Cada caja contiene una bandeja con 5 ampollas de 10 ml.

Cada caja contiene una bandeja con 5 o 20 ampollas de 10 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Exclusivamente para un solo uso.

Cloruro de metiltioninio Proveblue 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.

Antes de la administración, se recomienda examinar las soluciones parenterales para comprobar que no contienen partículas. No utilice Cloruro de metiltioninio Proveblue si la solución presenta cambios de color, está turbia o contiene precipitados o partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marsella, Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 6 mayo 2011

Fecha de la última renovación: 8 febrero 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN REALACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cloruro de metiltioninio Proveblue 5 mg/ml solución inyectable
cloruro de metiltioninio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 5 mg de cloruro de metiltioninio.
Cada ampolla de 10 ml contiene 50 mg de cloruro de metiltioninio.
Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de cloruro de metiltioninio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
5 ampollas de 10 ml

50 mg/10 ml

5 ampollas de 2 ml
20 ampollas de 20 ml
10 mg/2 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Uso exclusivo por vía intravenosa
Para inyección intravenosa lenta

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

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

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No refrigerar o congelar.

Conservar la ampolla en el embalaje original para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Exclusivamente para un solo uso.

Debe desecharse la solución sobrante en las ampollas abiertas.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marsella, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/682/001

EU/1/11/682/002

EU/1/11/682/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

AMPOLLA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cloruro de metiltioninio Proveblue 5 mg/ml inyectable
cloruro de metiltioninio
Uso exclusivo por vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Cloruro de metiltioninio Proveblue 5 mg/ml solución inyectable

cloruro de metiltioninio

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermera.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Cloruro de metiltioninio Proveblue y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Cloruro de metiltioninio Proveblue
3. Cómo se administra Cloruro de metiltioninio Proveblue
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cloruro de metiltioninio Proveblue
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cloruro de metiltioninio Proveblue y para qué se utiliza

El cloruro de metiltioninio (también denominado azul de metileno) pertenece a un grupo de medicamentos llamados antídotos.

Cloruro de metiltioninio Proveblue se le va a administrar a usted o a su hijo (0-17 años) para tratar problemas de la sangre debidos a la exposición a determinados medicamentos o sustancias químicas que pueden provocar una enfermedad denominada metahemoglobinemia.

En la metahemoglobinemia, la sangre contiene una cantidad excesiva de metahemoglobina (una forma anormal de hemoglobina que no es capaz de transportar oxígeno por el organismo de forma eficaz). Este medicamento ayudará a que la hemoglobina se normalice y a restaurar el transporte de oxígeno en la sangre.

2. Qué necesita saber antes de recibir Cloruro de metiltioninio Proveblue

No debe recibir Cloruro de metiltioninio Proveblue

- si es alérgico al cloruro de metiltioninio o a otros colorantes derivados de la tiazina
- si su organismo no produce una cantidad suficiente de la enzima G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)
- si su organismo no produce una cantidad suficiente de la enzima NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) reductasa
- si el trastorno de la sangre ha sido causado por el nitrito durante el tratamiento de la intoxicación por cianuro
- si el trastorno de la sangre fue causado por una intoxicación de cloratos.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir Cloruro de metiltioninio Proveblue

- si tiene enfermedad renal moderada o grave; puede ser necesario reducir la dosis (< 1 mg/kg)
- si su trastorno sanguíneo ha sido causado por una sustancia química denominada anilina, contenida en los colorantes; puede ser necesario reducir la dosis, y la dosis acumulada total no debe superar los 4 mg/kg (ver sección 3 de este prospecto)

- si su trastorno sanguíneo ha sido causado por un medicamento denominado dapsona (utilizado para tratar la lepra y otras enfermedades de la piel); puede ser necesario reducir la dosis, y la dosis acumulada total no debe superar los 4 mg/kg (ver sección 3)
- si padece hiperglucemia o diabetes mellitus, ya que estos trastornos podrían empeorar a causa de la solución de glucosa utilizada para la dilución del medicamento
- la orina y las heces pueden adquirir un color azul verdoso y es posible que la piel se ponga azulada cuando reciba tratamiento con Cloruro de metiltioninio Proveblue. Este cambio de color es previsible y desaparecerá cuando concluya el tratamiento.

Si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso, consulte a su médico.

Fotosensibilidad

El cloruro de metiltioninio puede causar una reacción de fotosensibilidad en la piel (reacción similar a una quemadura solar) cuando se expone a fuentes de luz intensas como, por ejemplo, fototerapia, luces de los quirófanos y los oxímetros de pulso.

Se deben adoptar medidas de protección frente a la exposición a la luz.

Pruebas de control

Le realizarán pruebas de control durante y después del tratamiento con Cloruro de metiltioninio Proveblue.

Niños

Hay que tener especial cuidado con Cloruro de metiltioninio Proveblue:

- en los recién nacidos y los lactantes de 3 meses o menos, se recomiendan dosis más bajas (ver sección 3 de este prospecto).

Otros medicamentos y Cloruro de metiltioninio Proveblue

Informe a su médico, farmacéutico o enfermera si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No debe recibir Cloruro de metiltioninio si está tomando determinados medicamentos para tratar la depresión o la ansiedad que afectan a una sustancia química cerebral llamada serotonina. Si se utiliza en combinación con estos medicamentos, el cloruro de metiltioninio puede causar síndrome serotoninérgico, que puede ser potencialmente mortal. Estos medicamentos son:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y zimeldina
- bupropión
- buspirona
- clomipramina
- mirtazapina
- venlafaxina
- inhibidores de la monoaminooxidasa.

Ahora bien, si no puede evitarse la administración intravenosa de Cloruro de metiltioninio, deberán administrarle la dosis más baja posible y mantenerle en observación durante 4 horas después de la administración.

Si tiene alguna duda acerca de si debe recibir este medicamento, consulte a su médico.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

No se recomienda el uso de Cloruro de metiltioninio Proveblue durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, por ejemplo, en una situación potencialmente mortal.

Debido a la falta de datos sobre si el cloruro de metiltioninio pasa a la leche humana, debe interrumpirse la lactancia durante 8 días después del tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas porque el cloruro de metiltioninio tiene una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

3. Cómo se administra Cloruro de metiltioninio Proveblue

El médico le inyectará este medicamento en una vena (por vía intravenosa) lentamente durante un periodo de 5 minutos.

Adultos, niños de más de 3 meses y ancianos

La dosis habitual es de 1 a 2 mg por kilogramo de peso corporal, es decir, de 0,20 a 0,4 ml por kilogramo, administrados durante un periodo de 5 minutos. Puede administrarse una segunda dosis al cabo de una hora en caso necesario.

La dosis acumulada máxima recomendada durante todo el tratamiento es de 7 mg/kg.

Si el trastorno de la sangre ha sido causado por anilina o dapsona, la dosis acumulada total no debe superar los 4 mg/kg (ver sección 2).

Por lo general, el tratamiento no debe durar más de un día.

Lactantes de 3 meses o menos

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

Podrá administrarse una dosis repetida (0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal, es decir, 0,06-0,1 ml/kg) después de una hora en caso de persistencia o recurrencia de los síntomas. Por lo general, el tratamiento no debe durar más de un día.

Este medicamento puede diluirse en 50 ml de solución inyectable de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para evitar el dolor local, sobre todo en los niños.

Si recibe más Cloruro de metiltioninio Proveblue del que debe

Dado que este medicamento se le administrará mientras esté en el hospital, es poco probable que reciba una cantidad excesiva o escasa; no obstante, informe a su médico si observa alguna de las siguientes reacciones adversas:

- náuseas
- dolor de estómago
- dolor torácico
- mareo
- dolor de cabeza
- sudoración
- confusión
- aumento de la metahemoglobina (una forma anormal de hemoglobina en la sangre)
- presión arterial alta
- dificultad respiratoria
- latido cardíaco anormalmente rápido
- temblor
- cambios de color de la piel (es posible que la piel adquiriera un color azulado)
- reducción del número de glóbulos rojos, que puede provocar palidez, falta de aliento y debilidad
- ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos); solo se ha comunicado en lactantes

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Cloruro de metiltioninio Proveblue puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos son idénticos en los adultos y en los niños, salvo la ictericia, que solo se ha descrito en lactantes.

- **Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
 - dolor en las extremidades
 - mareo
 - sudoración
 - cambios de color de la piel. Es posible que la piel adquiriera un color azulado
 - orina azul o verde
 - entumecimiento y hormigueo
 - sabor anormal en la boca
 - náuseas

- **Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
 - dolor de estómago
 - dolor torácico
 - dolor de cabeza
 - ansiedad
 - dolor en la zona de inyección
 - vómitos

- **Frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
 - síndrome serotoninérgico cuando Cloruro de metiltioninio Proveblue se ha tomado con ciertos medicamentos para tratar la depresión o la ansiedad, ver sección 2
 - reducción de los niveles de la hemoglobina (proteína de los glóbulos rojos que transporta el oxígeno en la sangre) en los análisis de sangre
 - reducción del número de glóbulos rojos, que puede provocar palidez, falta de aliento y debilidad
 - lesión de los tejidos en el lugar de inyección
 - ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos); solo se ha comunicado en lactantes
 - problemas para expresarse
 - aumento o disminución de la presión arterial
 - agitación
 - falta de oxígeno
 - latidos cardíacos irregulares, incluido un latido anormalmente lento o rápido del corazón
 - reacciones alérgicas graves (denominadas reacción anafiláctica, que puede causar hinchazón de la garganta o la cara, dificultad para respirar o una erupción intensa)
 - aumento de la metahemoglobina (una forma anormal de hemoglobina en la sangre)
 - dificultad respiratoria
 - confusión
 - temblor
 - habones
 - fiebre
 - respiración rápida
 - dilatación de la pupilas
 - cambio de color de las heces. Pueden aparecer verdosas o azuladas
 - aumento de la sensibilidad de la piel a la luz (fotosensibilidad).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cloruro de metiltioninio Proveblue

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No deberá recibir este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, y las etiquetas de la ampolla después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. El médico o la enfermera comprobarán que la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta no ha pasado antes de administrarle la inyección.

No refrigerar o congelar. Conservar la ampolla en el embalaje original para protegerla de la luz.

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

No utilice Cloruro de metiltioninio Proveblue si la solución presenta cambios de color, está turbia o contiene precipitados o partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cloruro de metiltioninio Proveblue

- El principio activo es cloruro de metiltioninio.

Cada ml de solución contiene 5 mg de cloruro de metiltioninio.

Cada ampolla de 10 ml contiene 50 mg de cloruro de metiltioninio.

Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de cloruro de metiltioninio.

- El otro componente es agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cloruro de metiltioninio Proveblue es una solución inyectable (inyección) límpida de color azul oscuro que se suministra en ampollas de vidrio transparente.

Cada caja contiene una bandeja con 5 ampollas de 10 ml.

Cada caja contiene una bandeja con 5 ampollas de 2 ml.

Cada caja contiene una bandeja con 20 ampollas de 2 ml.

Titular de la autorización de comercialización

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marsella, Francia

Responsable de la fabricación

Pierrel S.p.A.

s.s. Appia 7 bis, 46/48, 81043 Capua, Italia

Cenexi

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Lamepro 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

Česká republika

LERAM pharmaceuticals s.r.o

Tel: +420 737 657 454

Danmark

Pharmanovia A/S

Tlf: + 45 33 33 76 33

Deutschland

Dr. Franz Köhler Chemie GmbH

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

Medac Pharma S.r.l.

Tel: + 39 06 51 59 121

Κύπρος

Isangen Pharma Cyprus Ltd

Τηλ: + 357-24-638833

Latvija

Provepharm SAS

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

Luxembourg/Luxemburg

Lamepro B.V.

Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

Magyarország

Mediwings Pharma Kft.

Tel.: + 36 28 410 463

Malta

Provepharm SAS

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

Nederland

Lamepro B.V

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Preparación para la administración intravenosa

Utilice el producto inmediatamente después de abrirlo. Inyéctelo muy lentamente durante 5 minutos.

Cloruro de metiltioninio 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. No debe diluirse en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%), ya que se ha demostrado que el cloruro reduce la solubilidad del cloruro de metiltioninio.

En la sección 3 del prospecto se facilita información complementaria sobre la administración de Cloruro de metiltioninio Proveblue.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.