1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: AZUL DE METILENO

2. CONCENTRACIÒN DE PRINCIPIO ACTIVO: Azul de Metileno 50 mg /5 mL

3. FORMA FARMACEUTICA: Solución Inyectable

4. VIA DE ADMINISTRACIÒN: I.V.

5. PRESENTACIÒN COMERCIAL: Caja por 5 ampollas de 5 mL

6. FAMILIA QUIMICA / CATEGORIA TERAPEUTICA: Sustancia química arómatica (heterocíclica) /Antídoto

DATOS CLÍNICOS

7. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

Grupo Farmacoterapéutico

Todos los demás productos terapéutico, Antídoto.

In vivo, en baja concentración, el Azul de Metileno acelera la conversión de metahemoglobina en hemoglobina.
Su uso en cirugía paratiroidea (no indicado) ha inducido efectos adversos en el SNC cuando se administra concomitantemente con medicamentos serotoninérgicos.

Población Pediátrica

La eficacia del Azul de Metileno para el tratamiento de la metahemoglobinemia en población pediátrica se demostró en dos estudios retrospectivos y un ensayo clínico aleatorizado abierto. Los informes de casos de eficacia también están disponibles en la literatura.

8. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de la administración intravenosa, los tejidos absorben rápidamente el Azul de Metileno. También se absorbe bien por vía oral. La mayor parte de la dosis se excreta en la orina, generalmente en forma de cloruro de leucometiltionionio.

La vida media terminal estimada del Azul de Metileno después de la administración intravenosa es de 26.7 horas.

El Azul de Metileno no es un inductor in vitro de CYP2B6 y CYP3A4.
El Azul de Metileno es un inhibidor in vitro de P-gp.
El Azul de Metileno no es un sustrato in vitro para BCRP u OCT2 y no es un inhibidor in vitro de BCRP, OAT1 u OAT3.

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Nombre: Maria F. Cogollo Cargo: Asistente de Dirección Técnica	Nombre: Diego Esquivel Cargo: Director de Aseguramiento de Calidad	Nombre: Edwin Ponguta Cargo: Director Técnico
Firma: M. Cogollo Fecha: 17-01-2022	Firma: D. Esquivel Fecha: 17-01-2022	Firma: E. Ponguta Fecha: 17-01-2022

9. DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRAR EL MEDICAMENTO:

El Azul de Metileno es para ser administrado por un profesional de la Salud.

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, administrada durante un periodo de 5 minutos.
Se puede administrar una dosis repetida (1 a 2 mg / Kg de peso corporal) una hora después de la primera dosis en caso de síntomas persistentes o recurrentes o si los niveles de metahemoglobina permanecen significativamente más altos que los valores clínicos normales.

El tratamiento generalmente no excede un día

La dosis acumulativa máxima recomendada para el curso del tratamiento es de 7 mg / Kg y no debe excederse, ya que el Azul de Metileno administrado por encima de la dosis máxima puede causar metahemoglobinemia en pacientes susceptibles.
En el caso de la metahemoglobinemia inducida por anilina o dapsona, la dosis acumulativa máxima recomendada para el curso del tratamiento es de 4 mg / Kg.

Se dispone de datos demasiado limitados para respaldar una recomendación de dosis de infusión continua.

Poblaciones especiales

Mayor

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

El Azul de Metileno debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal moderada a grave, ya que hay datos limitados disponibles y el cloruro de metiltioninio se elimina predominantemente por vía renal. Se pueden necesitar dosis más bajas (<1 mg / Kg).

Deterioro hepático

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Bebés mayores de 3 meses, niños y adolescentes:
Misma posología que para adultos.

Bebés de 3 meses o menos y recién nacidos:
La dosis recomendada es 0.3-0.5 mg / Kg de peso corporal, es decir, 0.06 a 0.1 mL / Kg de peso corporal, administrada durante un periodo de 5 minutos.

Se puede administrar 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 permanecen significativamente más altos que los valores clínico normales.

El tratamiento generalmente no excede un día.

Método de administración

Para uso intravenoso

El Azul de Metileno es hipotónico y puede diluirse en 50 mL de glucosa 50 mg / mL (5%) solución inyectable para evitar el dolor local, en particular en la población pediátrica.
Debe inyectarse muy lentamente durante un periodo de 5 minutos.
No debe administrarse por inyección subcutánea o intratecal.

10. INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Tratamiento sintomático agudo de metahemoglobinemia inducida por medicamentos y productos químicos.

El Azul de Metileno está indicado en adultos, niños y adolescentes (de 0 a 17 años).

11. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquier otro tinte de tiazina.
- Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) debido al riesgo de anemia hemolítica.
- Pacientes con metahemoglobinemia inducida por nitrito durante el tratamiento de intoxicación por cianuro.
- Pacientes con metahemoglobinemia debido a intoxicación por clorato.
- Deficiencia de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) reductasa.

Precauciones y advertencias

General

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

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

En pacientes con metahemoglobinemia inducida por anilina, pueden requerirse dosis repetidas de Azul de Metileno. Se debe tener precaución durante el tratamiento con Azul de Metileno, y que esto puede exacerbar la formación corporal de Heinz y la anemia hemolítica. Por lo tanto, se deben considerar dosis más bajas y la dosis acumulativa total no debe exceder los 4 mg / Kg.

El Azul de Metileno puede exacerbar la anemia hemolítica inducida por la dapsona debido a la formación del metabolito reactivo de la dapsona hidroxilamina que oxida la hemoglobina. Se recomienda no exceder una dosis acumulada para el curso del tratamiento de 4 mg / Kg en pacientes con metahemoglobinemia inducida por dapsona.

En casos de sospecha de metahemoglobinemia, es aconsejable verificar la saturación de oxigeno mediante co-oximetría cuando esté disponible, ya que la oximetría de pulso puede proporcionar una estimación falsa de la saturación de oxigeno durante la administración de Azul de Metileno.

El electrocardiograma (ECG) y la presión arterial deben controlarse durante y después del tratamiento con Azul de Metileno ya que la hipotensión y la arritmia cardiaca son posibles reacciones adversas.

La falta de respuesta al Azul de Metileno sugiere deficiencia de citocromo β5 reductasa, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o sulfhemoglobinemia. Se deben considerar opciones de tratamiento alternativas.

El Azul de Metileno puede causar un síndrome serotoninérgico grave o mortal cuando se usa en combinación con fármacos serotoninérgicos. Evite el uso concomitante de Azul de Metileno con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) e inhibidores de la monoaminooxidasa.

Los pacientes tratados con Azul de Metileno en combinación con fármacos serotoninérgicos deben controlarse para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico. Si se presentan síntomas del síndrome serotoninérgico, suspenda el uso de Azul de Metileno e inicie un tratamiento de apoyo.

Pacientes con hiperglucemia o diabetes mellitus

Si se diluye en glucosa 50 mg / ml (5%) solución inyectable, el cloruro de metiltioninio debe usarse con precaución en pacientes con hiperglucemia o diabetes mellitus, ya que estas condiciones pueden ser exacerbadas por la solución de glucosa.

Población Pediátrica

Se debe tener extrema precaución cuando se administra a recién nacidos y lactantes menores de 3 meses debido a las menores concentraciones de NADPH-metahemoglobina producida por altas dosis de cloruro de metiltioninio.

Fotosensibilidad

El Azul de Metileno puede causar una reacción de fotosensibilidad cutánea cuando se expone a fuentes de luz fuertes, como la fototerapia, las que se encuentran en quirófanos o localmente a partir de dispositivos de iluminación como los oxímetros de pulso.

Aconseje a los pacientes que tomen medidas de protección contra la exposición a la luz, ya que puede producirse fotosensibilidad después de la administración de cloruro de metiltioninio.

12. REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos son mareos, parestesia, disgeusia, náuseas, decoloración de la piel, cromaturia, sudoración, dolor en el lugar de la inyección y dolor en las extremidades.

La inyección intravenosa de Azul de Metileno ocasionalmente ha causado hipotensión y arritmias cardiacas, y tales trastornos pueden resultar fatales en raras ocasiones.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla a continuación ocurren en adultos, niños y adolescentes (de 0 a 17 años) después de la administración intravenosa. Las frecuencias no se conocen (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Cuando se indica, la frecuencia se basa en un tamaño de muestra muy pequeño.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Metahemoglobinemia	No conocida
	Hiperbilirrubinemia (en adolescentes)	No conocida
	Anemia hemolítica	No conocida
Trastornos del Sistema Inmunitario.	Reacciones anafilácticas	No conocida
Desórdenes psiquiátricos.	Estado de confusión	No conocida
	Agitación	No conocida
Trastornos del Sistema Nervioso.	Mareo	Muy común
	Dolor de cabeza	Común
	Ansiedad	Común
	Temblor	No conocida
	Fiebre	No conocida
	Afasia	No conocida
	Parestesia	Muy común
	Disgeusia	Muy común
	Síndrome de serotonina con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos	No conocida
Trastornos oculares.	Midriasis	No conocida
Trastornos cardíacos.	Arritmia cardíaca	No conocida
	Taquicardia	No conocida
Trastornos vasculares	Hipertensión	No conocida
	Hipotensión	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	Disnea	No conocida
	Taquipnea	No conocida
	Hipoxia	No conocida

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Desordenes gastrointestinales.	Náusea	No conocida
	Vómitos	Común
	Dolor abdominal	Común
	Decoloración de las heces (azul-verde)	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Decoloración de la piel (azul)	Muy común
	Transpiración	Muy común
	Urticaria	No conocida
	Fototoxicidad / Fotosensibilidad	No conocida
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia (azul-verde)	Muy común
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio.	Dolor en el pecho	Común
	Necrosis tisular local en el sitio de Inyección	No conocida
	Dolor en el lugar de la inyección	Común
Investigaciones.	Hemoglobina disminuida	No conocida
Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo.	Dolor en las extremidades	Muy común

13. INTERACCIONES:

Se debe evitar el Azul de Metileno en pacientes que reciben medicamentos que mejoran la transmisión serotoninérgica debido a la posibilidad de reacciones graves en el SNC, incluido el síndrome de serotonina potencialmente mortal. Estos incluyen ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, brupopión, buspirona, clomipramina, mirtazapina y venlafaxina. Si no se puede evitar el uso intravenoso de Azul de Metileno en pacientes tratados con medicamentos serotoninérgicos, se debe elegir la dosis más baja y se debe observar de cerca los efectos del sistema nervioso central (SNC) hasta 4 horas después de la administración.

El Azul de Metileno es un inhibidor in vitro de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 / 5. No se pueden descartar las consecuencias clínicas del aumento de la concentración plasmática de fármacos administrados conjuntamente que son sustratos sensibles de CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3ª.

El Azul de Metileno es un inductor in vitro de CYP1A2. La consecuencia clínica es desconocida.

La administración de Azul de Metileno tiene el potencial de aumentar o disminuir transitoriamente el aclaramiento de fármacos que son metabolizados principalmente por estas enzimas. Sin embargo, las consecuencias clínicas se consideran mínimas ya que el Azul de Metileno se usa a menudo solo una vez y en una situación de emergencia aguda.

El cloruro de metiltioninio es un potente inhibidor de los transportadores OCT2, MATE1 y MATE2-K.

Se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición. La administración de Azul de Metileno tiene el potencial de aumentar transitoriamente la exposición de fármacos eliminados principalmente por transporte renal que involucra la vía OCT2 / MATE, incluyendo cimetidina, metformina y aciclovir.

El Azul de Metileno es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). Se considera que las consecuencias clínicas son mínimas debido al uso de dosis única y transitoria que normalmente ocurre en situaciones de emergencia.

14. EMBARAZO Y LACTANCIA:

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de Azul de Metileno en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. El Azul de Metileno no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario, por ejemplo, en metahemoglobinemia potencialmente mortal.

Lactancia

Se desconoce si el Azul de Metileno se excreta en la leche materna humana. La excreción de cloruro de metiltioninio en la leche no se ha estudiado en animales. No se puede excluir un riesgo para el niño que amamanta. Según los datos cinéticos, la lactancia materna debe interrumpirse hasta 8 días después del tratamiento con Azul de Metileno.

15. MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD DEL PRODUCTO:
La manufactura del Producto se realiza siguiendo técnicas de manipulación aséptica. El producto es estable fisicoquímica y microbiológicamente durante su periodo de vida útil.

16. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Almacenar a temperatura menor a 30°C en su envase y empaque original. No se congele.

17. RESPUESTA ANTE DERRAME, TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DEL MEDICAMENTO VENCIDO O DETERIORADO:
Recoger el material utilizando paños o toallas adsorbentes. Sitúe el material recolectado en un recipiente apropiadamente, identificándolo y como todos los medicamentos darle tratamiento de desecho peligroso entregándolo a un tercero autorizado por la Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición. Lavar el área con detergente y abundante agua. Evitar la contaminación de cualquier fuente de agua o el suelo con el producto o envases vacíos.

18. FABRICANTE: ADS PHARMA S.A.S

19. TITULAR: ADS PHARMA S.A.S

20. VIDA UTIL: DOS (2) AÑOS A PARTIR DE SU FECHA DE FABRICACIÓN

21. No REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2021M-0020357

22. FECHA DE VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO: 30 DE NOVIEMBRE DEL 2026

23. CÓDIGO CUM: 20189657-1

24. CÓDIGO DE BARRAS: 7707289591009

25. ACTUALIZACIÓN VALIDA HASTA: 31 de Enero del 2024