

## RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	AZUL DE METILENO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV.
<b>Fortaleza:</b>	10 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 ó 10 ampolletas de vidrio incoloro con 5 mL cada una.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	VERVE HUMANCARE LABORATORIES, Uttarakhand, India. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-24-038-V03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	1 de agosto de 2024.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Azul de metileno (trihidratado)	10,0 mg
Alcohol etílico	0,05 mL
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Azul de Metileno es un agente de reducción de oxidación indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con metahemoglobinemia adquirida que no se debe a una anomalía estructural de la hemoglobina.

### Contraindicaciones:

La inyección de Azul de Metileno está contraindicada en:

Embarazo y lactancia

Pacientes con insuficiencia renal grave

Pacientes hipersensibles a la sustancia activa, o a cualquier otro colorante de tiazina

Los pacientes con metahemoglobinemia por intoxicación por clorato como azul de metileno pueden convertir el clorato en hipoclorito, que es un compuesto aún más tóxico.

Pacientes con metahemoglobinemia como consecuencia directa del tratamiento de la intoxicación por cianuro con nitrito sódico

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, debido al riesgo de anemia hemolítica

Los pacientes con deficiencia en NADPH

La inyección de Azul de Metileno intratecal y subcutánea también están contraindicadas, ya que pueden resultar en daño neural (administración intratecal) y absceso necrótico (administración subcutánea).

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:****Síndrome de Serotonina con Uso Concomitante de Fármacos Serotonérgicos**

El Azul de Metileno puede causar síndrome serotoninérgico grave o fatal cuando se usa en combinación con fármacos serotoninérgicos. Debe evitarse el uso concomitante de Azul de Metileno con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y de norepinefrina (SNRI) e inhibidores de la monoaminoxidasa. Los pacientes tratados con Azul de Metileno en combinación con fármacos serotoninérgicos deben ser monitoreados para detectar la aparición del síndrome de serotonina. Si se presentan síntomas del síndrome de serotonina, se debe interrumpir el uso de Azul de Metileno e iniciar el tratamiento de apoyo.

**Falta de Efectividad**

La metahemoglobinemia puede no resolverse o puede recuperarse después de la respuesta al tratamiento con Azul de Metileno en pacientes con metahemoglobinemia debida a arilaminas como la anilina o sulfonamidas como la dapsona.

La respuesta a la terapia con Azul de Metileno debe monitorearse a través de la resolución de la metahemoglobinemia. En caso de falta de respuesta a 2 dosis o de rebote después de una respuesta, se deben considerar opciones de tratamiento adicionales.

La falta de respuesta al Azul de Metileno también puede sugerir deficiencia de citocromo b5 reductasa, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o sulfhemoglobinemia. Se deben considerar opciones de tratamiento alternativas.

**Anemia Hemolítica**

La administración a largo plazo de Azul de Metileno puede provocar una marcada anemia debido a la destrucción acelerada de los eritrocitos; las concentraciones de hemoglobina deben controlarse con frecuencia. En pacientes con metahemoglobinemia inducida por anilina, pueden ser necesarias dosis repetidas de Azul de Metileno. Se debe tener precaución en el curso del tratamiento con Azul de Metileno ya que esto puede exacerbar la formación de cuerpos de Heinz y la anemia hemolítica.

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.

Por lo tanto, se deben considerar dosis más bajas y la dosis acumulada total no debe exceder los 4 mg/kg.

**Interferencia con Dispositivos de Interferencia In Vivo****Lecturas imprecisas del oxímetro de pulso**

La presencia de Azul de Metileno en la sangre puede resultar en una subestimación de la lectura de saturación de oxígeno por oximetría de pulso. Si se requiere una medida de la saturación de oxígeno durante o poco después de la infusión de Azul de Metileno, se recomienda obtener una muestra de sangre arterial para analizarla mediante un método alternativo.

**Monitor de índice biespectral**

Se informó una caída en el índice biespectral (BIS) luego de la administración de productos de la clase azul de metileno. Si se administra Azul de Metileno durante la cirugía, se deben emplear métodos alternativos para evaluar la profundidad de la anestesia. 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 cardíaca son efectos adversos potenciales.

### Fotosensibilidad

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

Se debe advertir a los pacientes que tomen medidas de protección contra la exposición a la luz, ya que puede ocurrir fotosensibilidad después de la administración de azul de metileno.

### Población pediátrica

Se debe tener extrema precaución cuando se administre a recién nacidos y lactantes menores de 3 meses debido a las bajas concentraciones de NADPH-metahemoglobina reductasa necesarias para reducir la metahemoglobina a hemoglobina, lo que hace que estos lactantes sean más susceptibles a la metahemoglobinemia producida por altas dosis de Azul de Metileno.

### Diagnóstico de cianosis

El azul de metileno imparte un color azul verdoso a la orina y las heces y un color azul a la piel que puede dificultar el diagnóstico de cianosis.

### Hipersensibilidad

Se han informado reacciones anafilácticas a productos de la clase azul de metileno. Los pacientes tratados con Azul de Metileno deben ser monitoreados por anafilaxia. Si ocurriera anafilaxia u otras reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., angioedema, urticaria, broncoespasmo), suspenda el uso de Azul de Metileno e inicie un tratamiento de apoyo.

Este producto está contraindicado en pacientes que hayan experimentado anafilaxia u otras reacciones graves de hipersensibilidad a un producto de la clase azul de metileno en el pasado

### Efectos indeseables:

Clase Sistema de Órganos	Reacciones Adversas
Trastornos del Sistema Inmune	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas.
Trastornos Cardíacos	Arritmia Cardíaca, Taquicardia.
Trastornos Oculares	Midriasis, prurito ocular, hiperemia ocular, visión borrosa.
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, decoloración de las heces (azul verdosas), sequedad de boca, flatulencia, glosodinia.
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Dolor torácico, necrosis tisular local en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, extravasación en el lugar de la infusión, induración en el lugar de la infusión, prurito.
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea, mareos, ansiedad, temblores, fiebre, afasia, parestesia, disgeusia, síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos.
Trastornos Psiquiátricos	Estado confusional, agitación.
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Decoloración de la piel (azul), sudoración, urticaria, fototoxicidad/ fotosensibilidad.

Trastornos Vasculares	Hipertensión, hipotensión.
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Disnea, taquipnea, hipoxia, rinitis, estornudos, dolor orofaríngeo.
Trastornos Renales	Cromaturia (azul-verde).
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor en las extremidades.
Trastornos de la Sangre y Sistema Linfático	Metahemoglobinemia, hiperbilirrubinemia*, anemia hemolítica, investigaciones de hemólisis.
Investigaciones	Disminución de la hemoglobina.

\*Observado solamente en infantes.

El uso de azul de metileno para el tatuaje endoscópico (no una indicación aprobada) se ha asociado con necrosis vascular, ulceración de la mucosa, necrosis mural, necrosis grasa extramural y cambios inflamatorios en el colon.

La inyección de azul de metileno en el espacio de la articulación (no una indicación aprobada) ha resultado en derrame en la articulación tratada.

Con dosis muy altas pueden ocurrir metahemoglobinemia y hemólisis. Los lactantes y los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son particularmente susceptibles a la hemólisis del tratamiento con azul de metileno.

Las dosis altas, si no se diluyen adecuadamente, podrían causar tromboflebitis. No se deben diluir más de 350 mg de azul de metileno en cada 500 ml de líquido de infusión.

#### **Posología y modo de administración:**

En el tratamiento de la metahemoglobinemia aguda, generalmente se prefiere la vía IV de administración porque proporciona un efecto más rápido. Sin embargo, en grandes dosis, el azul de metileno puede producir metahemoglobinemia y, por lo tanto, debe controlarse de cerca durante el tratamiento.

#### **Dosis Recomendada**

##### **Uso Intravenoso**

La dosis IV habitual de azul de metileno para adultos y niños mayores de 3 meses es de 1 a 2 mg/kg de peso corporal (es decir, 0,1-0,2 ml/kg de peso corporal) inyectado durante un periodo de al menos cinco minutos.

La dosis acumulativa máxima recomendada para el curso del tratamiento es de 7 mg/kg y no debe excederse.

Para los lactantes (de nacimiento a 3 meses de edad) la dosis recomendada es de 0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal, es decir, de 0,03 a 0,05 ml/kg de peso corporal, administrado durante un período de al menos cinco minutos.

Se puede administrar una dosis repetida no menos de una hora después de la primera dosis en casos de síntomas persistentes o recurrentes o si los niveles de metaemoglobina siguen siendo significativamente más altos que el rango clínico normal.

En el caso de la metahemoglobinemia inducida por anilina o dapsona, la dosis acumulada máxima recomendada para el tratamiento es de 4 mg/kg. Los datos disponibles son insuficientes para respaldar una recomendación de dosis para la infusión continua.

##### **Uso Oral**

Cuando el tratamiento es menos urgente, y para la dosificación crónica de metahemoglobinemia genética, se administra 3-6 mg/kg (generalmente 300 mg diarios en adultos) por vía oral en dosis divididas durante 24 horas con ácido ascórbico 500 mg al día.

La dosis de Azul de Metileno debe calcularse sobre la base del peso corporal magro.

#### Insuficiencia Renal

Debido a que el azul de metileno se elimina predominantemente por vía renal, es posible que se requieran dosis más bajas (<1 mg/kg) para los pacientes con insuficiencia renal.

#### Método de Administración

Uso Intravenoso.

Para uso único.

No administrar por inyección subcutánea o intratecal.

No diluya con cloruro de sodio 0,9% (salina) ya que puede ocurrir la precipitación (debido a la presencia de iones cloruro que se ha demostrado que reduce la solubilidad del azul de metileno).

Inyecte muy lentamente durante un período de al menos cinco minutos.

Antes de cualquier administración, se recomienda inspeccionar las soluciones parenterales para verificar que están libres de partículas.

No use Azul de Metileno si la solución está descolorida, turbia, estén presentes un precipitado o partículas.

Cualquier producto sin utilizar debe desecharse según los requisitos locales.

#### Uso Oral

Una dilución adecuada para la dosificación oral sería 5-10 ml de la solución al 1% diluida a 100-200 ml con agua para inyección. Se sugiere el alto volumen para reducir el grado de perturbación gastrointestinal y disuria.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

#### Fármacos Serotoninérgicos

Evitar el uso concomitante de Azul de Metileno con medicamentos que aumentan la transmisión serotoninérgica, incluidos los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), inhibidores de la MAO, bupropión, buspirona, clomipramina, mirtazapina y venlafaxina; debido al potencial de reacciones graves del SNC, incluido el síndrome de serotonina potencialmente fatal.

Aunque el mecanismo no se entiende claramente, los informes de la literatura sugieren que puede estar involucrada la inhibición de MAO por el azul de metileno. Si no se puede evitar el uso intravenoso de Azul de Metileno en pacientes tratados con medicamentos serotoninérgicos, elija la dosis más baja posible y observe de cerca al paciente para ver los efectos del SNC hasta 4 horas después de la administración.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

El azul de metileno no debe usarse en el embarazo a menos que sea claramente necesario (por ejemplo, en la metahemoglobinemia potencialmente mortal). Puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La inyección intraamniótica de embarazadas con un producto de clase azul de metileno durante el segundo trimestre se asoció con atresia intestinal neonatal y muerte fetal.

El azul de metileno produjo resultados de desarrollo adversos en ratas y conejos cuando se administraron por vía oral durante la organogénesis a dosis de al menos 32 y 16 veces, respectivamente, la dosis clínica de 1 mg/kg. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Después de la administración de Azul de Metileno a una mujer embarazada a término, se debe observar al recién nacido para cualquier reacción adversa (hiperbilirrubinemia, anemia hemolítica, tinción cutánea, metahemoglobinemia, dificultad respiratoria y fotosensibilidad) y cuidados de apoyo instituido.

#### Madres lactantes

No hay información sobre la presencia de azul de metileno en la leche humana, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves, como la genotoxicidad, suspender la lactancia durante y hasta 8 días después del tratamiento con Azul de Metileno.

Uso pediátrico

Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones.

Uso geriátrico

Se sabe que este fármaco es excretado sustancialmente por el riñón, por lo que el riesgo de reacciones adversas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, el tratamiento de la metahemoglobinemia en estos pacientes debe usar el número más bajo de dosis necesarias para lograr una respuesta [consulte la dosis y la administración].

Deterioro renal

Las concentraciones de azul de metileno aumentaron significativamente en sujetos con insuficiencia renal (EGFR 15 a 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ajustar la dosis de Azul de Metileno en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (EGFR 15 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [ver dosis y administración 5. (5.2)]. No se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (EGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Deterioro hepático

El azul de metileno se metaboliza ampliamente en el hígado. Monitoree a los pacientes con insuficiencia hepática en busca de toxicidades e interacciones farmacológicas potenciales durante un período prolongado de tiempo después del tratamiento con Azul de Metileno.

#### CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

En un estudio de carcinogenicidad de dos años, a las ratas se les administraron dosis orales de azul de metileno a 5, 25 o 50 mg/kg. El azul de metileno causó adenomas o carcinomas de islotes pancreáticos (combinados) en ratas macho. En un estudio de carcinogenicidad de dos años, a los ratones se les administró dosis orales de azul de metileno a 2,5, 12,5 o 25 mg/kg. No hubo hallazgos neoplásicos relacionados con fármacos en ratones.

El azul de metileno fue genotóxico en los ensayos de mutación génica en bacterias (prueba de AMES) y en una prueba de intercambio de cromátidas hermanas *in vitro* y una prueba de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de ovario de hámster chino (CHO). El azul de metileno fue negativo para la inducción de micronúcleos en médula ósea o sangre periférica recolectada de ratones tratados con azul de metileno.

No se han realizado estudios de fertilidad con azul de metileno. *In vitro*, el azul de metileno redujo la motilidad de los espermatozoides humanos de manera dependiente de la concentración.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

El tratamiento con azul de metileno puede causar confusión, mareos y alteraciones en la visión. Aconseje a los pacientes que se abstengan de conducir o participar en ocupaciones o actividades peligrosas, como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa hasta que se hayan resuelto dichas reacciones adversas al Azul de Metileno.

#### **Sobredosis:**

Síntomas y Tratamiento

En altas concentraciones, el azul de metileno puede oxidar la hemoglobina a la metahemoglobina, aumentando así la metahemoglobinemia. Los efectos secundarios no específicos observados con dosis altas incluyen dolor precordial, disnea, inquietud,

aprensión, temblores y sensación de opresión. Las dosis grandes son irritantes para el tracto urinario. Además, puede producir una hemólisis leve con hiperbibrubinemia moderada, reticulosis y ligera anemia. Rara vez, sin embargo, se ha producido una anemia hemolítica severa con la formación del cuerpo Heinz. El azul de metileno en grandes dosis podría causar una decoloración azul en la piel después de que los niveles de metahemoglobina volvieran a la normalidad.

Más específicamente: individuos sin metahemoglobinemia.

La administración de dosis intravenosas grandes (= 7 mg/kg) de azul de metileno a individuos sin metahemoglobinemia induce náuseas y vómitos, opresión torácica, dolor torácico, taquicardia, Aprensión, sudoración severa, temblor, midriasis, tinción azul verdosa de la orina, tinción azul de la piel y mucosas, dolor abdominal, mareos, parestesia, dolor de cabeza, confusión, hipertensión, metahemoglobinemia leve (hasta al 7%) y cambios de electrocardiograma (aplanamiento de ondas T o inversión). Estas características se resuelven generalmente dentro de las 2-12 horas de la inyección.

En las personas con metahemoglobinemia las dosis acumuladas de azul de metileno pueden provocar disnea y taquipnea, presumiblemente relacionadas con la menor disponibilidad de oxígeno causada por metahemoglobinemia, dolor torácico, temblor, cianosis y anemia hemolítica. También se ha informado anemia hemolítica en caso de sobredosis grave (20-30 mg/kg) en lactantes y adultos con metahemoglobinemia causada por anilina o cloratos. La hemodiálisis puede usarse en pacientes con hemólisis severa.

Población pediátrica Se ha observado hiperbilirrubinemia y muerte en lactantes después de la administración de 20 mg/kg azul de metileno. Ambos bebés tenían circunstancias médicas complejas y el azul de metileno era solo parcialmente responsable.

En el tratamiento de la sobredosis debe llevarse a cabo el cuidado general de apoyo y la eliminación de la toxina. Dependiendo de la gravedad de la intoxicación y del agente causal, esto puede incluir la eliminación de la ropa contaminada, el enjuague de la piel con agua, emesis inducida por ipecac o lavado gástrico, carbón, catártico e incluso hemodiálisis. No existe un antídoto específico. El paciente debe ser mantenido bajo observación, se debe monitorear el nivel de metahemoglobina y tomar las medidas de apoyo adecuadas según sea necesario. En casos severos y refractarios, la metahemoglobinemia, las transfusiones de sangre e incluso las transfusiones de intercambio, y (posiblemente) la terapia con oxígeno hiperbárico pueden ser la única alternativa disponible. El ácido ascórbico funciona lentamente y probablemente no sea un beneficio en la situación aguda. La eliminación del compuesto tóxico y la terapia de apoyo son esenciales.

### **Propiedades Farmacodinámicas:**

Código ATC: V03AB17

Grupo Farmacoterapéutico: V: Varios, V03: Todo el resto de los productos terapéuticos, V03A: Todo el resto de los productos terapéuticos, V03AB: Antídotos.

En los pacientes con metahemoglobinemia, las dosis terapéuticas de azul de metileno pueden bajar los niveles de metahemoglobina en los glóbulos rojos. Activa un sistema de enzima reductasa normalmente inactivo que reduce el Azul de metileno a Azul leucometileno que a su vez puede reducir la metahemoglobina a hemoglobina. Sin embargo, en dosis altas, Azul de metileno puede producir metahemoglobinemia y la concentración de metahemoglobina y por consiguiente deben supervisarse estrechamente durante el tratamiento. El azul de metileno no es eficaz para el tratamiento de metahemoglobinemia en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato hidrogenasa según estos pacientes tienen una capacidad disminuida de reducir el Azul de metileno a leucometileno. También es potencialmente dañino en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato hidrogenasa que son particularmente susceptibles a las anemias hemolíticas inducidas por el Azul de metileno.

El Azul de Metileno también posee propiedades de antiséptico débil y tinte bacteriológico y

se reporta que inhibe la amino oxidasa en los tejidos. La droga parece enlazarse irreversiblemente al ácido nucleico viral y causa ruptura de la molécula del virus a la exposición a la luz. El uso de Azul de metileno como un aditivo de diagnóstico está basado en su habilidad de teñir el tejido. Cualquier decoloración de la piel puede quitarse con solución de hipoclorito.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

En los tejidos, el Azul de metileno se reduce rápidamente a Azul leucometileno que se estabiliza como una sal indeterminada, compleja, o forma combinación en la orina pero no en la sangre. Aproximadamente el 75% de una dosis oral de Azul de metileno se excreta en la orina, principalmente como Azul leucometileno, aunque una pequeña proporción se excreta como la droga inalterada, mientras que un poco se excreta por la bilis.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 1 de agosto de 2024.