

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cloreto de metiltionina Proveblue 5 mg/ml solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 5 mg de cloreto de metiltionina.

Cada ampola de 10 ml contém 50 mg de cloreto de metiltionina.

Cada ampola de 2 ml contém 10 mg de cloreto de metiltionina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável (injectável)

Solução límpida azul-escura, com um intervalo de pH de 3,0 a 4,5

A osmolalidade situa-se habitualmente entre 10 e 15 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático agudo de meta-hemoglobinemia induzida por medicamentos e produtos químicos.

Cloreto de metiltionina Proveblue é indicado em adultos, crianças e adolescentes com 0 a 17 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Cloreto de metiltionina Proveblue destina-se a ser administrado por um profissional de saúde.

Posologia

Adultos

A dose habitual é de 1 a 2 mg por kg de peso corporal, ou seja, 0,2 a 0,4 ml por kg de peso corporal, administrados ao longo de um período de 5 minutos.

No caso de sintomas persistentes ou recorrentes, ou se os níveis de meta-hemoglobina permanecerem significativamente mais elevados do que o intervalo clínico normal, pode ser administrada outra dose (1 a 2 mg/kg de peso corporal, ou seja, 0,2 a 0,4 ml/kg de peso corporal), uma hora após a primeira dose.

Normalmente, o tratamento não ultrapassa um dia.

A dose cumulativa máxima recomendada durante o período do tratamento é de 7 mg/kg, não devendo ser excedida, dado que a administração de Cloreto de metiltionina em doses superiores à dose máxima pode causar meta-hemoglobinemia em doentes sensíveis.

Nos casos de meta-hemoglobinemia induzida por anilina ou dapsona, a dose cumulativa máxima recomendada durante o período do tratamento é de 4 mg/kg (ver secção 4.4).

Os dados disponíveis são demasiado limitados para apoiar a recomendação da dose por perfusão contínua.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose.

Compromisso renal

Cloreto de metiltionina deve ser utilizado com precaução em doentes com doença renal moderada a grave, já que os dados disponíveis são limitados e o cloreto de metiltionina é eliminado predominantemente através dos rins. Podem ser necessárias doses mais baixas (< 1 mg/kg).

Afecção hepática

Não existe experiência de utilização em doentes com afecção hepática grave.

População pediátrica

Lactentes com mais de 3 meses, crianças e adolescentes:
mesma posologia que nos adultos.

Lactentes com 3 meses de idade ou menos e recém-nascidos:

A dose recomendada é de 0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal, ou seja, 0,06 a 0,1 ml/kg de peso corporal, administrados ao longo de um período de 5 minutos.

No caso de sintomas persistentes ou recorrentes, ou se os níveis de meta-hemoglobina permanecerem significativamente superiores ao intervalo clínico normal, pode ser administrada uma outra dose (0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal, ou seja, 0,06 a 0,1 ml/kg de peso corporal), uma hora após a primeira dose (ver informações de segurança importantes na secção 4.4).

Normalmente, o tratamento não ultrapassa um dia.

Modo de administração

Para via intravenosa.

Cloreto de metiltionina Proveblue é hipotónico e pode ser diluído numa solução injectável de 50 ml de glucose, numa concentração de 50 mg/ml (5%), para evitar a dor local, em particular na população pediátrica.

Tem de ser injectado muito lentamente, ao longo de um período de 5 minutos.

Não pode ser administrado por via subcutânea ou injeção intratecal.

Para instruções acerca da manipulação e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer outro corante tiazídico;
- Doentes com défice de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), devido ao risco de anemia hemolítica;
- Doentes com meta-hemoglobinemia induzida por nitrito durante o tratamento de envenenamento por cianeto;
- Doentes com meta-hemoglobinemia devida a envenenamento por clorato;
- Deficiência em NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) redutase.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Cloreto de metiltionina Proveblue tem de ser injectado muito lentamente, ao longo de um período de 5 minutos, de modo a impedir que concentrações locais elevadas do composto produzam ainda mais meta-hemoglobina.

O medicamento confere uma coloração azul-esverdeada à urina e fezes, bem como uma coloração azul à pele, o que pode dificultar um diagnóstico de cianose.

Em doentes com meta-hemoglobinemia induzida por anilina, podem ser necessárias doses repetidas de cloreto de metiltionina. Deve proceder-se com precaução durante o tratamento com cloreto de metiltionina, dado este poder exacerbar a formação de corpos de Heinz e a anemia hemolítica. Por conseguinte, devem ser consideradas doses mais baixas e a dose cumulativa total não deve ultrapassar 4 mg/kg.

Cloreto de metiltionina Proveblue pode exacerbar a anemia hemolítica induzida por dapsona, devido à formação de hidroxilamina, um metabolito reactivo da dapsona, o qual oxida a hemoglobina. Em doentes com meta-hemoglobinemia induzida por dapsona, recomenda-se que não seja excedida uma dose cumulativa de 4 mg/kg durante o tratamento.

Nos casos de suspeita de meta-hemoglobinemia, é aconselhável verificar a saturação de oxigénio por co-oximetria, quando disponível, dado que a oximetria de pulso pode apresentar uma estimativa falsa da saturação de oxigénio durante a administração de cloreto de metiltionina.

Os anestesistas devem manter uma vigilância cuidadosa em relação à meta-hemoglobinemia em doentes a receber terapêutica com dapsona e da interferência do BIS (Índice Biespectral) com a administração de Cloreto de metiltionina Proveblue.

O electrocardiograma (ECG) e a tensão arterial devem ser monitorizados durante e após o tratamento com Cloreto de metiltionina Proveblue, dado a hipotensão e a arritmia cardíaca constituírem potenciais reações adversas (ver secção 4.8).

A ausência de resposta ao cloreto de metiltionina sugere deficiência de citocromo b5 redutase, deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase ou sulfemoglobinemia. Devem ser consideradas opções de tratamento alternativas.

O cloreto de metiltionínio pode causar síndrome serotoninérgica grave ou fatal quando utilizado em associação com medicamentos serotoninérgicos. Evite a utilização concomitante de cloreto de metiltionínio com inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), e inibidores da monoaminoxidase (ver secção 4.5).

Os doentes tratados com cloreto de metiltionínio em associação com medicamentos serotoninérgicos deverão ser monitorizados para o aparecimento da síndrome serotoninérgica. Caso ocorram sintomas de síndrome serotoninérgica, descontinue a utilização de cloreto de metiltionínio, e inicie o tratamento de suporte.

Doentes com hiperglicemia ou diabetes mellitus

Caso seja diluído numa solução injectável de glucose de 50 mg/ml (5%), o cloreto de metiltionina deve ser utilizado com precaução em doentes com hiperglicemia ou diabetes mellitus, dado estas condições poderem ser exacerbadas pela solução de glucose.

População pediátrica

Deve proceder-se com a máxima precaução durante a administração do medicamento a recém-nascidos e crianças com menos de 3 meses de idade, devido às baixas concentrações de NADPH-meta-hemoglobina reductase necessárias para reduzir a meta-hemoglobina a hemoglobina, o que torna estas crianças mais sensíveis à meta-hemoglobinemia causada por doses elevadas de cloreto de metiltionina.

Fotossensibilidade

O cloreto de metiltionínio pode causar uma reação de fotossensibilidade cutânea quando exposto a fontes de iluminação fortes, tais como fototerapia, a iluminação de salas de cirurgia ou localmente, a partir de dispositivos com iluminação, como por exemplo pulsioxímetros.

Aconselhe os doentes a tomarem medidas protetivas contra a exposição à luz, uma vez que pode ocorrer fotossensibilidade após a administração de cloreto de metiltionínio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O cloreto de metiltionina deve ser evitado em doentes que estejam a receber medicamentos que melhorem a transmissão serotoninérgica, devido ao potencial para reações graves no SNC, incluindo síndrome serotoninérgica potencialmente fatal. Estes incluem ISRSs (inibidores selectivos da recaptção da serotonina), bupropiona, buspirona, clomipramina, mirtazapina e venlafaxina. Se a administração intravenosa de cloreto de metiltionina não puder ser evitada em doentes tratados com medicamentos serotoninérgicos, deve escolher-se a dose mais baixa possível e o doente deve ser observado de perto, para detecção de efeitos a nível do sistema nervoso central (SNC), até 4 horas após a administração (ver secções 4.4 e 4.8).

O cloreto de metiltionina é um inibidor *in vitro* da CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5. As consequências clínicas de aumentos nas concentrações plasmáticas de fármacos coadministrados que sejam substratos sensíveis da CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A não podem ser excluídas.

O cloreto de metiltionina *in vitro* da CYP1A2. A consequência clínica é desconhecida.

A administração de Cloreto de metiltionina Proveblue tem o potencial para aumentar ou diminuir, de forma transiente, a eliminação de fármacos primariamente metabolizados por estas enzimas. As consequências clínicas são, porém, consideradas mínimas, dado que Cloreto de metiltionina Proveblue é frequente utilizado uma única vez e num contexto de urgência aguda.

O cloreto de metiltionina é um inibidor potente dos transportadores OCT2, MATE1 e MATE2-K. As consequências clínicas da inibição são desconhecidas. A administração de cloreto de metiltionina Proveblue tem o potencial de aumentar transitoriamente a exposição a fármacos primariamente eliminados por transporte renal envolvendo a via OCT2/MATE, incluindo a cimetidina, a metformina e o aciclovir.

O cloreto de metiltionina é um substrato da glicoproteína-P (gp-P). As consequências clínicas são consideradas como sendo provavelmente mínimas, devido à dose transiente e única que é normalmente administrada no contexto de urgência.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de cloreto de metiltionina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Cloreto de metiltionina Proveblue não deve ser utilizado durante a

gravidez a menos que tal seja claramente necessário como, por exemplo, em caso de meta-hemoglobinemia potencialmente fatal.

Amamentação

Desconhece-se se o cloreto de metiltionina é excretado no leite materno humano. A excreção de cloreto de metiltionina no leite não foi estudada em animais. O risco para o lactente não pode ser excluído. Com base em dados cinéticos, a amamentação deve ser interrompida por um período até 8 dias após o tratamento com Cloreto de metiltionina Proveblue.

Fertilidade

In vitro, o cloreto de metiltionina revelou reduzir a motilidade do espermatozóide humano de uma forma dependente da dose.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cloreto de metiltionina exerce uma influência moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. De facto, a capacidade de conduzir pode ser afectada devido a um estado de confusão, tonturas e possíveis perturbações oculares.

No entanto, o risco é limitado, dado que o medicamento se destina apenas a administração aguda em situações de emergência hospitalar.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante os ensaios clínicos são tonturas, paraestesia, disgeusia, náuseas, alteração da cor da pele, cromatúria, sudorese, dor no local da injeção e dor nas extremidades.

A injeção intravenosa de cloreto de metiltionina causou, ocasionalmente, hipotensão e arritmias cardíacas, podendo tais perturbações revelar-se fatais em casos raros.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas indicadas na tabela seguinte ocorrem em adultos, crianças e adolescentes (dos 0 aos 17 anos de idade) após a administração intravenosa (excepto no caso de hiperbilirrubinemia, descrita apenas em lactentes). As frequências são desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). Quando indicado, a frequência baseia-se numa amostra de tamanho reduzido.

Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Meta-hemoglobinemia,	Desconhecida
	Hiperbilirrubinemia ¹	Desconhecida
	Anemia hemolítica	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Reações anafiláticas	Desconhecida
Perturbações do foro psiquiátrico	Estado de confusão	Desconhecida
	Agitação	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Muito frequente
	Cefaleias	Frequente
	Ansiedade	Frequente

	Tremores	Desconhecida
	Febre	Desconhecida
	Afasia	Desconhecida
	Paraestesia	Muito frequente
	Disgeusia	Muito frequente
	Síndrome serotoninérgica com utilização concomitante de medicamentos serotoninérgicos (ver secção 4.4 e secção 4.5)	Desconhecido
Afecções oculares	Midríase	Desconhecida
Cardiopatias	Arritmia cardíaca	Desconhecida
	Taquicardia	Desconhecida
Vasculopatias	Hipertensão	Desconhecida
	Hipotensão	Desconhecida
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Desconhecida
	Taquipneia	Desconhecida
	Hipóxia	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Muito frequente
	Vómitos	Frequente
	Dor abdominal	Frequente
	Descoloração das fezes (azul-esverdeadas)	Desconhecida
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Descoloração da pele (azul)	Muito frequente
	Sudorese	Muito frequente
	Urticária	Desconhecida
	Fototoxicidade / Fotossensibilidade	Desconhecida
Doenças renais e urinárias	Cromatúria (urina azul-esverdeada)	Muito frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor torácica	Frequente
	Necrose do tecido no local da injeção	Desconhecida
	Dor no local da injeção	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	Decréscimo da hemoglobina	Desconhecida
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas extremidades	Muito frequente

¹ Notificada apenas em lactentes

População pediátrica

As reações adversas são as mesmas que em adultos (excepto no caso de hiperbilirrubinemia, descrita apenas em lactentes).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Pessoas sem meta-hemoglobinemia

A administração de doses intravenosas elevadas (≥ 7 mg/kg) de Cloreto de metiltionina Proveblue em pessoas sem meta-hemoglobinemia induz náuseas e vômitos, sensação de aperto no peito, dor torácica, taquicardia, apreensão, sudção intensa, tremores, midríase, coloração azul-esverdeada da urina, coloração azul da pele e membranas mucosas, dor abdominal, tonturas, parestesia, cefaleias, confusão, hipertensão, meta-hemoglobinemia ligeira (até 7%) e alterações a nível do electrocardiograma (aplanamento ou inversão da onda T). Geralmente, estes efeitos desaparecem no prazo de 2 a 12 horas após a injeção.

Pessoas com meta-hemoglobinemia

Doses cumulativas de cloreto de metiltionina podem dar origem a dispneia e taquipneia, presumivelmente relacionadas com a redução do oxigénio disponível causada pela meta-hemoglobinemia, dor torácica, tremores, cianose e anemia hemolítica.

Também foi descrita anemia hemolítica em casos de sobredosagem grave (20 a 30 mg/kg) em lactentes e adultos com meta-hemoglobinemia causada por anilina ou cloratos. Pode ser utilizada hemodiálise em doentes com hemólise grave.

População pediátrica

Foi observada hiperbilirrubinemia em lactentes após a administração de 20 mg/kg de cloreto de metiltionina.

Ocorreu a morte de 2 lactentes após a administração de 20 mg/kg de cloreto de metiltionina. Ambos os lactentes apresentavam circunstâncias médicas complexas e o cloreto de metiltionina foi apenas parcialmente responsável pelas mortes.

O doente deve ser mantido sob observação, devendo ser monitorizado o nível de meta-hemoglobina e tomadas as medidas de suporte adequadas consoante o necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: todos os outros produtos terapêuticos, antídotos, código ATC: V03AB17

In vivo, em baixas concentrações, o cloreto de metiltionina acelera a conversão de meta-hemoglobina em hemoglobina.

Cloreto de metiltionina Proveblue demonstrou causar coloração selectiva de tecidos. A sua utilização na cirurgia das paratiróides (não indicada) induziu reacções adversas sobre o SNC, quando administrado concomitantemente com medicamentos serotoninérgicos (ver secção 4.5).

População pediátrica

A eficácia do cloreto de metiltionina para o tratamento de meta-hemoglobinemia na população pediátrica foi demonstrada em dois estudos retrospectivos e num ensaio clínico aberto e aleatorizado. Estão também disponíveis na literatura relatórios de casos de eficácia. Consultar na secção 4.4 informações de segurança importantes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração intravenosa, Cloreto de metiltionina Proveblue é rapidamente absorvido pelos tecidos. Também é bem absorvido por via oral. A maior parte da dose é excretada na urina, normalmente sob a forma de cloreto de leucometiltionina.

A semivida terminal estimada do cloreto de metiltionina após administração intravenosa é de 26,7 horas.

O Cloreto de metiltionina Proveblue não é um indutor *in vitro* da CYP2B6 e CYP3A4.

O Cloreto de metiltionina Proveblue é um inibidor *in vitro* da gp-P.

O Cloreto de metiltionina Proveblue não um substrato *in vitro* de BCRP ou OCT2 e não é um inibidor *in vitro* de BCRP, OAT1 ou OAT3.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Estudos de toxicidade de dose repetida realizados durante um mês em cães não revelaram quaisquer efeitos tóxicos macroscópicos.

As reacções adversas, observadas após a exposição a níveis semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para a utilização clínica foram anemia regenerativa moderada com aumento da contagem média de plaquetas e dos níveis de fibrinogénio, um aumento mínimo dos valores médios de bilirrubina total no sangue e uma maior incidência de níveis moderados de bilirrubina na urina.

Genotoxicidade

O cloreto de metiltionina revelou-se mutagénico em ensaios de mutação genética realizados com bactérias e células de linfoma de ratinhos, mas, num ensaio *in vivo* de micronúcleos de ratinho, não demonstrou ser mutagénico quando administrado por via intravenosa na dose de 62 mg/kg.

Carcinogenicidade

O cloreto de metiltionina revelou alguns indícios de actividade carcinogénica em ratinhos e ratos machos. Observaram-se indícios ambíguos de actividade carcinogénica em ratinhos fêmeas. Não se observaram indícios de actividade carcinogénica em ratos fêmeas.

Toxicidade reprodutiva

In vitro, o cloreto de metiltionina revelou reduzir a motilidade do esperma humano de uma forma dependente da dose. Também demonstrou inibir o crescimento de embriões de ratinhos de duas células de cultura, bem como a produção de progesterona em células lúteas humanas de cultura. Em ratos e coelhos, foram referidos efeitos teratogénicos, com toxicidade fetal e materna. Em ratos, observou-se o aumento das taxas de reabsorção.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6. Ele não deve especialmente ser misturado com uma solução injectável de 9 mg/ml (0,9%) de cloreto de sódio, dado ter sido demonstrado que o cloreto reduz a solubilidade do cloreto de metiltionina.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após a abertura ou diluição: Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento depois de aberto e antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não refrigerar ou congelar.

Manter a ampola dentro da embalagem original para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro do Tipo I.

Cada caixa contém uma bandeja com 5 ampolas de 10 ml.

Cada caixa contém uma bandeja com 5 ou 20 ampolas de 2 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Exclusivamente para uma única utilização.

Cloreto de metiltionina Proveblue pode ser diluído numa solução injectável de 50 ml de glucose, com uma concentração de 50 mg/ml (5%), para evitar a dor local, em particular na população pediátrica. Antes da administração, recomenda-se que sejam inspeccionadas as soluções parentéricas, de modo a verificar se estão isentas de partículas. Não utilizar Cloreto de metiltionina Proveblue se a solução se apresentar descolorada, turva, densa ou com formação de precipitado ou partículas.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PROVEPHARM SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/682/001
EU/1/11/682/002
EU/1/11/682/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 6 maio 2011
Data da última renovação: 8 fevereiro 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cloreto de metiltionina Proveblue 5 mg/ml solução injectável
cloreto de metiltionina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada ml de solução contém 5 mg de cloreto de metiltionina.
Cada ampola de 10 ml contém 50 mg de cloreto de metiltionina.
Cada ampola de 2 ml contém 10 mg de cloreto de metiltionina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável
5 ampolas de 10 ml
50 mg/10 ml

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Exclusivamente para uso intravenoso.
Para injeção intravenosa lenta.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

O medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura ou diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não refrigerar ou congelar.

Manter a ampola dentro da embalagem original para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Exclusivamente para uma única utilização.

Qualquer solução remanescente nas ampolas abertas deve ser eliminada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Provepharm SAS
22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/682/001
EU/1/11/682/002
EU/1/11/682/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cloreto de metiltionina Proveblue 5 mg/ml solução injectável
cloreto de metiltionina
Exclusivamente para uso intravenoso.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/10 ml
10 mg/2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cloreto de metiltionina Proveblue 5 mg/ml solução injectável cloreto de metiltionina

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado o medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cloreto de metiltionina Proveblue e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cloreto de metiltionina Proveblue
3. Como é administrado Cloreto de metiltionina Proveblue
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cloreto de metiltionina Proveblue
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é cloreto de metiltionina proveblue e para que é utilizado

O cloreto de metiltionina (também chamado azul de metileno) pertence a um grupo de medicamentos chamados antídotos.

Cloreto de metiltionina Proveblue ser-lhe-á administrado, ou ao seu filho (0 a 17 anos de idade), para tratar problemas sanguíneos, resultantes da exposição a alguns medicamentos ou produtos químicos, que podem causar uma doença chamada meta-hemoglobinemia.

Na meta-hemoglobinemia, o sangue contém demasiada meta-hemoglobina (uma forma anormal de hemoglobina, que não consegue transportar correctamente o oxigénio pelo organismo). Este medicamento ajudará a hemoglobina a regressar ao normal e a normalizar o transporte de oxigénio no sangue.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Cloreto de metiltionina Proveblue

Não lhe pode ser administrado Cloreto de metiltionina Proveblue

- se tiver alergia ao cloreto de metiltionina ou a qualquer outro corante tiazídico;
- se o seu organismo não produzir níveis suficientes da enzima G6PD (glucose-6-fosfato desidrogenase);
- se o seu organismo não produzir níveis suficientes da enzima NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) redutase;
- se a doença do sangue foi causada por nitrito durante o tratamento de envenenamento por cianeto;
- se a doença do sangue foi causada por envenenamento por clorato.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Cloreto de metiltionina Proveblue.

- se tiver doença nos rins moderada ou grave; podem ser necessárias doses mais baixas (< 1 mg/kg);

- se a doença do sangue foi causada por um produto químico chamado anilina, a qual está contida em tintas; podem ser necessárias doses mais baixas e a dose acumulada total não deve ser maior que 4 mg/kg (ver secção 3 deste folheto informativo);
- se a doença do sangue foi causada por um medicamento chamado dapsona (utilizado para tratar a lepra e outros problemas na pele); podem ser necessárias doses mais baixas e a dose acumulada total não deve ser maior que 4 mg/kg (ver secção 3);
- se sofrer de hiperglicemia ou diabetes mellitus, dado estes problemas poderem piorar com a solução de glucose utilizada para diluição do medicamento;
- a sua urina e fezes podem ficar com uma coloração azul-esverdeada; a pele pode ficar azulada quando recebe tratamento com Cloreto de metiltionina Proveblue. Esta descoloração é esperada e desaparecerá após o final do tratamento.

Se algum dos problemas anteriores se aplicar ao seu caso, informe o seu médico.

Fotossensibilidade

O cloreto de metiltionina pode causar uma reação de fotossensibilidade na pele (reação semelhante a uma queimadura solar) quando exposto a fontes de iluminação fortes, tais como fototerapia, a iluminação de salas de cirurgia ou pulsioxímetros.

Devem ser tomadas medidas protetivas contra a exposição à luz.

Testes de monitorização

Será submetido(a) a testes de monitorização durante e após o tratamento com Cloreto de metiltionina Proveblue.

Crianças

Tome especial cuidado com Cloreto de metiltionina Proveblue:

- em recém-nascidos e bebés com 3 meses de idade ou menos, recomenda-se doses mais baixas (ver secção 3 deste folheto informativo).

Outros medicamentos e Cloreto de metiltionina Proveblue

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, ou se vier a tomar.

Não lhe deve ser administrado Cloreto de metiltionina ao mesmo tempo que estiver a tomar certos medicamentos para o tratamento da depressão ou ansiedade, os quais afectam uma substância química do cérebro denominada serotonina. Quanto utilizado em associação com estes medicamentos, o cloreto de metiltionina pode causar síndrome serotoninérgica que pode ser potencialmente perigosos para a vida. Tais medicamentos incluem:

- inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS), como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e zimelidina;
- bupropiona;
- buspirona;
- clomipramina;
- mirtazapina;
- venlafaxina;
- Inibidores da monoaminoxidase.

No entanto, se a utilização intravenosa de Cloreto de metiltionina Proveblue não puder ser evitada, deve ser-lhe administrada a dose mais baixa possível e deve ser observado(a) de perto até 4 horas após a administração.

Se tiver alguma dúvida sobre se este medicamento lhe deve ser administrado ou não, consulte o seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

A utilização de Cloreto de metiltionina Proveblue durante a gravidez não é recomendada, a menos que tal seja claramente necessário, por exemplo, no caso de uma situação potencialmente fatal.

Devido à falta de dados disponíveis sobre se o cloreto de metiltionina passa ou não para o leite materno, a amamentação deve ser interrompida por um período até 8 dias após o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, porque o cloreto de metiltionina exerce uma influência moderada sobre a capacidade para conduzir e utilizar máquinas.

3. Como é administrado Cloreto de metiltionina Proveblue

O seu médico injectar-lhe-á este medicamento numa veia (intravenosamente) lentamente, ao longo de um período de 5 minutos.

Adultos, crianças com mais de 3 meses de idade e idosos

A dose habitual é de 1 a 2 mg por kg de peso corporal, ou seja, 0,2 a 0,4 ml por kg, administrados ao longo de um período de 5 minutos. Pode ser administrada uma segunda dose ao fim de uma hora, se necessário.

A dose acumulada máxima recomendada durante o período do tratamento é de 7 mg/kg.

Se a doença do sangue foi causada por anilina ou dapsona, a dose acumulada total não deve ser maior que 4 mg/kg (ver secção 2).

Normalmente, o tratamento não ultrapassa um dia.

Bebés com 3 meses de idade ou menos

A dose recomendada é de 0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal, ou seja, 0,06 a 0,1 ml/kg, administrados ao longo de um período de 5 minutos.

Pode ser dada uma dose repetida (0,3 a 0,5 mg/kg de peso corporal, ou seja, 0,06 a 0,1 ml/kg) ao fim de uma hora, no caso de os sintomas continuarem, ou se repetirem. Normalmente, o tratamento não ultrapassa um dia.

Este medicamento pode ser diluído numa solução injectável de 50 ml de glucose, com uma concentração de 50 mg/ml (5%), para evitar a dor local, particularmente em crianças.

Se lhe for administrado mais Cloreto de metiltionina Proveblue do que deveria

Dado que este medicamento lhe será dado enquanto está no hospital, não é provável que lhe seja administrada uma dose demasiado alta ou demasiado baixa; no entanto, informe o seu médico caso note algum dos efeitos secundários seguintes:

- sensação de enjoo;
- dor de estômago;
- dor torácica;
- tonturas;
- dores de cabeça;
- transpiração aumentada;
- confusão;
- um aumento da meta-hemoglobina (uma forma anormal de hemoglobina no sangue);
- tensão arterial elevada;
- falta de ar;
- ritmo cardíaco anormalmente elevado;

- tremores;
- descoloração da pele; a sua pele pode ficar azul;
- diminuição do número de glóbulos vermelhos, o que pode tornar a pele pálida e causar dificuldade em respirar ou fraqueza;
- icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos); esta apenas foi registada em bebés.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, consulte o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Cloreto de metiltionina Proveblue pode causar efeitos indesejáveis, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Estes efeitos são os mesmos em adultos e crianças, à excepção de icterícia, a qual apenas foi registada em bebés.

- **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
 - dor nas extremidades;
 - tonturas;
 - transpiração aumentada;
 - descoloração da pele. Pode ficar azul;
 - urina azul ou verde;
 - dormência e picadas;
 - sabor anormal na boca;
 - náuseas.
- **Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
 - dor de estômago;
 - dor torácica;
 - dores de cabeça;
 - ansiedade
 - dor no local da injeção;
 - vómitos
- **Frequência desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):
 - Síndrome serotoninérgica quando o cloreto de metiltionina Proveblue foi tomado com determinados medicamentos para o tratamento de depressão ou ansiedade, ver secção 2
 - diminuição do nível de hemoglobina (proteína existente nos glóbulos vermelhos que transporta o oxigénio no sangue) durante análises sanguíneas;
 - diminuição do número de glóbulos vermelhos, o que pode tornar a pele pálida e causar dificuldades respiratórias ou fraqueza;
 - lesões dos tecidos no local da injeção;
 - icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) — esta apenas foi registada em bebés;
 - problemas de discurso (na fala);
 - tensão arterial elevada ou baixa
 - agitação;
 - falta de oxigénio;
 - ritmo cardíaco irregular, incluindo um batimento cardíaco anormalmente lento ou rápido;
 - reações alérgicas graves (a chamada reacção anafiláctica, a qual pode causar inchaço da garganta ou face, dificuldades respiratórias ou exantema grave);
 - um aumento da meta-hemoglobina (uma forma anormal de hemoglobina no sangue);
 - falta de ar;
 - confusão;
 - tremores;
 - urticária;

- febre;
- respiração rápida;
- dilatação das pupilas;
- fezes descoloradas. Podem apresentar uma coloração verde ou azul.
- aumento da sensibilidade da sua pele à luz (fotosensibilidade)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cloreto de metiltionina Proveblue

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento não lhe deve ser administrado após o prazo de validade impresso nos rótulos da embalagem exterior e da ampola, a seguir a “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado. Antes de lhe administrar a injeção, o médico ou enfermeiro verificará se o prazo de validade indicado nos rótulos não foi ultrapassado.

Não refrigerar ou congelar. Manter a ampola dentro da embalagem original para proteger da luz.

O medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura ou diluição.

Não utilizar Cloreto de metiltionina Proveblue se a solução se apresentar descolorada, turva, densa ou com formação de precipitado ou partículas.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cloreto de metiltionina Proveblue

- A substância activa é o cloreto de metiltionina.
- Cada ml de solução contém 5 mg de cloreto de metiltionina.
- Cada ampola de 10 ml contém 50 mg de cloreto de metiltionina.
- Cada ampola de 2 ml contém 10 mg de cloreto de metiltionina.
- O outro ingrediente é água para preparações injectáveis.

Qual o aspecto de Cloreto de metiltionina Proveblue e conteúdo da embalagem

Cloreto de metiltionina Proveblue é uma solução injectável azul escura, límpida, sendo fornecido em ampolas de vidro transparente.

Cada caixa contém uma bandeja com 5 ampolas de 10 ml.

Cada caixa contém uma bandeja com 5 ampolas de 2 ml.

Cada caixa contém uma bandeja com 20 ampolas de 2 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Provepharm SAS

22 rue Marc Donadille, 13013 Marseille, França

Fabricante

Pierrel S.p.A.
s.s. Appia 7 bis, 46/48, 81043 Capua, Itália

Cenexi

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Lamepro B.V.
Tél/Tel: + 31 (0) 76-5600030

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

Lietuva

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Preparação para administração intravenosa

Utilizar de imediato após a abertura. Injectar muito lentamente, ao longo de um período de 5 minutos.

Cloreto de metiltionina Proveblue é hipotónico e pode ser diluído numa solução injectável de 50 ml de glucose, com uma concentração de 50 mg/ml (5%), para evitar a dor local, em particular na população pediátrica. Ele não pode ser diluído com uma solução injectável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0.9%), dado ter sido demonstrado que o cloreto reduz a solubilidade do cloreto de metiltionina.

Informações adicionais sobre a forma como Cloreto de metiltionina Proveblue pode ser administrado são indicadas na secção 3 do folheto informativo.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.