

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metiltioninio cloruro Bioindustria L.I.M. 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso.
Metiltioninio cloruro Bioindustria L.I.M. 100 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Metiltioninio cloruro Bioindustria L.I.M. 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene

Principio attivo: Metiltioninio cloruro (blu di metilene) 50 mg

Metiltioninio cloruro Bioindustria L.I.M. 100 mg/10 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene

Principio attivo: Metiltioninio cloruro (blu di metilene) 100 mg

Per elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso

Soluzione limpida di colore blu scuro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diagnostico per la funzionalità renale per il calcolo della velocità di filtrazione glomerulare.
Trattamento sintomatico acuto della metaemoglobinemia indotta da farmaci o agenti chimici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metiltioninio cloruro deve essere somministrato per via endovenosa molto lentamente (nell'arco di almeno 5 minuti) e da personale sanitario professionale.

Il medicinale non deve essere somministrato per via sottocutanea o intratecale.

Diagnostico per la funzionalità renale

La dose normalmente impiegata è di 50-100 mg.

Trattamento sintomatico acuto della metaemoglobinemia

Adulti

La dose abituale è di 1-2 mg (corrispondenti a 0,1-0,2 ml di soluzione iniettabile) per chilo di peso corporeo somministrata nell'arco di 5 minuti per via endovenosa. La durata del trattamento solitamente non supera un giorno.

In caso di sintomi persistenti o ricorrenti oppure se i livelli di metaemoglobina rimangono sensibilmente superiori al normale range clinico, si può somministrare una ulteriore dose di 1-2 mg/kg di peso corporeo un'ora dopo la prima dose.

La dose cumulativa massima raccomandata per la durata del trattamento è di 7 mg/kg e non deve essere superata: infatti, Metiltioninio cloruro in dosi maggiori di quella massima può provocare metaemoglobinemia nei pazienti predisposti.

Nel caso di metaemoglobinemia indotta da anilina o dapsona la dose cumulativa massima raccomandata per la durata del trattamento è di 4 mg/kg (vedere paragrafo 4.4).

I dati disponibili non sono sufficienti a raccomandare una dose in infusione continua.

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

Metiltioninio cloruro deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave dal momento che i dati disponibili sono scarsi e il metiltioninio cloruro è principalmente escreto per via renale. Potrebbe essere necessario somministrare dosi più basse (<1 mg/kg).

Insufficienza epatica

Non esistono dati sui pazienti con insufficienza epatica grave.

Popolazione pediatrica

Lattanti di età superiore a 3 mesi, bambini e adolescenti

Stessa posologia degli adulti.

Lattanti di 3 mesi o di età inferiore e neonati

La dose raccomandata è di 0,3-0,5 mg/kg (corrispondenti a 0,03-0,05 ml di soluzione iniettabile) di peso corporeo somministrata nell'arco di 5 minuti.

In caso di sintomi persistenti o ricorrenti oppure se i livelli di metaemoglobina rimangono sensibilmente superiori al normale range clinico, si può somministrare una ulteriore dose di 0,3-0,5 mg/kg di peso corporeo un'ora dopo la prima dose (vedere paragrafo 4.4 per informazioni importanti sulla sicurezza).

La durata del trattamento solitamente non supera un giorno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, o a qualsiasi altra sostanza colorante tiazinica, e qualsiasi degli eccipienti
- Pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), a causa del rischio di anemia emolitica
- Pazienti con metaemoglobinemia indotta da nitrito di sodio
- Pazienti con metaemoglobinemia dovuta ad avvelenamento da clorato
- Deficit di NADPH reduttasi
- Grave insufficienza renale
- Gravidanza e allattamento (vedere par. 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Metiltioninio cloruro deve essere iniettato molto lentamente nell'arco di 5 minuti per evitare che elevate concentrazioni locali del composto producano ulteriore metaemoglobina.

Metiltioninio cloruro non deve essere somministrato per via sottocutanea in quanto può causare ascesso necrotico; non deve essere somministrato per via intratecale perché può causare danno neuronale.

Esso conferisce alle urine e alle feci un colore blu-verde e alla pelle un colore blu che potrebbe ostacolare la diagnosi di cianosi.

Nei pazienti con metaemoglobinemia indotta da anilina, potrebbero essere necessarie dosi ripetute di metiltioninio cloruro. Durante il trattamento con metiltioninio cloruro si deve usare particolare cautela poiché questo può esacerbare la formazione di corpi di Heinz e l'anemia emolitica. È quindi opportuno considerare dosaggi inferiori, e la dose cumulativa totale non deve superare i 4 mg/kg.

Metiltioninio cloruro può esacerbare l'anemia emolitica indotta da dapsone a causa della formazione dell'idrossilammina, metabolita reattivo del dapsone, che ossida l'emoglobina. Si raccomanda di non superare durante il trattamento una dose cumulativa di 4 mg/kg in pazienti con metaemoglobinemia indotta da dapsone.

Nei casi di metaemoglobinemia sospetta, si consiglia di controllare la saturazione dell'ossigeno mediante la co-ossimetria se disponibile, dal momento che la pulsossimetria può fornire una falsa stima della saturazione dell'ossigeno durante la somministrazione del metiltioninio cloruro.

Gli anestesisti devono accertare l'eventuale presenza di metaemoglobinemia nei pazienti sottoposti a terapia con dapsona e l'interferenza del BIS (indice bispettrale) con la somministrazione di Metiltionio cloruro.

Si deve monitorare la pressione arteriosa e il tracciato ECG durante e dopo il trattamento con Metiltionio cloruro poiché l'ipotensione e l'aritmia cardiaca rappresentano potenziali effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8).

La mancata risposta al metiltionio cloruro fa supporre un deficit di citocromo b5 ridotti, un deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi o sulfoemoglobinemia. Si devono prendere in considerazione opzioni alternative di trattamento.

Metiltionio cloruro non deve essere utilizzato nella metaemoglobinemia indotta da trattamento con nitriti nell'intossicazione da cianuri perché può spiazzare lo ione cianuro dal complesso ciano-metaemoglobina.

Pazienti con iperglicemia o diabete mellito

Metiltionio cloruro deve essere utilizzato con cautela in pazienti con iperglicemia o diabete mellito, poiché tali condizioni potrebbero essere esacerbate dalla presenza di glucosio nel prodotto.

Popolazione pediatrica

Si deve usare particolare cautela al momento di somministrare il medicinale a lattanti e neonati di età inferiore a 3 mesi, a causa delle concentrazioni inferiori di NADPH-metaemoglobina ridotti, necessaria per ridurre la metaemoglobina a emoglobina, che rendono questi bambini più predisposti alla metaemoglobinemia causata da alte dosi di metiltionio cloruro.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metiltionio cloruro deve essere evitato in pazienti trattati con medicinali che favoriscono la trasmissione serotoninergica tra cui gli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), bupropione, buspirone, clomipramina, mirtazapina, e venlafaxina. Se non è possibile evitare l'uso endovenoso del metiltionio cloruro nei pazienti trattati con medicinali serotoninergici, si deve scegliere la dose più bassa possibile osservando da vicino il paziente per riscontrare eventuali effetti sul sistema nervoso centrale fino a 4 ore dopo la somministrazione.

Uno studio *in vitro* ha mostrato che il metiltionio cloruro è un potente inibitore del CYP450 1A2, 2B6, 2C9 e 2C19. La rilevanza clinica di questo risultato è ignota ma non si può escludere che l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati di questi isoenzimi possa essere aumentata con la contemporanea somministrazione del metiltionio cloruro.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

In vitro, il metiltionio cloruro ha mostrato di ridurre in maniera dose-dipendente la mobilità dello sperma umano.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di metiltionio cloruro in donne in gravidanza non sono adeguati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo. Metiltionio cloruro Bioindustria L.I.M. non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, per esempio nel caso di metaemoglobinemia con rischio per la vita.

Allattamento

Non è noto se il metiltionio cloruro sia escreto nel latte materno. L'escrezione di metiltionio cloruro nel latte non è stata studiata negli animali. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Sulla base dei dati cinetici, l'allattamento al seno deve essere interrotto fino a 6 giorni dopo il trattamento con Metiltionio cloruro Bioindustria L.I.M.

4.7 Effetti sulle capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il medicinale può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa di stato confusionale, vertigini e in qualche caso patologie dell'occhio che il medicinale può indurre.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di metiltioninio cloruro, organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

SISTEMI E ORGANI	EFFETTI INDESIDERATI
Patologie del sistema emolinfopoietico	Metaemoglobinemia (a seguito di dosi maggiori o uguali a 7 mg/kg), iperbilirubinemia (riportata solo nei lattanti), bilirubinemia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale, agitazione, ansia
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, cefalea, ansia, tremori, febbre, afasia
Patologie dell'occhio	Midriasi
Patologie cardiache	Aritmia cardiaca, tachicardia
Patologie vascolari	Iperensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, Tachipnea, Ipossia
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolori addominali, Alterazione del colore delle feci (blu-verde)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alterazione del colore della pelle (blu), sudorazione, orticaria
Patologie renali e urinarie	Cromaturia (blu-verde)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico, necrosi locale dei tessuti nella sede di iniezione
Esami diagnostici	Calo dell'emoglobina

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Individui senza metaemoglobinemia

La somministrazione di alte dosi endovenose (≥ 7 mg/kg) di Metiltioninio cloruro a individui senza metaemoglobinemia induce nausea e vomito, costrizione toracica, dolore toracico, tachicardia,

ansia, profusa sudorazione, tremori, midriasi, colorazione delle urine verde-blu, colorazione blu della pelle e delle membrane della mucosa, dolori addominali, vertigini, parestesia, cefalea, stato confusionale, ipertensione, metaemoglobinemia leggera (fino al 7%) e alterazioni dell'ECG (quali l'appiattimento o l'inversione dell'onda T). Tali caratteristiche vengono meno generalmente entro 2-12 ore dall'iniezione.

Individui con metaemoglobinemia

Dosi cumulative di metiltioninio cloruro possono provocare dispnea e tachipnea, presumibilmente correlate alla ridotta disponibilità di ossigeno provocata dalla metaemoglobinemia, dolore toracico, tremori, cianosi e anemia emolitica.

L'anemia emolitica è stata riportata anche nel caso di grave sovradosaggio (20-30 mg/kg) in lattanti e adulti con metaemoglobinemia provocata da anilina o clorati. Nei pazienti affetti da grave emolisi si può ricorrere all'emodialisi.

Popolazione pediatrica

L'iperbilirubinemia è stata osservata nei lattanti dopo la somministrazione di 20 mg/kg di metiltioninio cloruro.

Due lattanti sono morti dopo la somministrazione di 20 mg/kg di metiltioninio cloruro. Per entrambi i lattanti sono state osservate circostanze mediche complesse e il metiltioninio cloruro è stato solo in parte responsabile.

Il paziente deve rimanere in osservazione, il livello della metaemoglobina deve essere monitorato, adottando le opportune misure di supporto.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici, antidoti, codice ATC: V03AB17.

Metiltioninio cloruro, per la colorazione blu conferita alle urine, viene utilizzato come diagnostico nei test di funzionalità renale (calcolo della velocità di filtrazione glomerulare).

In vivo, a bassa concentrazione, il metiltioninio cloruro accelera la conversione della metaemoglobina a emoglobina.

In presenza di NADPH e metaemoglobinoreduttasi, il blu di metilene viene ridotto a blu di leucometilene nei globuli rossi, a sua volta questo metabolita è in grado di ridurre la metaemoglobina in emoglobina.

L'efficacia del metiltioninio cloruro per il trattamento della metaemoglobinemia nella popolazione pediatrica è stata dimostrata in due studi retrospettivi e in uno studio clinico randomizzato aperto. In letteratura sono anche disponibili casi clinici sull'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Scarsamente assorbito dal tratto gastroenterico. Dopo la somministrazione endovenosa è rapidamente distribuito a livello tissutale dove viene per il 78% ridotto a leucometiltioninio cloruro. Sia il blu di metilene che il suo metabolita leucometiltioninio cloruro, vengono escreti nelle urine e la bile, a partire da 30 minuti dalla somministrazione endovenosa fino ai 3-5 giorni successivi.

L'emivita terminale stimata del metiltioninio cloruro dopo la somministrazione endovenosa è di 18,5 h.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicità a dosi ripetute della durata di un mese nei cani non sono stati evidenziati effetti tossici macroscopici.

Le reazioni avverse osservate a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza per l'uso clinico sono state una moderata anemia rigenerativa associata a un aumento del valore medio delle piastrine e dei livelli di fibrinogeno, un aumento minimo dei valori

medi di bilirubina totale nel sangue e una maggiore incidenza dei livelli moderati di bilirubina nelle urine.

Genotossicità

Il metiltioninio cloruro è risultato mutageno nei saggi delle mutazioni genetiche nelle cellule del linfoma del topo e dei batteri ma non in vivo nel test del micronucleo nel topo se somministrato per endovena a 62 mg/kg.

Cancerogenicità

Qualche evidenza di attività cancerogena del metiltioninio cloruro è stata osservata nei topi maschi e nei ratti maschi. Evidenze non certe di attività cancerogena sono state osservate nei topi femmina. Non è stata osservata alcuna evidenza di attività cancerogena nei ratti femmina.

Tossicologia riproduttiva

In vitro, il metiltioninio cloruro ha mostrato di ridurre in maniera dose-dipendente la mobilità dello sperma umano. Ha mostrato anche di inibire la crescita di embrioni bicellulari coltivati di topo e la produzione di progesterone in cellule luteiniche umane coltivate.

Nei ratti e nei conigli sono stati riportati effetti teratogeni, con tossicità fetale e materna. Nei ratti sono stati osservati tassi di riassorbimento più alti.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glucosio, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9% poiché è stato dimostrato che il cloruro riduce la solubilità del metiltioninio cloruro.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce

Il medicinale serve per una sola somministrazione, la soluzione eventualmente non utilizzata deve essere eliminata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala di vetro neutro tipo I da 10 ml. Astuccio contenente 10 fiale.

Fiala di vetro neutro tipo I da 5 ml. Astuccio contenente 10 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOINDUSTRIA Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.

Via De Ambrosiis, 2 – 15067 Novi Ligure (AL)

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Metiltioninio cloruro Bioindustria L.I.M. 50 mg/5 ml soluzione iniettabile

AIC: 031174028 10 fiale da 5 ml

Metiltioninio cloruro Bioindustria L.I.M. 100 mg/10 ml soluzione iniettabile

BIOINDUSTRIA Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.

AIC: 031174055 10 fiale da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 17/12/1993

Data di rinnovo: 12/2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco