

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

METIBLO 10mg/1ml oplossing voor injectie
METIBLO 50mg/5ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1ml oplossing bevat 10mg methylthioniniumchloride, gekend onder de naam methyleenblauw.
Elke ampul van 1ml bevat 10mg methylthioniniumchloride.
Elke ampul van 5ml bevat 50mg methylthioniniumchloride.

METIBLO bevat 50mg/ml (5%) glucose om de oplossing isotoon te maken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (*Injection*).
Donkerblauwe oplossing met een pH-waarde tussen 3,0 en 4,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Acute symptomatische behandeling van methemoglobinemie geïnduceerd door geneesmiddelen of chemische producten, behalve methemoglobinemie geïnduceerd door chloraten want deze reageert niet op de toediening van methyleenblauw.
- Gebruik als traceerkleurstof voor de diagnose , vooral tijdens een endoscopisch onderzoek om bepaalde weefsels af te tekenen (te traceren) (onderzoek van fistels).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Methemoglobinemie

Volwassenen

De gebruikelijke dosis is 1 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,1 - 0,2 ml/kg lichaamsgewicht, toegediend via trage intraveneuze injectie gedurende 5 minuten.

Eén uur na de eerste dosis kan een herhalingsdosis (1 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,1 - 0,2 ml/kg lichaamsgewicht) worden toegediend in geval van aanhoudende of terugkerende symptomen of wanneer de methemoglobinespiegels aanzienlijk hoger blijven dan het normale klinische bereik.

De behandeling duurt doorgaans niet langer dan één dag.

De maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de duur van de behandeling is 7 mg/kg en mag niet overschreden worden, omdat methylthioniumchloride in hogere dan de maximale dosis bij gevoelige patiënten methemoglobinemie kan veroorzaken.

In het geval van door **aniline** of **dapson** geïnduceerde methemoglobinemie is de maximale aanbevolen cumulatieve dosis voor de duur van de behandeling 4 mg/kg. Boven deze waarde kan methylthioniumchloride de toestand van de patiënt verergeren (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Er zijn te weinig gegevens beschikbaar ter ondersteuning van een aanbeveling voor de dosis op basis van continue infusie.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Geen bijzondere instructies met betrekking tot de dosering bij bejaarde patiënten.

Nierfunctiestoornis

METIBLO moet met overleg worden gebruikt bij patiënten met matige tot ernstige nieraandoeningen omdat er beperkte gegevens beschikbaar zijn en methylthioniumchloride vooral via de nieren wordt uitgescheiden. Mogelijk zijn lagere doses (< 1 mg/kg) nodig.

Leverfunctiestoornis

Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

- *Zuigelingen ouder dan 3 maanden, kinderen en adolescenten:*

Dezelfde dosering als voor volwassenen.

- *Zuigelingen in de leeftijd van 3 maanden of jonger en pasgeborenen:*

De aanbevolen dosis is 0,3 - 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,03 - 0,05 ml/kg lichaamsgewicht, toegediend gedurende 5 minuten. Eén uur na de eerste dosis kan een herhalingsdosis (0,3 tot 0,5 mg/kg lichaamsgewicht, d.w.z. 0,03 - 0,05 ml/kg lichaamsgewicht) worden toegediend in geval van aanhoudende of terugkerende symptomen of wanneer de methemoglobinespiegels aanzienlijk hoger blijven dan het normale klinische bereik (zie rubriek 4.4 voor belangrijke veiligheidsinformatie).

Diagnose

De dosis *in situ* hangt af van de lokalisatie van de te traceren, te diagnosticeren of te opereren organen.

Wijze van toediening

METIBLO wordt door een beroepsbeoefenaar via trage intraveneuze injectie gedurende 5 minuten toegediend.

METIBLO is isotoon en kan worden toegediend zoals het is.

Indien nodig kan METIBLO in een 50mg/ml (5%) glucose oplossing voor injectie worden verdund.

Het mag niet via subcutane (risico van necrose) of intrathecale (zenuwbeschadiging) injectie worden toegediend.

Voor instructies over verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere **thiazinekleurstoffen** of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie (G6PD) vanwege het risico op hemolytische anemie.
- Patiënt met methemoglobinemie te wijten aan een **chloraat**vergiftiging. Chloraten inactiveren immers glucose-6-fosfaat dehydrogenase.
- Patiënt met door nitriet geïnduceerde methemoglobinemie tijdens de behandeling van cyanidevergiftiging.
- Deficiëntie van Nicotinamide-adenine-dinucleotidfosfaat (NADPH)-reductase.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

- METIBLO moet zeer traag geïnjecteerd worden, over een periode van 5 minuten, om te vermijden dat hoge lokale concentraties van methylthioniumchloride de methemoglobinemie verergeren.
- Als er teveel wordt toegediend, meer dan 4 mg/kg, kan methylthioniumchloride een hemolyse veroorzaken. In dit geval moet de behandeling stopgezet worden.
- Het geeft urine en ontlasting een blauwgroene kleur, en de huid een blauwe kleur, hetgeen een belemmering kan vormen voor de diagnostisering van cyanose.
- Bij patiënten met door aniline veroorzaakte methemoglobinemie kunnen herhaalde doses methylthioniumchloride nodig zijn. Voorzichtigheid is geboden in de kuur met methylthioniumchloride omdat dit de vorming van heinzlichamen en hemolytische anemie kan doen toenemen. Daarom moeten lagere doses overwogen worden en mag de cumulatieve dosis niet hoger zijn dan 4 mg/kg.
- Methylthioniumchloride kan de door **dapson** geïnduceerde hemolytische anemie verergeren vanwege de vorming van de reactieve metabooliet van **dapson**, hydroxylamine, die hemoglobine oxideert. Aanbevolen wordt om een cumulatieve dosis van 4 mg/kg voor de kuur niet te overschrijden bij patiënten met door **dapson** geïnduceerde methemoglobinemie.
- In gevallen van vermoede methemoglobinemie is het raadzaam om de zuurstofverzadiging met behulp van co-oximetrie te controleren, omdat pulsoximetrie tijdens toediening van methylthioniumchloride een verkeerde schatting van de zuurstofverzadiging kan opleveren.
- Tijdens en na behandeling met methylthioniumchloride moeten het electrocardiogram (ECG) en de bloeddruk gecontroleerd worden, omdat hypotensie en hartaritmie mogelijke bijwerkingen zijn (zie rubriek 4.8).
- Het niet reageren op methylthioniumchloride duidt op cytochrom-b5-reductasedeficiëntie, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie of sulfhemoglobinemie. Alternatieve behandelingen moeten worden overwogen.
- Methylthioniumchloride kan ernstig of fataal serotoninesyndroom veroorzaken wanneer het in combinatie met serotonerge middelen wordt gebruikt. Vermijd gelijktijdig gebruik van methylthioniumchloride met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) en monoamineoxidaseremmers (zie rubriek 4.5).
- Patiënten die behandeld worden met methylthioniumchloride in combinatie met serotonerge middelen dienen te worden gecontroleerd op het optreden van serotoninesyndroom. Als er symptomen van serotoninesyndroom optreden, stop dan met het gebruik van methylthioniumchloride en start een ondersteunende behandeling.

Patiënten met hyperglykemie of diabetes mellitus

Bij verdunning in glucoseoplossing van 50mg/ml (5%) voor injectie moet methylthioniumchloride met voorzorg worden gebruikt bij patiënten met hyperglykemie of diabetes mellitus, omdat deze aandoeningen door de glucoseoplossing kunnen verergeren.

Fotosensitiviteit

Methylthioniumchloride kan een cutane fotosensitiviteitsreactie veroorzaken bij blootstelling aan sterke lichtbronnen, zoals fotherapie, lampen in operatiekamers, of plaatselijk, door licht uitzendende apparaten zoals pulse-oxymeters.

Adviseer patiënten om beschermende maatregelen te treffen tegen blootstelling aan licht.

Pediatrische patiënten

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij toediening van methylthioniumchloride aan pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 3 maanden vanwege, in deze jonge patiënten, de lagere concentraties NADPH-methemoglobinereductase voor de reductie van methemoglobine naar hemoglobine, waardoor deze patiënten gevoeliger zijn voor methemoglobinemie veroorzaakt door hoge dosissen methylthioniumchloride.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylthioniumchloride moet worden vermeden in combinatie met geneesmiddelen die de serotonerge transmissie verhogen, vanwege de kans op ernstige CZS-reacties, waaronder mogelijk fataal serotoninesyndroom. Tot deze geneesmiddelen behoren SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers), bupropion, buspiron, clomipramine, mirtazapine en venlafaxine. Indien intraveneuze toediening van methylthioniumchloride niet kan worden vermeden bij patiënten die met serotonerge geneesmiddelen worden behandeld, moet de laagst mogelijke dosis worden gekozen en moet de patiënt tot 4 uur na de toediening nauwlettend op centraal zenuwstelsel (CZS)-effecten worden bewaakt (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Methyleenblauw werkt als een monoamineoxidaseremmer (MAO-remmer) die het metabolisme van serotonine vermindert.

Uit een *in-vitro*-onderzoek bleek dat methylthioniumchloride een krachtige remmer van CYP450 1A2, 2B6, 2C9 en 2C19 cytochromen is. De klinische betekenis van deze bevinding is niet bekend, maar het kan niet worden uitgesloten dat de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn voor deze iso-enzymen verhoogd kan worden bij gelijktijdige toediening van methylthioniumchloride.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Rekening houdend met de beschikbare klinische gegevens:

- Methylthioniniumchloride kan door de placentabarière gaan en de foetus aantasten.
- Methylthioniniumchloride was, bij injectie in het amniotisch vocht om een vroegtijdige loslating van de foetale membranen te diagnosticeren of om te bepalen of er in het geval van een tweeling meerdere amniotische zakken zijn, de oorzaak van meerdere gevallen van hemolytische anemie, van hyperbilirubinemie, van methemoglobinemie en van blauwverkleuring van de slijmvliezen, de urine en de bronchiale secreties bij pasgeboren baby's die intra-utero aan deze substantie werden blootgesteld.
- Gevallen van atresie van het jejunum of van het ileum werden gemeld bij meerlingzwangerschap.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit van methylthioniniumchloride gebleken (zie rubriek 5.3).

Derhalve mag METIBLO niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het duidelijk noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij levensbedreigende methemoglobinemie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of methylthioniniumchloride of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van methylthioniniumchloride in de melk is niet bij dieren onderzocht. Een risico voor de pasgeborenen en zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Op basis van farmacokinetische gegevens moet de borstvoeding tot 8 dagen na behandeling met methylthioniniumchloride worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

In vitro is aangetoond dat methylthioniniumchloride de motiliteit van menselijk sperma op een dosisafhankelijke wijze vermindert.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Methylthioniniumchloride heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De rijvaardigheid kan beïnvloed worden als gevolg van verwarring, duizeligheid en mogelijke oogstoornissen.

Het risico is echter beperkt, omdat het geneesmiddel uitsluitend bedoeld is voor acute toediening in noodgevallen in het ziekenhuis.

4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn misselijkheid, buik- en borstpijn, hoofdpijn, duizeligheid, tremor, angst, verwarring, dyspneu, tachycardie, hypertensie, methemoglobinemie en hyperhidrose.

Intraveneuze injectie van methylthioniniumchloride heeft incidenteel geleid tot hypotensie en hartaritmieën, en dergelijke stoornissen kunnen in zeldzame gevallen dodelijk zijn.

De in de onderstaande tabel vermelde bijwerkingen komen voor bij volwassenen, kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 0 tot 17 jaar) na intraveneuze toediening (behalve hyperbilirubinemie, dat alleen bij zuigelingen is gemeld). De frequenties worden gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem-/orgaanklasse | Bijwerkingen | Frequentie |
|------------------------------------|--|-------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Methemoglobinemie, hyperbilirubinemie ¹ , hemolytische anemie | Niet bekend |
| Immuunsysteemaandoeningen | Anafylactische reacties | Niet bekend |
| Psychische stoornissen | Verwarde staat, agitatie | Niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen | Duizeligheid, hoofdpijn, angst, tremor, koorts, afasie | Niet bekend |
| | Dysgeusie | Zeer vaak |
| | Paresthesie | Zeer vaak |

Serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van serotonerge middelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Niet bekend

Oogaandoeningen

Mydriasis

Niet bekend

Hartaandoeningen

Hartaritmie, tachycardie

Niet bekend

Vaataandoeningen

Hypertensie of hypotensie

Niet bekend

Respiratoire aandoeningen en aandoeningen van thorax en mediastinum

Dyspneu, tachypneu, hypoxie

Niet bekend

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken, buikpijn, verkleurde ontlasting (blauw-groen)

Niet bekend

Aandoeningen van de huid en het onderhuids weefsel

Verkleurde huid (blauw), zweten, urticaria, Fototoxiciteit / fotosensitiviteit.

Niet bekend

Nier- en urinewegaandoeningen

Chromaturie (blauw-groen)

Niet bekend

Algemene aandoeningen en effecten op de plaats van toediening

Pijn op de borst, plaatselijke weefselnecrose op de injectieplaats

Niet bekend

Injectieplaatspijn

Vaak

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Pijn in extremiteiten

Zeer vaak

Onderzoeken

Verlaagde hemoglobinespiegel

Niet bekend

¹ Alleen bij zuigelingen gemeld.

Pediatische patiënten

De bijwerkingen zijn dezelfde als bij volwassenen (behalve dat hyperbilirubinemie alleen bij zuigelingen is gemeld).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97 - B-1000 Brussel Madou.

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Patiënten zonder methemoglobinemie

De toediening van grote intraveneuze doses (≥ 7 mg/kg) methylthioniumchloride aan patiënten die geen methemoglobinemie hebben, veroorzaakt misselijkheid en braken, beklemmend gevoel op de borst, pijn op de borst, tachycardie, ongerustheid, overmatig transpireren, tremor, mydriasis, blauwgroene verkleuring van de urine, blauwkleuring van de huid en slijmvliezen, buikpijn, duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn, verwarring, hypertensie, lichte methemoglobinemie (tot 7%) en veranderingen in het electrocardiogram (afvlakking of inversie van de T-golf). Deze kenmerken gaan doorgaans binnen 2 -12 uur na de injectie over.

Patiënten met methemoglobinemie

Cumulatieve doses methylthioniumchloride kunnen leiden tot dyspneu en tachypneu, vermoedelijk verband houdend met verminderde beschikbaarheid van zuurstof als gevolg van methemoglobinemie, pijn op de borst, tremor, cyanose en hemolytische anemie.

Hemolytische anemie is ook gemeld in gevallen van ernstige overdosering (20 - 30 mg/kg) bij zuigelingen en volwassenen met methemoglobinemie die door **aniline** of **chloraten** is veroorzaakt. Hemodialyse kan worden toegepast bij patiënten met ernstige hemolyse.

Pediatische patiënten

Hyperbilirubinemie is waargenomen bij zuigelingen na toediening van 20 mg/kg methylthioniumchloride.

Twee zuigelingen zijn overleden na toediening van 20 mg/kg methylthioniumchloride. Beide zuigelingen hadden een complexe medische toestand en het methylthioniumchloride was slechts ten dele verantwoordelijk.

Behandeling

De patiënt moet bewaakt worden, de methemoglobinespiegel moet worden gecontroleerd en indien nodig moeten er passende ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alle overige therapeutische producten, antidota.
ATC-code: V03AB17

In vivo versnelt methylthioniumchloride aan lage concentratie de omzetting van methemoglobine in hemoglobine door een systeem te activeren van reductasen die normaal inactief zijn, waardoor methylthioniumchloride in leucoderivaat wordt gereduceerd dat op zijn beurt methemoglobine in hemoglobine kan reduceren.

Bij een hoge concentratie oxideert methylthioniumchloride ferro-ijzer van hemoglobine en zet het zo om in methemoglobine.

Waargenomen is dat methylthioniumchloride weefsels selectief aankeurt. Het gebruik ervan bij bijschildklieroperaties (niet geïndiceerd) heeft geleid tot schadelijke CZS-effecten wanneer het gelijktijdig met serotonerge geneesmiddelen werd toegediend (zie rubriek 4.5).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

METIBLO wordt rechtstreeks in de bloedsomloop toegediend waar methylthioniumchloride zich redelijk gelijk verdeelt tussen het plasma en de erythrocyten.

Distributie

Methylthioniumchloride wordt snel verdeeld tussen de longen, de lever, de nieren en het hart.

Biotransformatie

In de weefsels wordt methylthioniumchloride zeer snel gereduceerd in leucoderivaat, zijn actieve vorm.

Eliminatie

Ongeveer 80% van het methyleenblauw dat in de urine wordt uitgescheiden, is onder de vorm van leucoderivaat dat kleurloos is. De rest wordt ongewijzigd uitgescheiden.

Na blootstelling van de urine aan licht, verandert de kleur naar groen of blauw door de aanwezigheid van methyleenblauw sulfon, een oxiderende metaboliet.

De terminale halfwaardetijd van methylthioniumchloride na intraveneuze toediening wordt geschat op 18,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Uit toxiciteitsonderzoek gedurende één maand met herhaalde dosering aan honden bleken geen macroscopische toxische effecten.

Bij blootstellingsniveaus die gelijkaardig zijn aan de klinische blootstellingsniveaus werden de volgende bijwerkingen waargenomen:

- een regeneratieve anemie met verhoogde gemiddelde bloedplaatjesgehaltenes en fibrinogeenspiegels.
- een minimale verhoging van de gemiddelde bloedwaarden van totaal bilirubine.
- een verhoogde incidentie van matige bilirubinespiegels in de urine.

Genotoxiciteit

Methylthioniumchloride bleek mutageen in genmutatie-testen met bacteriën en muislymfoomcellen, maar niet in muismicronucleustesten *in vivo* bij intraveneuze toediening van 62 mg/kg.

Carcinogeniteit

Bij mannetjesmuizen en mannetjesratten zijn aanwijzingen gevonden voor een carcinogene werking van methylthioniumchloride. Bij vrouwtjesmuizen waren de aanwijzingen voor een carcinogene werking ambigu. Bij vrouwtjes ratten zijn geen aanwijzingen voor een carcinogene werking waargenomen.

Reproductietoxicologie

In vitro is aangetoond dat methylthioniumchloride de motiliteit van menselijk sperma op een dosisafhankelijke wijze vermindert. Ook is aangetoond dat het de groei van tweecellige muizenembryo's en de aanmaak van progesteron door gekweekte humane luteïne cellen remt.

Bij ratten en konijnen zijn teratogene effecten met foetale en maternale toxiciteit gemeld. Bij ratten zijn verhoogde resorptiesnelheden waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij glucose 50mg/ml.
Zoutzuur (voor pH-aanpassing).
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met natriumchloride oplossing voor injectie van 0,9 mg/ml (0,9%) omdat is aangetoond dat chloride de oplosbaarheid van methylthioniniumchloride vermindert.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend
3 jaar.

Na eerste opening van de ampul
Om elke microbiële contaminatie te vermijden, moet het product onmiddellijk na het openen van de ampul gebruikt worden.

Na verdunning
Vanuit microbiologisch gezichtspunt, moet het verdunde product direct na bereiding worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden na bereiding en condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ampullen in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampullen van 1ml en 5ml.
Doos met 10 en 100 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Oplossing voor eenmalig gebruik.

Indien nodig kan METIBLO in een 50mg/ml (5%) glucoseoplossing voor injectie worden verdund.

Alvorens het middel toe te dienen, wordt aanbevolen te controleren of de parenterale oplossingen vrij van deeltjes zijn. Gebruik METIBLO niet indien de oplossing verkleurd of troebel is, of als er een neerslag of deeltjes aanwezig is.

Bij injectie moet METIBLO volgens de voorschriften voor goede praktijken onmiddellijk na het openen van de ampul zo aseptisch mogelijk in een steriele naald gebracht worden. De geneesmiddelenoplossing zal vervolgens onmiddellijk toegediend worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LaboratoIRES STEROP NV, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

METIBLO 10mg/1ml: BE475200

METIBLO 50mg/5ml: BE475217

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/2015

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2020

Goedkeuringsdatum: 07/2020