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 methylthioniniumchloride 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 methylthioniniumchloride 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 methylthioniniumchloride 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 verdunning 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-dinucleotidefosfaat (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 methylthioninium chloride de methemoglobinemie verergeren.
- Als er teveel wordt toegediend, meer dan 4 mg/kg, kan methylthioninium chloride 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 methylthioninium chloride nodig zijn. Voorzichtigheid is geboden in de kuur met methylthioninium chloride 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.
- Methylthioninium chloride kan de door **dapson** geïnduceerde hemolytische anemie verergeren vanwege de vorming van de reactieve metaboliet 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 methylthioninium chloride een verkeerde schatting van de zuurstofverzadiging kan opleveren.
- Tijdens en na behandeling met methylthioninium chloride moeten het electrocardiogram (ECG) en de bloeddruk gecontroleerd worden, omdat hypotensie en hartaritmie mogelijke bijwerkingen zijn (zie rubriek 4.8).
- Het niet reageren op methylthioninium chloride duidt op cytochroom-b5-reductasedeficiëntie, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie of sulfhemoglobinemie. Alternatieve behandelingen moeten worden overwogen.
- Methylthioninium chloride kan ernstig of fataal serotoninesyndroom veroorzaken wanneer het in combinatie met serotonerge middelen wordt gebruikt. Vermijd gelijktijdig gebruik van methylthioninium chloride met selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-norepinefrineheropnameremmers (SNRI's) en monoamineoxidaseremmers (zie rubriek 4.5).
- Patiënten die behandeld worden met methylthioninium chloride 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 methylthioninium chloride en start een ondersteunende behandeling.

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

Fotosensitiviteit
Methylthioninium chloride kan een cutane fotosensitiviteitsreactie veroorzaken bij blootstelling aan sterke lichtbronnen, zoals fototherapie, 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 methylthioninium chloride 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 methylthioninium chloride.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Methylthioninium chloride 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 methylthioninium chloride 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 methylthioninium chloride 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 methylthioninium chloride.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Rekening houdend met de beschikbare klinische gegevens:

- Methylthioniniumchloride kan door de placentabarrière gaan en de fœtus aantasten.
- Methylthioniniumchloride was, bij injectie in het amniotisch vocht om een vroegtijdige loslating van de fœtale 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 hartaritmiën, 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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1 000, < 1/100); zelden (≥ 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

Maagdarmstelselaandoeningen

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.

Pediatrische 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) methylthioniniumchloride 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 elektrocardiogram (afvlakking of inversie van de T-golf). Deze kenmerken gaan doorgaans binnen 2 -12 uur na de injectie over.

Patiënten met methemoglobinemie
Cumulatieve doses methylthioniniumchloride 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.

Pediatrische patiënten
Hyperbilirubinemie is waargenomen bij zuigelingen na toediening van 20 mg/kg methylthioniniumchloride.

Twee zuigelingen zijn overleden na toediening van 20 mg/kg methylthioniniumchloride. Beide zuigelingen hadden een complexe medische toestand en het methylthioniniumchloride 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 methylthioninium chloride aan lage concentratie de omzetting van methemoglobine in hemoglobine door een systeem te activeren van reductasen die normaal inactief zijn, waardoor methylthioninium chloride in leucoderivaat wordt gereduceerd dat op zijn beurt methemoglobine in hemoglobine kan reduceren.
Bij een hoge concentratie oxideert methylthioninium chloride ferro-ijzer van hemoglobine en zet het zo om in methemoglobine.

Waargenomen is dat methylthioninium chloride weefsels selectief aankleurt. 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 methylthioninium chloride zich redelijk gelijk verdeelt tussen het plasma en de erytrocyten.

Distributie
Methylthioninium chloride wordt snel verdeeld tussen de longen, de lever, de nieren en het hart.

Biotransformatie
In de weefsels wordt methylthioninium chloride 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 methylthioninium chloride 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 blootstellingniveaus die gelijkaardig zijn aan de klinische blootstellingniveaus werden de volgende bijwerkingen waargenomen:

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

Genotoxiciteit
Methylthioninium chloride 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 methylthioninium chloride. 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 methylthioninium chloride 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 luteïnecellen 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