

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

**METIBLO 10mg/1ml oplossing voor injectie**

**METIBLO 50mg/5ml oplossing voor injectie**

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof : methylthioniniumchloride, gekend onder de naam methyleenblauw, 10 mg/ml.  
METIBLO bevat 50 mg/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 voor intraveneus gebruik (trage IV).  
Donkerblauwe oplossing met een pH-waarde tussen 3,0 en 4,5.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- 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 (onderzoek van fistels) en in de chirurgie (endoscopie) of om bepaalde weefsels af te tekenen (te traceren).

### 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 intraveneuse 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 rubriek 4.9).

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

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 intraveneuse injectie gedurende 5 minuten toegediend.

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 voor het hanteren van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere **thiazinekleurstoffen**.
- 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.
- Deficiëntie van 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 methylthioniniumchloride de methemoglobinemie verergeren.
- Als er teveel wordt toegediend, meer dan 4 mg/kg, kan methylthioniniumchloride 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 methylthioniniumchloride nodig zijn. Voorzichtigheid is geboden in de kuur met methylthioniniumchloride 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.
- Methylthioniniumchloride 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 methylthioniniumchloride een verkeerde schatting van de zuurstofverzadiging kan opleveren.
- Tijdens en na behandeling met methylthioniniumchloride moeten het electrocardiogram (ECG) en de bloeddruk gecontroleerd worden, omdat hypotensie en hartaritmie mogelijke bijwerkingen zijn (zie rubriek 4.8).
- Het niet reageren op methylthioniniumchloride duidt op cytochroom-b5-reductasedeficiëntie, glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie of sulfhemoglobinemie. Alternatieve behandelingen moeten worden overwogen.

##### Pediatrische patiënten

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij toediening van methylthioniniumchloride 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 methylthioniniumchloride.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gebruik van methylthioniniumchloride moet vermeden worden bij patiënten die serotonineheropnameremmers (SRI) innemen, in het bijzonder de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), **bupropion**, **bupirone**, **clomipramine**, **mirtazapine** en **venlafaxine**. Als de toediening van methyleenblauw noodzakelijk is, moet het stopzetten van de SRI overwogen worden gedurende een periode die overeenkomt met 4 tot 5 maal de eliminatiehalfwaardetijd van het geneesmiddel. Er wordt aanbevolen om de tekenen en symptomen van een serotonerge toxiciteit strikt op te volgen als het niet mogelijk is om de behandeling met een SRI stop te zetten.

Methyleenblauw werkt als een inhibitor van het monoamine-oxidase die het metabolisme van serotonine vermindert.

Uit een *in-vitro*-onderzoek bleek dat methylthioniniumchloride 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 methylthioniniumchloride.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Rekening houdend met de beschikbare klinische gegevens :

- Methylthioniniumchloride kan door de placentabarrière 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 6 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 hartaritmien, 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 zijn onbekend (kunnen niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Stelsel-/orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Methemoglobinemie, hyperbilirubinemie <sup>1</sup> , hemolytische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties
Psychische stoornissen	Verwarde staat, agitatie
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn, angst, tremor, koorts, afasie
Oogaandoeningen	Mydriasis
Hartaandoeningen	Hartaritmie, tachycardie
Vaataandoeningen	Hypertensie of hypotensie
Respiratoire aandoeningen en aandoeningen van thorax en mediastinum	Dyspneu, tachypneu, hypoxie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, buikpijn, verkleurde ontlasting (blauw-groen)
Aandoeningen van de huid en het onderhuids weefsel	Verkleurde huid (blauw), zweten, urticaria
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie (blauw-groen)
Algemene aandoeningen en effecten op de plaats van toediening	Pijn op de borst, plaatselijke weefselnecrose op de injectieplaats
Onderzoeken	Verlaagde hemoglobinespiegel

<sup>1</sup> Alleen bij zuigelingen gemeld.

#### *Pediatrie 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

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/40

B-1060 Brussel

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

### Patiënten zonder methemoglobinemie

De toediening van grote intraveneuze doses ( $\geq 7$  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 slijmvlies, 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.

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

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

Waargenomen is dat methylthioniniumchloride 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**

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

#### Distributie

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

### Biotransformatie

In de weefsels wordt methylthioniniumchloride 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 metabooliet.

De terminale halfwaardetijd van methylthioniniumchloride 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 bloedplaatjesgehalten en fibrinogeenspiegels.
- een minimale verhoging van de gemiddelde bloedwaarden van totaal bilirubine.
- een verhoogde incidentie van matige bilirubinespiegels in de urine.

### Genotoxiciteit

Methylthioniniumchloride 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 methylthioniniumchloride. 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 methylthioniniumchloride 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 luteïncellen 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 welke 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 methylthioniumchloride vermindert.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Om elke microbiële contaminatie te vermijden, moet het product onmiddellijk na het openen van de ampul of het verdunnen gebruikt worden. Als dit niet het geval is, zijn de bewaaromstandigheden vóór 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**

Type I 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.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product na opening van de ampul zo snel mogelijk gebruikt worden. Als dit niet het geval is, zijn de bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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 te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **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

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

12/2018

Goedkeuringsdatum: 04/2019