Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/484/tirgen-500-mg-ml-iv-infuzyon-icin-konsantre-coz
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N03AX14

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BLUMET 50mg/5ml İ.V. enjeksiyon için çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 1 ml çözelti 10 mg metilen mavisi içerir.

Her bir ampul içinde 50 mg metilen mavisi bulunur.

Yardımcı maddel(ler):

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

Koyu mavi renkli sulu çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonlar

- İlaca ve kimyasal ürünlere bağlı methemoglobineminin akut semptomatik tedavisinde
- İdiyopatik methemoglobinemi tedavisinde (hemoglobinde yapısal bir anormallik yokken)
- Ameliyat sırasında bazı vücut dokularının sınırlarının belirlenmesi için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde:

Genel uygulama dozu, 5 dakikanın üzerinde bir sürede yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde 1-2 mg/kg, yani 0,2-0,4 ml/kg şeklindedir.

Devam eden veya tekrarlayan semptomlarda veya methemoglobin düzeyleri normal aralıktan anlamlı derecede yüksekse, ilk dozdan bir saat sonra tekrar dozu (1-2 mg/kg, yani 0,2-0,4 ml/kg) verilebilir.

Tedavi genellikle bir günü geçmez.

Tedavi süresi için önerilen maksimum kümülatif doz 7 mg/kg'dır ve metiltiyonin klorüre duyarlı hastalarda methemoglobinemiye neden olduğu tespit edildiğinden bu değer aşılmamalıdır.
Anilin veya dapsonun neden olduğu methemoglobinemide tedavi için önerilen maksimum kümülatif doz 4 mg/kg'dır.
Sürekli infüzyon önerisi için sınırlı veri mevcuttur.

Doku sınırlarının belirlenmesinde, *in situ* doz, sınırlandırılacak veya teşhis edilecek organların lokalizasyonuna bağlıdır.

Uygulama şekli:
İntravenöz kullanım içindir.
Gerektiğinde özellikle pediyatrik popülasyonda lokal ağrıyı önlemek için 50 ml %5'lik enjeksiyonluk glukoz çözeltisinde seyreltilebilir.
5 dakikanın üzerindeki periyotlarda çok yavaş enjekte edilmelidir.
Deri altı (nekroz riski nedeniyle) veya intratekal enjeksiyon (sinir hasarı riski nedeniyle) yoluyla uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Metiltiyonin klorürün orta ila şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Metiltiyonin klorür çoğunlukla böbreklerde elimine edildiğinden bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Düşük dozlar (<1 mg/kg) gerekli olabilir.

Karaciğer yetmezliği:
Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili deneyim yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
3 aydan büyük bebekler, çocuklar ve ergenler: Yetişkinlerle aynı dozlar uygulanır.
3 aylık veya daha küçük ve yeni doğmuş bebekler: Önerilen doz 5 dakikanın üzerindeki süre zarfında verilen 0,3-0,5 mg/kg, yani 0,06-0,1 ml/kg'dır. Devam eden veya tekrarlayan semptomlarda veya methemoglobin düzeyleri normal aralıktan anlamlı derecede yüksekse, ilk dozdan bir saat sonra tekrar dozu (0,3 ila 0,5 mg/kg, yani 0,06-0,1 ml/kg) verilebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Tedavi genellikle bir günü geçmez.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

BLUMET aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İlaca karşı bilinen aşırı duyarlılığı olanlarda
- Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda
- Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda
- NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) redüktaz eksikliği olan hastalarda
- Klorat zehirlenmesi nedeniyle oluşmuş methemoglobinemide
- Siyanür zehirlenmesi tedavisi esnasınada methemoglobinemide.
- Sinir ucu hasarı (intratekal uygulama) ve nekrotik apse'ye (subkütan uygulama) neden olabileceğinden BLUMET'in intratekal, intraspinal ve subkutan enjeksiyonu kontrendikedir.
- Metilen mavisi gebe kadınlara uygulandığında fetal zarara neden olabilir, gebe kadınlarda ya da gebelik şüphesi bulunan kadınlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BLUMET, intratekal, intraspinal ya da subkutan enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

- BLUMET lokal olarak yüksek konsantrasyona çıkmaması için 5 dakika boyunca yavaş yavaş intravenöz olarak enjekte edilmelidir.
- 4 mg/ml'yi aşan dozlarda enjekte edildiğinde hemolizi tetikleyebilir. Tedavi durdurulmalıdır.
- İdrar ve dışkıya mavi-yeşil bir renk verir ve deriye siyanoz tanısını engelleyebilecek mavi bir renk verir.
- Anilin kaynaklı methemoglobinemili hastalarda tekrarlanan metilen mavisi dozları gerekebilir. Heinz vücut formasyonunun ve hemolitik aneminin şiddetlenme ihtimaline karşı Metilen mavisi ile tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle düşük dozlarda uygulama düşünülebilir ve toplam kümülatif doz 4 mg/kg'ı geçmemelidir.
- Metilen mavisi, hemoglobini okside eden dapson reaktif metaboliti hidroksilamin formasyonu nedeniyle dapson kaynaklı hemolitik anemiyi şiddetlendirebilir. Dapson

kaynaklı methemoglobinemi hastalarında, tedavi sırasında 4 mg/kg kümülatif dozun aşılmaması önerilmektedir. Anestezi uzmanları, dapson tedavisi uygulanan hastalardaki methemoglobinemi ve metilen mavisi uygulaması ile karıştırılan BIS (bispektral indeks) açısından dikkatli olmalıdırlar.

- Şüpheli bir methemoglobinemi vakasında, metiltiyonin klorür uygulaması nabız oksimetresi ile yanlış bir oksijen doygunluğu tahmini sağlayabileceğinden, mümkün olduğunda ko-oksimetre ile oksijen doygunluğunun kontrol edilmesi önerilir.
- BLUMET tedavisi sırasında ve sonrasında hipotansiyon ve kardiyak aritmi görülebildiğinden elektrokardiyogram (EKG) ve kan basıncı izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler).
- Metilen mavisine cevap alınamaması, sitokrom b5 reduktaz eksikliği, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği veya sülfhemoglobinemiye işaret edebilir. Alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.
- Metilen mavisi, serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanıldığında ciddi veya ölümcül serotonerjik sendroma neden olabilir. Metilen mavisinin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler), serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler) ve monoamin oksidaz inhibitörleriyle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).
- Serotonerjik ilaçlarla kombine metilen mavisi ile tedavi edilen hastalar, serotonin sendromunun ortaya çıkması ihtimalinden dolayı izlenmelidir. Serotonin sendromu belirtileri ortaya çıkarsa, metilen mavisi kullanımı bırakılmalı ve destekleyici tedaviye başlanmalıdır.

<u>Hiperglisemi veya diabetes mellitus olan hastalar</u>

Metilen mavisi 50 mg/ml (%5) enjeksiyonluk glikoz çözeltisi içerisinde seyreltilmişse, hiperglisemi veya diabetes mellituslu hastalarda, glikoz çözeltisi bu hastalıkları şiddetlendirilebileceği için dikkatli kullanılmalıdır.

<u>Pediyatrik kullanımı</u>

Yeni doğanlar ve 3 aylıktan küçük çocuklarda metilen mavisi uygulanırken methemoglobinin hemoglobine indirgenmesi için gerekli olan NADPH-methemoglobin reduktaz enziminin düşük konsantrasyonlarda oluşu sebebiyle çok dikkatli olunmalıdır. Bu durum bebekleri

yüksek dozda metilen mavisinden kaynaklı methemoglobinemi gelişmesi açısından duyarlı kılmaktadır.

Fotosensitivite

Metiltiyonin klorür, fototerapi ya da ameliyathane ışıkları gibi güçlü ışık kaynaklarına ya da nabız oksimetreleri gibi lokal yardımcı cihazlar sebebiyle ışığa maruz kalmalarda deride ışığa duyarlılık reaksiyonuna neden olabilir.

Işığa duyarlılık reaksiyonları metiltiyonin klorür verildikten sonra ortaya çıkabilir dolayısıyla hastalar ışığa maruz kalmaya karşı koruyucu önlemler almaları konusunda uyarılmalıdır.

Bu ilaç, her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metilen mavisinin, potansiyel olarak ölümcül serotonin sendromu dahil, ciddi SSS reaksiyonlarına sebep olma potansiyeli nedeniyle serotonerjik geçişi arttıran ilaçlar kullanan hastalarda uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar SSRI (seçici serotonin geri alım inhibitörleri), bupropion, buspirone, klomipramin, mirtazapin ve venlafaksindir. Seratojenik medikal ürünlerle tedavi edilen hastalarda intravenöz metilen mavisi kullanımından kaçınılamıyorsa, mümkün olan en düşük doz seçilmeli ve uygulama sonrasındaki 4 saat boyunca hasta SSS etkileri açısından yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Metilen mavisi, CYP1A2'nin *in vitro* bir indükleyicisidir. Klinik sonuç bilinmemektedir.

Metilen mavisi, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4/5'in *in vitro* inhibitörüdür. Eş zamanlı uygulanan ve hassas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A substratları olan ilaçların artan plazma konsantrasyonlarının klinik sonuçları göz ardı edilemez. Metilen mavisi uygulaması, bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların klerensini geçici olarak arttırma veya azaltma potansiyeline sahiptir. Klinik sonuçlar minimal olarak kabul edilmektedir çünkü metilen mavisi genellikle bir kez ve akut acil durumlarda kullanılır.

Metiltiyonin klorür, OCT2, MATE1 ve MATE2-K taşıyıcılarının güçlü bir inhibitörüdür.

İnhibisyonun klinik sonuçları bilinmemektedir. Metiltiyonin klorür uygulaması, simetidin, metformin ve asiklovir de dahil olmak üzere OCT2/MATE yolunu içeren renal taşınma ile temizlenen ilaçlara maruziyeti geçici olarak arttırma potansiyeline sahiptir.

Metiltiyonin klorür bir P-glikoproteinin (P-gp) bir substratıdır. Normalde acil durumlarda ortaya çıkan geçici ve tek doz kullanımından dolayı klinik sonuçların minimum düzeyde olduğu düşünülmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Metilen mavisinin, gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir. Bu yüzden, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda metiltiyonin klorür kullanımından yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Metilen mavisi, hayatı tehdit eden methemoglobinemi durumu gibi aşırı gerekli olmadığı sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Metilen mavisinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Metilen mavisinin atılımı hayvanlarda incelenmemiştir. Emzirilen çocuk açısından riski göz ardı edilemez. Kinetik verilere dayanarak, metilen mavisi ile işlemden sonra 8 güne kadar emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

In vitro çalışmalarda metilen mavisinin insan sperm motilitesini azalttığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Metilen mavisi, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde orta derecede etkiye sahiptir. Gerçekten de, kafa karışıklığı, baş dönmesi ve muhtemelen göz rahatsızlıkları sebebiyle araç kullanımı etkilenebilir. Ancak, tıbbi ürün yalnızca hastanede acil durumlarda akut uygulama için tasarlandığından risk sınırlıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık rapor edilen advers etkiler; dengesizlik, karıncalanma hissi, anormal tat duyusu, mide bulantısı, deri renginin değişmesi, anormal idrar rengi, terleme, enjeksiyon bölgesinde ve ekstremitelerde ağrıdır.

Metilen mavisinin intravenöz uygulaması nadiren hipotansiyona ve kardiyak aritmiye neden olabilir ve bu rahatsızlıklar nadiren hayatı tehdit edebilir.

İntravenöz metilen mavi uygulamasını takiben yetişkinlerde, çocuklarda ve ergenlerde (0-17 yaş arası) gözlenen advers etkilerin listesi aşağıda yer almaktadır. Advers etkiler; çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Methemoglobinemi, hiperbilirubinemi (sadece yenidoğanlarda rapor edilmiştir), hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Konfüzyon, ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi, parestezi, disguzi,

Yaygın: Baş ağrısı, endişe

Bilinmiyor: Tremor, ateş, afazi, seratonerjik ilaç kullanımına bağlı seratonin sendromu (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Midriyazis

Kardiyak hastalıklar

Bilnmiyor: Kardiyak aritmi, taşikardi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor: Dispne, hızlı solunum, hipoksi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, karın ağrısı

Bilinmiyor: Dışkıda renk değişikliği (mavi-yeşil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Deride renk değişikliği (mavi), terleme

Bilinmiyor: Ürtiker, fototoksisite/fotosensitivite

Kas, iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıklar

Çok yaygın: Kromatüri (mavi-yeşil)

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Göğüs ağrısı, enjeksiyon bölgesinde ağrı

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesinde lokal doku nekrozu

Araştırmalar

Bilinmiyor: Hemoglobin azalması

Metilen mavisinin endoskopik dövme için kullanımı vasküler nekroz, mukozal ülserleşme, müral nekroz, ekstramüral yağ nekrozu ve kolonda inflamatuvar değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir.

Eklem yerlerine metilen mavi enjeksiyonu, tedavi edilen eklemde sıvı birikimi ile sonuçlanır.

Pediyatrik popülasyon:
Yeni doğanlarda rapor edilen hiperbilirubinemi hariç, yetişkinlerde görülen advers etkilerin aynısı gözlenir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Methemoglobinemi hastalığı olmayan bireyler
Mehaemoglobinaemi hastalığı olmayan bireylere yüksek intravenöz dozlarda (≥7 mg/kg) metiltiyonin klorürün uygulanması aşağıda listelenen belirtilere yol açmaktadır:

- Mide bulantısı ve kusma,
- Göğüs gerginliği, göğüs ağrısı, karın ağrısı,
- Taşikardi,
- Endişe/gerginlik,
- Aşırı terleme,
- Titreme,
- Göz bebeklerinde büyüme,
- İdrarda mavi-yeşil renk değişimi,
- Deri ve mukoza zarlada mavi renk değişimi,
- Baş dönmesi, baş ağrısı
- Parestezi,
- Zihin karışıklığı,
- Hipertansiyon,
- Hafif metaloglobinaemi (%7'ye kadar)
- Elektrokardiyogramda değişikliklere (T dalgası düzleşmesi ya da değişmesi)

Bu etkiler genellikle enjeksiyondan 2-12 saat sonra çözülür.

Methemoglobinemi hastalığı olan bireyler

Kümülatif metiltiyonin klorür dozları, göğüs ağrısı, titreme, siyanoz, hemolitik anemi ve muhtemelen methemoglobineminin neden olduğu azalmış oksijen mevcudiyeti ile ilişkili dispne ve taşipneye yol açabilir. Anilin ve kloratların neden olduğu methemoglobinemi hastalığı olan yetişkinlerde ve bebeklerde şiddetli doz aşımı (20-30 mg/kg) durumlarında hemolitik anemi raporlanmıştır. Hemodiyaliz, şiddetli hemoliz hastalarında kullanılabilir.

Pediyatrik popülasyon

Bebeklerde 20 mg/kg metiltiyonin klorür verildikten sonra hiperbilirubinemi gözlenmiştir. İki bebekte, 20 mg/kg metiltiyonin klorür verildikten sonra ölüm meydana gelmiştir. Her iki bebekte de karmaşık tıbbi durumlar olduğundan metiltiyonin klorür kısmen sorumludur. Hastalar gözlem altında tutulmalı, methemoglobin düzeyi izlenmeli ve gerektiğinde uygun destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Antidotlar, diğer diagnostik ajanlar

ATC kodu: V03AB17, V04CG05

In vivo olarak, düşük konsantrasyonda, metiltiyonin klorür, methemoglobinin hemoglobine dönüşümünü, metiltiyonin klorürü lökoderivatif maddelere indirgeyen normal olarak inaktif bir redüktaz sistemini aktive ederek hızlandırmaktadır. Bu, aynı zamanda methemoglobini hemoglobine indirgeyebilen bir sistemdir.

Yüksek konsantrasyonlardaki metiltiyonin klorür, hemoglobin demirini okside eder ve onu methemoglobine dönüştürür.

Metiltiyonin klorürün dokuları boyadığı görülmüştür. Paratiroid cerrahisinde kullanımı (belirtilmemiştir), serotonerjik tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında SSS etkilerine neden olmuştur (Bkz. Bölüm 4.5).

Pediyatrik popülasyon:

Metiltiyonin klorürün pediyatrik popülasyonda methemoglobinemi tedavisi için etkililiği iki retrospektif çalışmada ve bir açık randomize klinik çalışmada gösterilmiştir.

Etkililikle ilgili vaka raporları literatürde de mevcuttur.

Önemli güvenlik bilgileri için lütfen bölüm 4.4'e bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Metiltiyonin klorür, CYP2B6 ve CYP3A4'ün *in vitro* bir indükleyicisi değildir.

Metiltiyonin klorür, P-gp'nin *in vitro* bir inhibitörüdür, BCRP veya OCT2 için *in vitro* substrat değildir ve BCRP, OAT1 veya OAT3'ün *in vitro* inhibitörü değildir.

Emilim:

Metiltiyonin klorür doğrudan metiltiyoninyum klorürün plazma ve eritrositleri ayırdığı kanda bulunur. İntravenöz uygulamadan sonra, metiltiyonin klorür dokular tarafından alınır. Aynı zamanda oral yoldan da iyi emilir.

İntravenöz uygulamadan sonra tahmin edilen yarılanma ömrü 26,7 saattir.

Dağılım:

Metiltiyonin klorür, akciğer, karaciğer, böbrekler ve kalp arasında hızla dağılır.

Biyotransformasyon:

Metiltiyonin klorür, aktif formu olan lökoderivatif formunda dokularda oldukça hızlı indirgenir.

Eliminasyon:

Dozun çoğunluğu, idrarda, genellikle lökometiltiyonin klorür formunda atılır.

Metilen mavisi dozunun yaklaşık %80'i renksiz, lökoderivatif formunda idrardan atılırken Işığa maruz kaldıktan sonra, oksitleyici metabolit olan metilen mavisi sülfon varlığından dolayı idrarın rengi yeşil ya da maviye dönmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksistesi:

Köpeklerde bir ay tekrarlanan doz toksisitesi, makroskopik toksik etkiler göstermemiştir.

Klinik maruziyet seviyelerine benzer seviyelerde maruz kalma sonucunda aşağıdaki yan etkiler gözlenmiştir:

- Ortalama trombosit sayısında ve fibrinojen düzeyinde artış ile ilişkili orta dereceli rejeneratif anemi
- Ortalama total bilirubin kan değerlerinde minimum artış
- Orta derecede idrar bilirubin düzeylerinde artış

Genotoksisite:

Bakteri ve fare lenfoma hücrelerindeki gen mutasyonu çalışmalarında metiltiyonin klorür mutajeniktir, fakat intravenöz olarak 62 mg/kg uygulandığında *in vivo* fare mikronükleus çalışmalarında mutajenik değildir.

Karsinojenite:

Metiltiyonin klorürün kanserojen aktivitesine dair bazı kanıtlar, erkek farelerde ve erkek sıçanlarda gösterilmiştir. Dişi farelerde şüpheli karsinojenik aktivite kanıtı gözlemlenmiştir. Dişi sıçanlarda kanserojen aktivite kanıtı görülmemiştir.

Üreme toksikolojisi:

In vitro, metiltiyonin klorürün insan sperminin hareketliliğini doza bağlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca kültürlenmiş iki hücreli fare embriyolarının büyümesini ve kültürlenmiş insan luteal hücrelerinde progesteron üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Sıçanlar ve tavşanlarda, fetal ve maternal toksisite ile teratojenik etkiler bildirilmiştir. Sıçanlarda, emilim hızlarında artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Metilen mavisinin kostik alkaliler, iyodürler ve dikromatlar ve oksitleyici ve indirgeyici maddeler ile uyumlu olmadığı rapor edilmiştir.

Özellikle 9 mg/ml (%0,9) enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi ile karıştırılmaması gerekir, çünkü klorürün metiltiyonin klorürün çözünürlüğünü azalttığı gösterilmiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 ºC altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde 5 ml çözelti içeren, 5 ml kapasiteli 1 adet tip I renksiz cam ampulde kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

BLUMET ampuller tek kullanımlıktır. Kullanılmamış çözelti atılmalıdır. Sadece partikül içermeyen berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ:

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş
Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde
No:10B/49 Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2014/441

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.05.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ