

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lumeblue 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje methylthioninii chloridum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Lumeblue obsahuje 3 mg sójového lecitinu v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bělavá až světle modrá, kulatá, bikonvexní, enterosolventní obalená tableta s přibližnými rozměry 9,5 mm x 5,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lumeblue je indikován jako diagnostická látka podporující vizualizaci kolorektálních lézí u dospělých pacientů podstupujících kolonoskopii v rámci screeningu nebo sledování (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí včetně starších osob (≥ 65 let)

Doporučená celková dávka je 200 mg methylthioninium-chloridu, což odpovídá osmi 25mg tabletám.

Celou dávku léčivého přípravku je nutné užít perorálně během požití nebo po požití přípravku k pročištění střev na bázi vysokoobjemového (4 l) polyethylenglykolu (PEG). Léčivý přípravek je nutné požit večer před kolonoskopií, aby měly tablety dostatek času dostat se do tlustého střeva a lokálně uvolnit methylthioninium-chlorid před kolonoskopií.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není nutné provádět úpravy dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku. Léčivý přípravek je třeba používat opatrně u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin, jelikož u této skupiny pacientů nejsou k dispozici žádné údaje a methylthioninium-chlorid se vylučuje hlavně ledvinami (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. Neexistují žádné zkušenosti s pacienty se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Lumeblue je určen k perorálnímu užití.

Tablety je třeba polknout celé a nesmí se drtit, rozdělovat či žvýkat. Tablety jsou obaleny gastrorezistentní vrstvou umožňující doručení barviva do tlustého střeva. Porušení gastrorezistentní vrstvy rozdrcením nebo rozžvýkáním tablet může vést k časnému uvolnění barviva v horní části gastrointestinálního traktu s rizikem ztráty efektivity léčby.

Pacient má užít léčivý přípravek s režimem k vyprázdnění střev na bázi 4 l PEG dle výběru poskytovatele zdravotní péče na základě níže uvedeného dávkovacího harmonogramu:

- První dávku 3 tablet je nutné užít po vypití minimálně 1 l přípravku k vyprázdnění střev.
- Druhou dávku 3 tablet je třeba užít 1 hodinu po první dávce.
- Poslední 2 tablety je třeba užít 1 hodinu po druhé dávce.

Tablety je třeba užívat perorálně s přípravkem k vyprázdnění střev dle výběru poskytovatele zdravotní péče nebo s ekvivalentními objemy vody. Navrhovaný dávkovací harmonogram je kompatibilní s plnou dávkou nebo rozdělenou dávkou přípravků k vyprázdnění střev.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, arašídů nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti se známou deficiencí glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD).
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Serotoninový syndrom

Při intravenózním podání methylthionium-chloridu v kombinaci se serotoninergními léčivými přípravky byl hlášen serotoninový syndrom. Není známo, zda je perorální podání methylthionium-chloridu v rámci přípravy na kolonoskopii spojeno s rizikem rozvoje serotoninového syndromu. Pacienty léčené methylthionium-chloridem v kombinaci se serotoninergními léčivými přípravky je nutné sledovat a ověřit, zda se u nich nerozvíjí serotoninový syndrom. Pokud se rozvinou příznaky serotoninového syndromu, vysaďte Lumeblue a zajistěte podpůrnou léčbu (viz bod 4.5).

Fotosenzitivita

Methylthionium-chlorid může při kontaktu se silnými světelnými zdroji, jako je např. fototerapie, světelné zdroje na operačních sálech nebo přístroje s lokálním ozářením (např. pulzní oxymetry), způsobit kožní fotosenzitivní reakci.

Doporučte pacientům, aby se chránili před působením světla, protože po aplikaci methylthionium-chloridu se může rozvinout fotosenzitivita.

Celkové zbarvení

Methylthioninium-chlorid způsobuje modrozelené zbarvení moči, stolice a modré zbarvení kůže, což může ztížit diagnostiku cyanózy.

Interference s monitorovacími prostředky *in vivo*

Nepřesná měření pulzního oxymetru

Přítomnost methylthioninium-chloridu v krvi může způsobit podhodnocení saturace kyslíkem měřené pulzní oxymetrií. Pokud je po podání přípravku Lumeblue nutné měřit saturaci kyslíkem, doporučujeme ověřit saturaci kyslíkem pomocí CO-oxymetru, pokud je k dispozici.

Monitor bispektrálního indexu

Po podání přípravků třídy methylthioninium-chloridu byl hlášen pokles bispektrálního indexu (BIS). Pokud se přípravek Lumeblue podává během chirurgického zákroku, je nutné použít alternativní metody k hodnocení hloubky anestézie.

Varování týkající se pomocných látek

Lumeblue obsahuje sójový lecitin. Pokud je pacient alergický na arašidy nebo sóju, tento léčivý přípravek se nesmí používat (viz bod 4.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U léčivých přípravků obsahujících methylthioninium-chlorid byly hlášeny následující interakce s léčivými přípravky.

Serotoninergní léčivé přípravky

Při intravenózním podání methylthioninium-chloridu u pacientů užívajících určité psychiatrické léčivé přípravky byly hlášeny závažné reakce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).

K hlášeným případům došlo u pacientů užívajících specifické serotoninergní léčivé přípravky užívané v psychiatrii, konkrétně inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), inhibitory monoaminoxidázy nebo klomipramin. Není známo, zda je perorální podání methylthioninium-chloridu v rámci přípravy na kolonoskopii spojeno s rizikem rozvoje serotoninového syndromu.

V klinických studiích byla maximální systémová expozice methylthioninium-chloridu (maximální plazmatická koncentrace [C_{max}]) u perorálně podaného methylthioninium-chloridu nižší než u intravenózně podaného methylthioninium-chloridu, což svědčí pro nižší riziko systémových účinků, jako je serotoninový syndrom, při perorálním podání methylthioninium-chloridu než při intravenózním podání methylthioninium-chloridu.

Látky metabolizované enzymy cytochromu P450

K dispozici jsou omezené klinické údaje týkající se souběžného užívání methylthioninium-chloridu s léčivými přípravky metabolizovanými izoenzymy CYP. *In vitro* studie naznačují, že methylthioninium-chlorid inhibuje různé izoenzymy CYP *in vitro*, včetně 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5. Tyto interakce jsou klinicky relevantní u přípravků s úzkým terapeutickým indexem metabolizovaných jedním z těchto enzymů (např. warfarin, fenytoin, alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, pimozid, chinidin, sirolimus a takrolimus).

Lumeblue lze souběžně podávat s anestetiky/analgetiky a/nebo sedativy/anxiolytiky často používanými během kolonoskopie, které jsou eliminované reakcemi jaterních CYP, jako je např. midazolam, propofol, diazepam, difenhydramin, promethazin, meperidin a fentanyl. Klinické důsledky změny plazmatických koncentrací souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty těchto metabolických enzymů a transportérů, nejsou známy, ale nelze je vyloučit.

Methylthioninium-chlorid vede k indukci izoenzymů CYP 1A2 a 2B6 v kulturách lidských hepatocytů, ale neindukuje 3A4 v nominálních koncentracích do 40 μM. Tyto interakce však pravděpodobně nejsou klinicky relevantní u aplikace jedné dávky přípravku Lumeblue.

Interakce s transportéry

K dispozici jsou omezené informace týkající se souběžného užívání přípravku Lumeblue s léčivými přípravky, které jsou inhibitory P-gp a OAT3. *In vitro* studie ukázaly, že methylthioninium-chlorid je možným substrátem membránových transportních proteinů P-gp, OCT2, MATE1 a MATE2-K a OAT3 a léčivé přípravky inhibující tyto transportéry mohou snížit exkreční účinnost methylthioninium-chloridu. Methylthioninium-chlorid je známým silným inhibitorem transportéru OCT2, MATE1 a MATE2-K. Klinické důsledky této inhibice nejsou známy. Podávání přípravku Lumeblue může přechodně zvýšit expozici léčivým přípravkům s primární renální exkrecí pomocí dráhy OCT2/MATE, včetně cimetidinu, metforminu a acykloviru. Klinické důsledky těchto *in vitro* interakcí jsou však pravděpodobně minimální vzhledem ke krátké době podávání přípravku Lumeblue (přibližně 3 hodiny).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání methylthioninium-chloridu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Vzhledem k možné reprodukční toxicitě, doložené možnosti transplacentárního přenosu methylthioninium-chloridu a možnosti provedení kolonoskopie bez podpůrného použití vizualizačního přípravku je Lumeblue v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Informace o vylučování methylthioninium-chloridu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Studie na zvířatech prokázaly riziko exkrece methylthioninium-chloridu/metabolitů během kojení (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být před podáním přípravku Lumeblue a po něm přerušeno (viz bod 4.3).

Před podáním přípravku Lumeblue kojící ženě je nutné zvážit, zda lze vyšetření rozumně odložit, dokud žena nepřestane kojit, nebo zda je nutné podat methylthioninium-chlorid jako vizualizační agens při kolonoskopii této pacientky vzhledem k teoreticky možné sekreci léčivé látky a/nebo metabolitu do mateřského mléka. Pokud je aplikace považována za nutnou, je třeba kojení přerušit a odsáté mateřské mléko zlikvidovat. Na základě poločasů methylthioninium-chloridu 15 ±5 hodin se obvykle doporučuje pokračovat v kojení 8 dní po podání methylthioninium-chloridu.

Fertilita

Informace o vlivu methylthioninium-chloridu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Studie na zvířatech a *in vitro* studie s methylthioninium-chloridem prokázaly reprodukční toxicitu. Methylthioninium-chlorid *in vitro* prokazatelně ovlivňuje motilitu lidských spermií úměrně dávce. Také byla doložena inhibice růstu kultivovaných dvoubuněčných myších embryí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lumeblue má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Léčiva třídy methylthioninia vedou k příznakům jako migréna, závratě, poruchy rovnováhy, ospalost, zmatenost a poruchy zraku. Pacienti, u kterých se rozvinou nežádoucí účinky s potenciálním vlivem na schopnost bezpečně řídit nebo obsluhovat stroje, nesmí vykonávat tyto činnosti, dokud nežádoucí účinky nepominou.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Lumeblue běžně způsobuje chromaturii (32,4 %) a změnu zbarvení stolice (13,4 %). Tyto nežádoucí účinky postupně vymizí během několika dní. Lumeblue je spojen s přechodnou nauzeou a zvracením.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány dle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uváděny v pořadí dle klesající závažnosti.

Níže uváděné údaje jsou založeny na klinických studiích prováděných u přípravku Lumeblue. Uvedené jsou všechny nežádoucí účinky hlášené s vyšší frekvencí než u placeba. Kromě toho jsou do následující tabulky zařazeny nežádoucí účinky známé frekvence hlášené u methylthioninium-chloridu podávaného intravenózně při léčbě methemoglobinemie.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce ^a	Není známo
Poruchy nervového systému	Závratě ^b	Velmi časté
	Dysgeuzie ^b	Velmi časté
	Parestézie ^b	Velmi časté
	Úzkost ^b	Časté
	Bolest hlavy ^b	Časté
	Migréna	Méně časté
	Serotoninový syndrom (se souběžným užíváním serotoninergních léčiv, viz body 4.4 a 4.5)	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté
	Ucpaný nos	Méně časté
	Rýma	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Zabarvení stolice	Velmi časté
	Bolest břicha	Časté
	Zvracení ^c	Časté
	Nauzea ^c	Časté
	Hemateméza	Méně časté
	Průjem	Méně časté
	Břišní diskomfort	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Změna zbarvení kůže (modré) ^{b,c}	Velmi časté
	Pocení ^b	Velmi časté
	Ekchymóza	Méně časté
	Noční pocení	Méně časté
	Pruritus	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté
	Teleangiektázie	Méně časté
	Fotosenzitivita	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest končetiny ^b	Velmi časté
	Bolest v boku	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Chromaturie	Velmi časté
	Polyurie	Méně časté
	Dysurie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest hrudníku ^b	Časté
	Bolest	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Nauzea při zákroku	Méně časté

^a Zařazení anafylaktických reakcí uváděných v tabulce odráží sporadická a spontánní hlášení v literatuře. Během klinických studií s přípravkem Lumeblue nebyly identifikovány žádné anafylaktické reakce.

^b Tyto pojmy jsou zařazeny vzhledem k velmi častému nebo častému hlášení v klinických studiích s methylthionium-chloridem podávaným intravenózně.

^c Další podrobnosti uvádí bod níže: Popis specifických nežádoucích účinků.

Popis specifických nežádoucích účinků

Časté nežádoucí účinky

V souhrnných bezpečnostních údajích z klinického programu byly nejčastější související TEAE (nežádoucí příhody spojené s léčbou) chromaturie a změna zbarvení stolice, jak je uvedeno výše. Kromě toho byla v klinických studiích s intravenózně podávaným methylthionium-chloridem hlášena změna zbarvení kůže, což může interferovat s *in vivo* monitorovacími přístroji (viz bod 4.4).

Serotoninový syndrom

Při intravenózním podání methylthionium-chloridu v kombinaci se serotoninergními léčivy byl hlášen serotoninový syndrom. Pacienty léčené methylthionium-chloridem v kombinaci se serotoninergními léčivy je nutné sledovat, zda se u nich nerozvíjí serotoninový syndrom. Pokud se rozvinou příznaky serotoninového syndromu, vysadte léčbu a zahajte podpůrnou léčbu (viz bod 4.5)

Nauzea a zvracení

Nauzea a zvracení jsou známé nežádoucí účinky spojené s užíváním přípravků k vyprázdnění střev na bázi PEG. V klinických studiích však byla pravděpodobnost nauzey a zvracení při léčbě přípravkem Lumeblue v kombinaci s přípravkem k vyprázdnění střev vyšší než při podávání samostatného přípravku k vyprázdnění střev.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Dostupné informace o jiných léčivech třídy methylthionium-chloridu podávaných intravenózně nebo jinými než perorálními cestami v jiných indikacích ukazují, že předávkování může vést k exacerbaci nežádoucích reakcí. Podávání velkých intravenózních dávek (kumulativní dávka ≥ 7 mg/kg) methylthionium-chloridu vedla k nauze, zvracení, tlaku na hrudi, bolesti na hrudi, dyspnoe, tachypnoe, tachykardii, úzkosti, pocení, tremoru, mydriáze, modrozelenému zbarvení moči, modrému zbarvení kůže a sliznic, bolesti břicha, závratí, parestezii, bolesti hlavy, zmatenosti, hypertenzi, mírné methemoglobinemii (do 7 %) a změnám na elektrokardiogramu (zploštění nebo inverze vlny T). Tyto účinky přetrvávaly po podání po dobu 2 až 12 hodin.

V případě předávkování přípravkem Lumeblue je nutné pacienta sledovat, dokud neustoupí známky a příznaky, včetně sledování příznaků kardiopulmonální, hematologické a neurologické toxicity a zajištění podpůrných opatření dle potřeby.

Pediatrická populace

U kojenců byla po podání 20 mg/kg methylthionium-chloridu pozorována hyperbilirubinémie. Po podání 20 mg/kg methylthionium-chloridu došlo k úmrtí 2 kojenců. Zdravotní stav obou dětí byl komplikovaný a methylthionium-chlorid byl pouze částečnou příčinou.

U pediatrických pacientů je nutné sledovat jejich stav a hladinu methemoglobinu a v případě potřeby zavést odpovídající podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostické přípravky, jiné diagnostické přípravky, ATC kód: V04CX

Mechanismus účinku

Lumeblue je multi-matricový (MMX) přípravek s odloženým a prodlouženým uvolňováním ve formě tablet, z nichž každá obsahuje 25 mg methylthionium-chloridu ve vysušené podobě. Tablety mají enterosolventní povrchovou úpravu stabilní vůči kyselému pH (v žaludku), která se rozkládá při pH 7 nebo vyšším, jež je normálně přítomno v terminálním ileu. Po rozpuštění povrchové vrstvy poskytuje MMX přípravek s prodlouženým uvolňováním pomalé uvolňování methylthionium-chloridového barviva, což vede k homogenní a prodloužené disperzi na povrchu sliznice tlustého střeva.

Methylthioninium-chlorid je „vitální barvivo“, tzn. „barvivo nebo barvicí látka schopná průniku do živých buněk či tkání bez indukce okamžité zjevných degenerativních změn“. Methylthioninium-chlorid se přes buněčnou membránu dostává do cytoplazmy aktivně absorbujících buněk, jako jsou např. buňky v tenkém a tlustém střevě, čímž obarvuje epitel těchto orgánů. Vitální, absorpční barviva, jako např. methylthioninium-chlorid, zvýrazňují povrchovou strukturu lézí díky různým úrovním aktivního vychytávání barviv sliznicí, čímž zvýrazňují kontrast a tudíž rozdíly mezi typy buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo provedeno celkem sedm klinických studií s přípravkem Lumeblue. Účinnost tohoto léčivého přípravku byla hodnocena v jedné pivotní studii fáze 3 (CB-17-01/06).

Studie CB-17-01/06 byla multicentrická, nadnárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 s paralelními skupinami s cílem vyhodnotit míru detekce adenomu nebo karcinomu u pacientů podstupujících bezpečnostní nebo sledovací kolonoskopii s bílým světlem s vysokým rozlišením (HDWL) po obarvení sliznice tlustého střeva a zvýraznění kontrastu pomocí tablet přípravku Lumeblue (ve srovnání s tabletami placeba a zlatým standardem v podobě samostatné HDWL kolonoskopie). Všechny subjekty dostaly 4 litry přípravku k vyprázdnění střev na bázi PEG; aplikace byla zahájena pozdě odpoledne den před kolonoskopií. Subjektům byly předepsány 3, 3 a 2 25mg tablety po druhém, třetím a čtvrtém litru přípravku na vyprázdnění střev (v daném pořadí). Subjekty vypily minimálně 250 ml přípravku každých 15 minut, aby byla aplikace hodnoceného léčivého přípravku a přípravku na vyprázdnění střev dokončena 4 hodiny po zahájení přípravy vyprázdněním střev. Studie sestávala z ramene s plnou dávkou (200 mg) a ramene s nízkou dávkou (100 mg), které bylo zařazeno s cílem napomoci zaslepení ramene s plnou dávkou léčivé látky.

Primární cílový parametr: míra detekce adenomu (ADR)

Primární cílový parametr studie CB-17-01/06 byla ADR definovaná jako poměr subjektů s minimálně jedním histologicky doloženým adenomem nebo karcinomem. Histologicky doložený adenom byl definován jako stupeň 3 až 4,2 dle Vídeňské klasifikace nebo tradiční serátní adenom (TSA) či sesilní serátní adenom (SSA). Histologicky doložený karcinom byl definován jako stupeň 4,3 až 5.b dle Vídeňské klasifikace. Populace pro primární analýzu byla definována jako všechny randomizované subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku hodnocené léčby a podstoupily kolonoskopii bez ohledu na stav dokončení. Primární cílový parametr byl analyzován logistickou regresí. Do regresního modelu byly jako fixní efekty zařazeny léčba, centrum, věk, pohlaví, indikace kolonoskopie a počet excízi. Výsledky primárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 1 níže.

Tabulka 1: Výsledky účinnosti ze studie CB-17-01/06 – primární cílový parametr: ADR

Míra detekce adenomu (ADR)	Lumeblue vs. placebo		
Absolutní hodnota	56,29 % vs. 47,81 %		
Velikost efektu	8,48 %		
Adjustovaný poměr rizik (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalů spolehlivosti	hodnota p
OR bez logistické regrese	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR s logistickou regresí	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR s logistickou regresí po vyřazení excízi jako kovariáty regrese	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Sekundární cílový parametr: výskyt falešně pozitivních výsledků (FPR)

FPR byl zařazen jako kontrola možných falešně pozitivních výsledků studie – vysoký FPR by svědčil pro vyšší počet odebraných vzorků ve skupině s přípravkem Lumeblue bez současného zvýšení

úspěšnosti záchytu pacientů s pozitivními lézemi (adenomy nebo karcinomy). Byl předpokládán pozitivní rozdíl mezi skupinou s přípravkem Lumeblue a placebem (tzn. zvýšení FPR) a maximální práh (práh noninferiority) byl nastaven na úrovni 15 %.

Tabulka 2 a tabulka 3 níže uvádí FPR na úrovni subjektu i excizí. Lumeblue byl statisticky non-inferiorní vůči placebu v hodnotě FPR na úrovni subjektu i excize. FPR na úrovni subjektu byl numericky nižší (-6,44 %) v léčebné skupině než ve skupině placeba. Na úrovni excize byl FPR přípravku Lumeblue numericky o něco vyšší (+2,63 %) než u placeba. Tento rozdíl však nebyl považován za klinicky významný. Tyto údaje dokládají účinnost přípravku Lumeblue ve vizualizaci lézí, které byly následně potvrzeny jako adenom nebo karcinom.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti ze studie CB-17-01/06 – sekundární cílový parametr: FPR (úroveň subjektu)

Výskyt falešně pozitivních výsledků (FPR) (úroveň subjektu)	Lumeblue / placebo		
Absolutní hodnota	23,31 % vs. 29,75 %		
Adjustovaný poměr rizik (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalů spolehlivosti	hodnota p
Velikost efektu = rozdíl FPR ($\geq 15\%$ práh pro odmítnutí nulové hypotézy)	-6,44	[-13,07, 0,19]	<0,0001

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ze studie CB-17-01/06 – sekundární cílový parametr: FPR (úroveň excize)

Výskyt falešně pozitivních výsledků (FPR) (úroveň excize)	Lumeblue / placebo		
Absolutní hodnota	49,79 % vs. 47,16 %		
Adjustovaný poměr rizik (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalů spolehlivosti	hodnota p
Velikost efektu = rozdíl FPR ($\geq 15\%$ práh pro odmítnutí nulové hypotézy)	2,63	[-1,55, 6,81]	<0,0001

Tabulky níže uvádí další předem specifikované a post-hoc klinicky relevantní cílové parametry z pivotní studie fáze III (CB17-01/06):

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ze studie CB-17-01/06 – sekundární cílový parametr: poměr subjektů s minimálně jedním adenomem

Poměr subjektů s minimálně jedním adenomem	Lumeblue / placebo		
Absolutní hodnota	55,88 % vs. 47,18 %		
Adjustovaný poměr rizik (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalů spolehlivosti	hodnota p
Velikost efektu = rozdíl v poměru	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR bez logistické regrese	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ze studie CB-17-01/06 – exploratorní cílový parametr: poměr subjektů s minimálně jednou non-polypoidní lézí

Poměr subjektů s minimálně jednou non-polypoidní lézí	Lumeblue / placebo		
	Absolutní hodnota	43,92 % vs. 35,07 %	
Adjustovaný poměr rizik (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalů spolehlivosti	hodnota p
Velikost efektu = rozdíl v poměru	8,84 %	[2,70, 14,99]	0,0056
OR bez logistické regrese	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR s logistickou regresí	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabulka 6: Post hoc analýza: poměr subjektů s minimálně jedním non-polypoidním adenomem nebo karcinomem

Poměr subjektů s minimálně jedním non-polypoidním adenomem nebo karcinomem	Lumeblue / placebo		
	Absolutní hodnota	25,77 % vs. 19,21 %	
Adjustovaný poměr rizik (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalů spolehlivosti	hodnota p
Velikost efektu = rozdíl v poměru	6,57 %	[1,31, 11,82]	0,0167
OR bez logistické regrese	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické studie ukazují, že methylthioninium-chlorid se dobře vstřebává orální cestou a rychle vychytává v tkáních. Většina dávky je vylučována močí, obvykle ve formě leukomethylthioninium-chloridu.

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Lumeblue v dávce 200 mg (8 tablet s prodlouženým uvolňováním, po 25 mg) u zdravých subjektů byla maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, s mediánovou dobou do maximální koncentrace (T_{max}) 16 hodin (10–24 hodin). Absolutní biologická dostupnost byla vypočtena na úrovni přibližně 100 %.

Biotransformace

Methylthioninium-chlorid inhibuje několik izoenzymů CYP *in vitro*, včetně 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5, a indukuje izoenzymy CYP 1A2 a 2B6, ale ne 3A4 v kulturách lidských hepatocytů. *In vitro* působí methylthioninium-chlorid jako substrát a slabý inhibitor P-gp a jako substrát OAT-3, OCT2, MATE1 a MATE2-K (viz body 4.4 a 4.5).

Eliminace

V klinické studii fáze 1 s 200 mg přípravku Lumeblue byla kumulativní exkrece methylthioninium-chloridu v nezměněné podobě 60 hodin po podání dávky přibližně $39 \pm 16 \%$ podané dávky. Střední terminální poločas ($T_{1/2}$) byl stanoven na úrovni přibližně 15 hodin.

Zvláštní populace

V klinických hodnoceních nenaznačovaly analýzy podskupin dle věku a pohlaví rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. Existují pouze omezené údaje o pacientech ve věku ≥ 75 let.

Starší pacienti

Lumeblue byl předmětem výzkumu u subjektů podstupujících screeningovou nebo sledovací kolonoskopii se středním věkem 58,4 roku (rozsah 21 až 80 let) a 250 subjektů ve věku minimálně 65 let. Populace subjektů tudíž odpovídala zamýšlené klinické populaci. Údaje o pacientech ve věku ≥ 75 jsou však omezené. Celkově byl bezpečnostní profil tohoto léčivého přípravku obecně podobný u všech věkových skupin. Z toho důvodu je navrhováno, aby nebylo nutné uvádět varování ani úpravy dávky dle věku.

Porucha funkce ledvin

Retrospektivní analýza bezpečnostního datasetu, která identifikovala subjekty s určitým stupněm poruchy funkce ledvin, zjistila, že incidence a charakter TEAE u subjektů dostávajících přípravek Lumeblue odpovídaly pozorované souhrnné bezpečnostní databázi. U mírné poruchy funkce ledvin tudíž nejsou nutná žádná varování ani úpravy dávky. O pacientech se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje. Z toho důvodu je nutné u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin tento léčivý přípravek používat pouze opatrně (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Retrospektivní analýza bezpečnostního datasetu, která identifikovala subjekty s určitým stupněm poruchy funkce jater, zjistila, že incidence a charakter TEAE u subjektů dostávajících přípravek Lumeblue odpovídaly pozorované souhrnné bezpečnostní databázi. U mírné až středně těžké poruchy funkce jater tudíž nejsou nutná žádná varování ani úpravy dávky. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podání

Ve studiích toxicity po opakovaném podání přípravku Lumeblue byla úroveň bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) 600 mg/čtyři dny. Z toho důvodu byly účinky v neklinických studiích pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Genotoxicita

Methylthioninium-chlorid je dle testů genových mutací u bakterií a buněk myšičího lymfomu mutagenní, ne však dle *in vivo* mikrojadrového testu u myši při intravenózním podání v dávce 62 mg/kg.

Karcinogenita:

Určité známky karcinogenní aktivity methylthioninium-chloridu u samců myši a potkana, nejednoznačné důkazy karcinogenní aktivity u samic myši a bez známek karcinogenní aktivity u samic potkana.

Reprodukční toxikologie

Ve studiích na zvířatech měl methylthioninium-chlorid nežádoucí vliv na vývoj u potkanů a králíků při perorálním podání během organogeneze. V rámci bezpečnostních opatření je použití methylthioninium-chloridu během těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Studie v literatuře uvádí, že expozice methylthioninium-chloridu vede k poklesu motility spermií *in vitro* a k teratogenním účinkům na embryofetální vývoj u potkanů a králíků. Nebyly však zjištěny žádné konzistentní účinky podávání methylthioninium-chloridu na reprodukční systém u samců či samic potkana po 3 měsících perorální léčby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kyselina stearová 50 % (E570)
Sójový lecithin (E322)
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Hypromelóza 2208 (E464)
Mannitol (E421)
Mastek (E553b)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E470b)

Povrchová úprava tablety

Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu (1:1)
Kopolymer kyseliny methakrylové a methyl-methakrylátu (1:2)
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Triethyl-citrát (E1505)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z fólie polyamid/hliník/PVC s hliníkovou protlačovací fólií.
Balení obsahuje 8 tablet s prodlouženým uvolňováním.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Itálie
+39 0516489511
info.it@alfasigma.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1470/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. srpna 2020.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20045, Lainate
Milán
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lumeblue 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
methylthioninii chloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje methylthioninii chloridum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecitin. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tablety s prodlouženým uvolňováním
8 tablet s prodlouženým uvolňováním.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální užití.
Spolkněte celé. Tablety nedrťte ani nežvýkejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1470/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Lumeblue

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lumeblue 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
methylothioninii chloridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alfasigma S.p.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lumeblue 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním methylthioninii chloridum

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lumeblue a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lumeblue užívat
3. Jak se přípravek Lumeblue užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lumeblue uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lumeblue a k čemu se používá

Lumeblue obsahuje methylthioninium-chlorid (také známý jako methylenová modř). Toto léčivo je modré barvivo.

Toto léčivo se používá u dospělých k dočasnému obarvení tlustého střeva před kolonoskopií, kdy se ohebný nástroj zavádí do konečníku s cílem zobrazit vnitřek střeva. Barvení umožňuje lékaři jasněji vidět výstelku tlustého střeva a zlepšuje šanci zjištění zvláštností.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lumeblue užívat

Neužívejte přípravek Lumeblue

- jestliže jste alergický(á) na **methylthioninium-chlorid**, **arašíd** nebo **sóju** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- pokud Vám řekli, že máte **nedostatek glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD)**;
- pokud jste **těhotná**, domníváte se, že **můžete být těhotná**, nebo **kojíte**, jelikož se Váš lékař může rozhodnout, že nemusíte před zákrokem tento lék užít.

Upozornění a opatření

Před užitím tohoto přípravku se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Pokud užíváte určitá antidepresiva nebo léky na psychiatrická onemocnění. Jako např.:
 - antidepresiva se selektivní inhibicí zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jako např. fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram a zimeldin;
 - bupropion, venlafaxin, mirtazapin, klomipramin, buspiron;
 - léky klasifikované jako inhibitory monoaminoxidázy (často používané k léčbě deprese).Podávání methylthioninium-chloridu v injekci (do žíly) u pacientů užívajících tyto léky také někdy vedlo k život ohrožující komplikaci nazývané serotoninový syndrom. Není známo, zda se

serotoninový syndrom může rozvinout po podání methylthionium-chloridu v tabletě. Váš lékař rozhodne, jak postupovat, pokud užíváte antidepresivum nebo jiný lék na psychiatrické onemocnění.

Děti a dospívající

Lumeblue se nemá podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let, jelikož není známo, zda je lék bezpečný a účinný v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Lumeblue

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Souběžné užívání jiných léků a přípravku Lumeblue může vzájemně ovlivnit jejich účinek nebo zpracování a odstranění z těla.

Kromě antidepresiv a jiných léků na psychiatrická onemocnění uvedených v části „Upozornění a opatření“ je nutné předem informovat Vašeho lékaře, než užijete tento lék, pokud také užíváte nebo jste v poslední době dostali:

- Léky na nepravidelný srdeční rytmus jako např. amiodaron, digoxin a chinidin
- Warfarin s cílem zabránit vzniku krevních sraženin
- Léky na rakovinu jako např. alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib a topotekan
- Léky bránící odmítnutí transplantovaného orgánu jako např. cyklosporin, sirolimus a takrolimus
- Léky na HIV infekci jako např. ritonavir a sachinavir
- Léky na migrénu jako např. dihydroergotamin, ergotamin
- Léky používané na úzkost nebo nespavost jako např. diazepam
- Sedativní léky jako např. midazolam a propofol
- Antihistaminika na léčbu alergií jako např. difenylhydramin nebo prometazin
- Probenecid k léčbě dny
- Fenytoin na epilepsii
- Pimozid na psychózu nebo schizofrenii
- Léky na silnou bolest jako např. alfentanil, fentanyl a pethidin (také známý jako meperidin)
- Cimetidin k léčbě žaludečních vředů a žaludečního refluxu
- Metformin na diabetes (cukrovku) typu 2
- Acyklovir k léčbě infekcí virem herpes simplex (např. opar, genitální bradavice) a infekcí virem varicella-zoster (např. plané neštovice, pásový opar)

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, nepoužívejte přípravek Lumeblue, jelikož není známo, zda může ublížit Vašemu nenarozenému dítěti. Pokud kojíte, poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař může rozhodnout, že nemusíte tento lék užít, pokud potřebujete kolonoskopii v době, kdy kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by Lumeblue ovlivnil vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Pokud se však u vás objeví jakékoli nežádoucí účinky, které by mohly narušit vaši schopnost bezpečně řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje, jako např. migréna, závratě nebo poruchy zraku, nesmíte řídit ani obsluhovat stroje, dokud Vám nebude lépe.

Přípravek Lumeblue obsahuje sójový lecithin.

Pokud jste alergický(á) na **arašídý** nebo **sóju**, neužívejte tento přípravek.

3. Jak se přípravek Lumeblue užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tento přípravek se dodává ve formě tablet. Tablety je nutné polknout celé, protože mají speciální obal, který zajišťuje jejich průchod žaludkem a rozložení až ve střevě, kde uvolní methylthionium-chlorid, který zabarví tlusté střevo modře. Tablety nesmíte drtit či žvýkat.

Dostanete balení obsahující 8 tablet (celkem 200 mg methylthionium-chloridu). Tablety je nutné užít během 2 hodin večer před kolonoskopií. Váš lékař Vám vysvětlí, jak tablety užít. Běžně se užívají spolu s přípravkem k vyprázdnění střev.

Tablety užívejte dle pokynů svého lékaře.

Typické pokyny jsou:

1. Po vypití minimálně 1 litru přípravku k vyprázdnění střev (nebo vody) užíjte první dávku 3 tablet.
2. Počkejte 1 hodinu, poté užíjte druhou dávku 3 tablet.
3. Počkejte další hodinu, poté užíjte poslední dávku 2 tablet.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lumeblue, než jste měl(a)

Balení obsahuje jednu celou dávku přípravku Lumeblue. Z toho důvodu nemůžete užít více přípravku Lumeblue, než jste měl(a). Pokud však užijete více tablet, než jste měl(a), mohou se objevit některé nežádoucí účinky uvedené v bodě 4. Pokud si myslíte, že jste užil(a) více tohoto přípravku, než jste měl(a), co nejdříve informujte svého lékaře nebo sestru.

Pokud se u Vás objeví jakékoli z následujících příznaků, ihned informujte svého lékaře:

- Pocit na zvracení, zvracení nebo bolest břicha
- Abnormálně vysoký srdeční tep nebo bolest na hrudi
- Tlak na hrudníku nebo problémy s dýcháním (např. dýchavičnost)
- Zmatenost, závratě nebo bolest hlavy
- Pocení, třes, pocit slabosti, bělejší kůže než obvykle nebo změna barvy kůže na modrou
- Zvýšení hladiny methemoglobinu (abnormální forma hemoglobinu v krvi)
- Vysoký krevní tlak

Jestliže jste zapomněl(a) užít jednu či více dávek přípravku Lumeblue

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané tablety. Užíjte další tablety dle harmonogramu vyprázdnění střev určeného Vaším lékařem. Můžete si pomoci nastavením alarmu, který Vám připomene, kdy přípravek užít.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lumeblue

Při kolonoskopii informujte svého lékaře, že jste neužil(a) všechny tablety.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky jsou časté, ale informujte svého lékaře nebo sestru, pokud budete mít obavy z jakýchkoli nežádoucích účinků, které se u Vás rozvinou:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- Změna zbarvení moči
- Změna zbarvení stolice
- Závratě
- Změny chuti
- Pocity brnění, lechtání nebo píchání
- Bolest či nepříjemné pocity pociťované v rukou či nohou
- Modré zbarvení kůže
- Pocení

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Bolest břicha nebo na hrudi
- Bolest hlavy
- Úzkost

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Příznaky nachlazení, včetně ucpaného nosu či výtoku z nosu
- Migréna
- Nízký krevní tlak
- Kašel
- Zvracení krve
- Změna zbarvení kůže připomínající modřiny
- Noční pocení
- Svědění kůže
- Vyrážka
- Pavoučí žíly (rozšířené nebo popraskané krevní žilky viditelné pod kůží)
- Bolest zad nebo boků
- Abnormálně velké množství moči či bolest nebo problémy při močení
- Celková bolest
- Zimnice
- Známky serotoninového syndromu jako např. svalové křeče, nemotornost, třes, zmatenost či jiné psychické změny
- Známky anafylaktické reakce jako např. svědění kůže, otok krku či jazyka, dýchavičnost

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lumeblue uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo jeví známky toho, že do něj někdo zasahoval.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lumebblue obsahuje

Léčivou látkou je methylthionin chloridum. Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje methylthionin chloridum 25 mg.

- Dalšími složkami jsou:

- * Jádru tablety: kyselina stearová 50% (E570), sójový lecithin (E322) – viz bod 2, nadpis „Lumebblue obsahuje sójový lecithin“, mikrokrystalická celulóza (E460), hypromelóza 2208 (E464), mannitol (E421), mastek (E553b) koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), magnesium-stearát (E470b)
- * Povrchová vrstva: kopolymer kyseliny methakrylové a methylmetakrylátu, mastek (E553b), oxid titaničitý (E171), triethyl-citrát (E1505)

Jak přípravek Lumebblue vypadá a co obsahuje toto balení

Lumebblue tablety s prodlouženým uvolňováním jsou bělavé až světle modré, kulaté, bikonvexní tablety s enterosolventní povrchovou vrstvou (ochrannou vrstvou odolnou proti rozpuštění v žaludku). Tablety s prodlouženým uvolňováním se dodávají v blistrech obsahujících 8 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Itálie
+39 0516489511
info.it@alfasigma.com

Výrobce

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20045, Lainate
Milán
Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>