

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lumeblue 25 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 25 mg de cloruro de metiltioninio.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos de color blanquecino a azul claro, redondos, biconvexos, con recubrimiento entérico, de unas dimensiones aproximadas de 9,5 mm x 5,3 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El Lumeblue está indicado como agente de diagnóstico para mejorar la visualización de las lesiones colorrectales en pacientes adultos que se someten a una colonoscopia de detección o vigilancia (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La dosis total recomendada es de 200 mg de cloruro de metiltioninio, que corresponde a 8 comprimidos de 25 mg.

La dosis total del medicamento se debe tomar por vía oral durante o después de la ingesta de un preparado de limpieza intestinal con polietilenglicol (PEG) de volumen bajo (p. ej., 2 litros) o de volumen alto (p. ej., 4 litros) y se debe finalizar la noche anterior a la colonoscopia para garantizar que haya tiempo suficiente para que los comprimidos lleguen al colon y liberen el cloruro de metiltioninio localmente antes de la colonoscopia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve. El medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, ya que no hay datos

sobre este grupo de pacientes y el cloruro de metiltioninio se elimina principalmente por vía renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se dispone de experiencia en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del medicamento en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros, sin triturar, romper ni masticar. Los comprimidos están recubiertos por una película gastrorresistente que facilita la administración de la tinción en el colon. Si la película gastrorresistente se rompe por triturar o masticar los comprimidos, se puede producir una liberación temprana de la tinción en la parte superior del tracto gastrointestinal, con una posible pérdida de la eficacia del tratamiento.

El paciente debe tomar el medicamento con el preparado de limpieza intestinal con PEG de volumen bajo (p. ej., 2 litros) o de volumen alto (p. ej., 4 litros) que elija el profesional sanitario de acuerdo con la siguiente pauta posológica:

- La primera dosis de 3 comprimidos se debe tomar después de beber al menos 1 litro del preparado de limpieza intestinal;
- La segunda dosis de 3 comprimidos se debe tomar 1 hora después de la primera dosis;
- La última dosis de 2 comprimidos se debe tomar 1 hora después de la segunda dosis;

Los comprimidos se deben tomar por vía oral con el preparado de limpieza intestinal que haya elegido el profesional sanitario o con volúmenes de agua equivalentes, y la pauta posológica propuesta es compatible con los preparados intestinales de dosis completas o dosis divididas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a los cacahuets o a la soja, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD);
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Síndrome serotoninérgico

Se ha informado de la aparición de síndrome serotoninérgico con el uso del cloruro de metiltioninio cuando se administra por vía intravenosa en combinación con medicamentos serotoninérgicos. No se sabe si existe riesgo de síndrome serotoninérgico cuando el cloruro de metiltioninio se administra por vía oral al prepararse para una colonoscopia. Se debe vigilar a los pacientes tratados con cloruro de metiltioninio en combinación con medicamentos serotoninérgicos para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico. Si se presentan síntomas del síndrome serotoninérgico, se debe interrumpir el uso del medicamento e iniciar un tratamiento complementario (ver sección 4.5).

Fotosensibilidad

El cloruro de metiltioninio podría causar una reacción de fotosensibilidad cutánea por exposición a fuentes de luz intensas, como, por ejemplo, fototerapia, luces de quirófanos o de dispositivos de iluminación local, como, por ejemplo, los oxímetros de pulso.

Se debe recomendar a los pacientes que adopten medidas de protección frente a la exposición a la luz, puesto que la fotosensibilidad se puede manifestar tras la administración del cloruro de metiltioninio.

Coloración general

El cloruro de metiltioninio confiere un color verde azulado a la orina y a las heces, y un color azul a la piel, lo que puede dificultar el diagnóstico de cianosis.

Interferencia con los dispositivos de vigilancia *in vivo*

Lecturas inexactas de oxímetros de pulso

La presencia de cloruro de metiltioninio en la sangre podría provocar una subestimación de la lectura de saturación de oxígeno mediante oxímetros de pulso. Si es preciso medir la saturación de oxígeno después de administrar el medicamento, es aconsejable comprobar la saturación de oxígeno mediante CO-oximetría cuando esté disponible.

Vigilancia del índice biespectral

Se ha notificado una disminución del índice biespectral (IBE) tras la administración de productos de la clase del cloruro de metiltioninio. Si se administra el Lumeblue durante una intervención quirúrgica, se deben emplear métodos alternativos para evaluar la profundidad de la anestesia.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lecitina de soja. Si un paciente es alérgico a los cacahuets o a la soja, este medicamento no debe utilizarse (ver sección 4.3).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han notificado las siguientes interacciones con medicamentos que contienen cloruro de metiltioninio.

Medicamentos serotoninérgicos

Se registraron reacciones graves en el sistema nervioso central (SNC) cuando el cloruro de metiltioninio se administró por vía intravenosa a pacientes que tomaban ciertos medicamentos psiquiátricos (ver sección 4.4). Los casos notificados se produjeron en pacientes que tomaban medicamentos psiquiátricos serotoninérgicos concretos, a saber, un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoaminoxidasa o clomipramina. No se sabe si existe riesgo de síndrome serotoninérgico cuando el cloruro de metiltioninio se administra por vía oral al prepararse para una colonoscopia.

En los estudios clínicos, la exposición sistémica máxima al cloruro de metiltioninio (concentración plasmática máxima [$C_{\text{máx}}$]) fue menor en el caso del cloruro de metiltioninio administrado por vía oral que en el del cloruro de metiltioninio administrado por vía intravenosa, lo que sugiere un menor riesgo de que se produzcan efectos sistémicos, como el síndrome serotoninérgico, con el cloruro de metiltioninio administrado por vía oral que con el administrado por vía intravenosa.

Agentes metabolizados por las enzimas del citocromo P450

Existe información clínica limitada sobre el uso concomitante del cloruro de metiltioninio con medicamentos que se metabolizan mediante isoenzimas de CYP. Los estudios *in vitro* indicaron que el cloruro de metiltioninio inhibe una serie de isoenzimas de CYP *in vitro*, entre ellas 1A2, 2B6, 2C8,

2C9, 2C19, 2D6 y 3A4/5. Estas interacciones podrían tener relevancia clínica con los medicamentos de índice terapéutico estrecho que son metabolizados por alguna de estas enzimas (p. ej., warfarina, fenitoína, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus).

Este medicamento se puede coadministrar con anestésicos/analgésicos y/o medicamentos sedantes/ansiolíticos, que se utilizan a menudo durante la colonoscopia y se eliminan mediante reacciones hepáticas de CYP como midazolam, propofol, diazepam, difenhidramina, prometazina, meperidina y fentanilo. Las consecuencias clínicas de los cambios en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de esas enzimas metabólicas y transportadores no se conocen, pero no pueden descartarse.

El cloruro de metiltioninio induce las isoenzimas 1A2 y 2B6 del CYP en cultivos de hepatocitos humanos, mientras que no induce el 3A4 en concentraciones nominales de hasta 40 µm. Sin embargo, no se espera que estas interacciones tengan alguna relevancia clínica para la aplicación de la dosis única del medicamento.

Interacciones con transportadores

Existe información clínica limitada sobre el uso concomitante del cloruro de metiltioninio con medicamentos que son inhibidores de P-gp y OAT3. Basándose en los estudios *in vitro*, se determinó que el cloruro de metiltioninio era un posible sustrato de las proteínas transportadoras de membrana P-gp, OCT2, MATE1, MATE2-K y OAT3, y que los medicamentos que son inhibidores de estos transportadores tienen el potencial de disminuir la eficacia de excreción del cloruro de metiltioninio. Se sabe que el cloruro de metiltioninio es un potente inhibidor de los transportadores OCT2, MATE1 y MATE2-K. Se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición. La administración del cloruro de metiltioninio tiene el potencial de aumentar transitoriamente la exposición de los medicamentos que se eliminan principalmente por el transporte renal en el que participa la vía OCT2/MATE, entre ellos, la cimetidina, la metformina y el aciclovir. No obstante, se espera que el impacto clínico de estas interacciones *in vitro* sea mínimo debido al corto período de administración del medicamento (aproximadamente 3 horas).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de cloruro de metiltioninio en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido a la posible toxicidad reproductiva, a las pruebas de que el cloruro de metiltioninio puede atravesar la placenta y a la opción de realizar una colonoscopia sin el uso de un agente de visualización de apoyo, el Lumeblue está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción del cloruro de metiltioninio/metabolitos en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el cloruro de metiltioninio/los metabolitos se excretan en la leche (para más información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia materna antes y después del tratamiento con Lumeblue (ver sección 4.3).

Antes de administrar el medicamento a una mujer que esté en período de lactancia, se debe considerar si la investigación se podría retrasar razonablemente hasta que la mujer haya dejado la lactancia o si es necesario administrar el cloruro de metiltioninio como agente de visualización para la colonoscopia, teniendo en cuenta la teórica secreción del principio activo y/o metabolito en la leche materna. Si se considera necesario administrarlo, se debe interrumpir la lactancia materna y desechar las tomas

extraídas. Se suele aconsejar que la lactancia materna se reinicie 8 días después de la administración del cloruro de metiltioninio, basándose en la vida media del cloruro de metiltioninio de 15 ± 5 horas.

Fertilidad

No se dispone de información relativa a los efectos del cloruro de metiltioninio en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales e *in vitro* con cloruro de metiltioninio han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado que el cloruro de metiltioninio *in vitro* reduce la motilidad de los espermatozoides humanos de forma dependiente de la dosis. También se ha demostrado que inhibe el crecimiento de los embriones cultivados de ratones de dos células (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del Lumeblue sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Se ha comprobado que los medicamentos de la clase del metiltioninio causan síntomas como cefalea, mareos, trastornos del equilibrio, somnolencia, confusión y alteraciones de la visión. Los pacientes que experimentan reacciones adversas con un posible impacto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas de forma segura deben abstenerse de realizar tales actividades mientras perduren esos efectos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El Lumeblue causa frecuentemente cromaturia (32,4 %) y cambio de color de las heces (13,4%), que disminuyen gradualmente durante los siguientes días. También se asocia a náuseas y vómitos transitorios.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Los datos que se presentan a continuación se basan en estudios clínicos realizados con el Lumeblue. Se informa de todas las reacciones adversas registradas con una frecuencia superior a la del placebo. Además, en la siguiente tabla, se incluyen las reacciones adversas al medicamento, de frecuencia conocida, notificadas para el cloruro de metiltioninio administrado por vía intravenosa en el tratamiento de la metahemoglobinemia.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ^a	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Mareos ^b	Muy frecuentes
	Disgeusia ^b	Muy frecuentes
	Parestesia ^b	Muy frecuentes
	Ansiedad ^b	Frecuentes
	Cefalea ^b	Frecuentes
	Cefalea	Poco frecuentes
	Síndrome serotoninérgico (con uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, ver las secciones 4.4 y 4.5)	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Poco frecuentes
	Congestión nasal	Poco frecuentes
	Rinorrea	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Cambio de color de las heces	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Frecuentes
	Vómitos ^c	Frecuentes
	Náuseas ^c	Frecuentes
	Hematémesis	Poco frecuentes
	Diarrea	Poco frecuentes
	Molestias abdominales	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel (azul) ^{b,c}	Muy frecuentes
	Sudoración ^b	Muy frecuentes
	Equimosis	Poco frecuentes
	Sudores nocturnos	Poco frecuentes
	Prurito	Poco frecuentes
	Erupción cutánea	Poco frecuentes
	Telangiectasia	Poco frecuentes
	Fotosensibilidad	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades ^b	Muy frecuentes
	Dolor de costado	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Cromaturia	Muy frecuentes
	Poliuria	Poco frecuentes
	Disuria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico ^b	Frecuentes
	Dolor	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Náuseas por intervención	Poco frecuentes

^a La inclusión de las reacciones anafilácticas notificadas en la tabla refleja la notificación esporádica y espontánea en la literatura médica. No se ha identificado ningún caso de reacción anafiláctica durante los estudios clínicos del Lumeblue.

^b Estos términos se incluyen porque en los estudios clínicos con cloruro de metiltioninio por vía intravenosa se describieron como muy frecuentes o frecuentes.

^c Ver sección siguiente, Descripción de reacciones adversas específicas, para conocer más detalles.

Descripción de reacciones adversas específicas

Reacciones adversas frecuentes

En los datos de seguridad agrupados del programa clínico, los AAST relacionados más frecuentes fueron la cromaturia y el cambio de color de las heces, como se ha descrito anteriormente. Además, se ha informado de cambio de color de la piel en estudios clínicos con cloruro de metiltioninio administrado por vía intravenosa, lo que puede interferir con los dispositivos de vigilancia *in vivo* (ver sección 4.4).

Síndrome serotoninérgico

Se ha informado de la aparición de síndrome serotoninérgico con el uso del cloruro de metiltioninio cuando se administra por vía intravenosa en combinación con medicamentos serotoninérgicos. Se debe vigilar a los pacientes tratados con cloruro de metiltioninio en combinación con medicamentos serotoninérgicos para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico. Si se presentan síntomas del síndrome serotoninérgico, interrumpa el tratamiento e inicie un tratamiento complementario (ver sección 4.5).

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas bien reconocidas asociadas con el uso de preparados de limpieza intestinal con PEG; sin embargo, en los estudios clínicos, los pacientes tenían más probabilidades de experimentar náuseas y vómitos cuando recibían el Lumeblue en combinación con un agente de preparación intestinal que cuando recibían el preparado intestinal solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La información disponible derivada de otros medicamentos de la clase del cloruro de metiltioninio administrados por vía intravenosa o por otras vías no orales en otras indicaciones muestra que la sobredosis puede provocar una exacerbación de las reacciones adversas. La administración de grandes dosis intravenosas (dosis acumulada ≥ 7 mg/kg) de cloruro de metiltioninio provocó náuseas, vómitos, opresión en el pecho, dolor torácico, disnea, taquipnea, taquicardia, aprensión, sudoración, temblor, midriasis, coloración azul verdosa de la orina, coloración azulada de la piel y las membranas mucosas, dolor abdominal, mareos, parestesias, cefalea, confusión, hipertensión, metahemoglobinemia leve (hasta el 7%) y alteraciones del electrocardiograma (aplanamiento o inversión de ondas T). Estas características duraron entre 2 y 12 horas después de la administración.

En caso de sobredosis, se debe observar al paciente hasta que se resuelvan los signos y síntomas, lo que incluye vigilar las toxicidades cardiopulmonares, hematológicas y neurológicas, y adoptar medidas de soporte en caso necesario.

Población pediátrica

Se ha observado hiperbilirrubinemia en lactantes tras la administración de 20 mg/kg de cloruro de metiltioninio. Dos lactantes fallecieron tras la administración de 20 mg/kg de cloruro de metiltioninio. Ambos tenían circunstancias médicas complejas y el cloruro de metiltioninio fue responsable solo en parte.

Hay que mantener al paciente pediátrico en observación y vigilar los niveles de metahemoglobina y adoptar medidas de soporte en caso necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes diagnósticos, otros agentes diagnósticos. Código ATC: V04CX

Mecanismo de acción

El Lumeblue es una formulación de liberación tardía y prolongada de múltiples matrices (MMX) en forma de comprimidos, cada uno de los cuales contiene 25 mg de cloruro de metiltioninio como sustancia seca. Los comprimidos están recubiertos por una capa entérica que es estable a un pH ácido (en el estómago), pero se descompone a un pH 7 o superior, que se suele alcanzar en el íleon terminal. Una vez que se ha disuelto el recubrimiento con película, la formulación de liberación prolongada de MMX proporciona una liberación lenta de la tinción de cloruro de metiltioninio, lo que da lugar a su dispersión homogénea y prolongada en la superficie de la mucosa colónica.

Se sabe que el cloruro de metiltioninio es una «tinción vital», es decir, «una tinción o agente colorante capaz de penetrar en las células o tejidos vivos y que no produce cambios degenerativos evidentes inmediatos».

El cloruro de metiltioninio se absorbe a través de la membrana celular en el citoplasma de las células de absorción activa, como las que se encuentran en el intestino delgado y el colon, tiñendo así los epitelios de esos órganos. Los colorantes vitales y absorbentes, como el cloruro de metiltioninio, realzan la estructura superficial de las lesiones, aprovechando los diferentes grados de absorción de la tinción activa de la mucosa, por lo que se resalta el contraste y, consecuentemente, las diferencias entre los tipos de células.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado 7 estudios clínicos en total. La eficacia de este medicamento se evaluó en un estudio fundamental de fase III (CB-17-01/06).

El estudio CB-17-01/06 era un estudio de fase III, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y de grupos paralelos para evaluar la tasa de detección de adenoma o carcinoma en pacientes sometidos a colonoscopia de seguridad o de vigilancia con luz blanca de alta definición (LBAD) después de una tinción de la mucosa colónica y un aumento del contraste con comprimidos de cloruro de metiltioninio (en comparación con comprimidos de placebo y con la colonoscopia con LBAD estándar solamente). Todos los sujetos recibieron 4 litros de preparado de limpieza intestinal con PEG desde el final de la tarde del día anterior a la colonoscopia. A los sujetos se les prescribieron 3, 3 y 2 comprimidos de 25 mg después del segundo, tercer y cuarto litro del preparado intestinal, respectivamente. Los sujetos bebieron por lo menos 250 ml de preparado cada 15 minutos, de modo que la ingesta del medicamento del estudio y del preparado de limpieza intestinal finalizó 4 horas después de comenzar el preparado de limpieza intestinal. El estudio incluyó tanto un grupo de dosis completa (200 mg) como un grupo de dosis baja (100 mg), que se incluyó para ayudar con el enmascaramiento del grupo activo de dosis completa.

Variable primaria: tasa de detección de adenoma (TDA)

El criterio de valoración principal del estudio CB-17-01/06 era la TDA, definida como el porcentaje de sujetos con al menos un adenoma o carcinoma histológicamente probado. El adenoma histológicamente probado se definió como de clasificación de Viena 3 a 4,2, o un adenoma serrado tradicional (AST) o un adenoma serrado sésil (ASS). El carcinoma histológicamente probado se

definió como de clasificación de Viena 4,3 a 5.b. La población principal de análisis se definió como todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio y se sometieron a una colonoscopia, independientemente del estado de finalización. El criterio de valoración principal se analizó mediante una regresión logística en la que el tratamiento, el centro, la edad, el sexo, el motivo de la colonoscopia y el número de escisiones incluidas en el modelo de regresión se consideraron efectos fijos.

Los resultados del criterio de valoración principal se presentan en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio CB-17-01/06 - criterio de valoración principal: TDA

Tasa de detección de adenoma (TDA)	Comprimidos de cloruro de metiltioninio frente a placebo		
Valor absoluto	56,29% frente a 47,81%		
Magnitud del efecto	8,48%		
Cociente de probabilidades (CP) ajustado	Estimación puntual	Límites del intervalo de confianza del 95%	Valor de p
CP sin regresión logística	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
CP con regresión logística	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
CP con regresión logística excluyendo escisiones como covariable de regresión	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Variable secundaria: tasa de falsos positivos (TFP)

Se introdujo la TFP para controlar los posibles resultados falsos positivos de los estudios, ya que una TFP elevada indicaría una mayor tasa de muestreo en el grupo del cloruro de metiltioninio sin un aumento concomitante de la «tasa de aciertos» para detectar pacientes con lesiones positivas (adenomas o carcinomas). En este caso, se planteó la hipótesis de una diferencia positiva entre los comprimidos de cloruro de metiltioninio y el placebo (es decir, el aumento de la TFP) y se estableció un umbral máximo (margen de no inferioridad) del 15%.

En las tablas 2 y 3 a continuación se presenta la TFP tanto a nivel de sujeto como de escisión. Los comprimidos de cloruro de metiltioninio no fueron estadísticamente inferior al placebo en la TFP tanto a nivel del sujeto como de la escisión. La TFP a nivel del sujeto fue numéricamente más baja (-6,44%) en el grupo de tratamiento que en el grupo de placebo. A nivel de la escisión, la TFP de los comprimidos de cloruro de metiltioninio fue ligeramente mayor, desde el punto de vista numérico (+2,63%), que la del placebo, pero no se consideró clínicamente significativa. Estos datos demuestran la eficacia de los comprimidos de cloruro de metiltioninio para visualizar lesiones que posteriormente se determinó que eran adenoma y carcinoma.

Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio CB-17-01/06 - criterio de valoración secundario: TFP (nivel del sujeto)

Tasa de falsos positivos (TFP) (nivel del sujeto)	Comprimidos de cloruro de metiltioninio / placebo		
Valor absoluto	23,31% frente a 29,75%		
Cociente de probabilidades (CP) ajustado	Estimación puntual	Límites del intervalo de confianza del 95%	Valor de p
Magnitud del efecto = diferencia en la TFP (umbral del 15% para rechazar la hipótesis nula)	-6,44	[-13,07, 0,19]	< 0,0001

Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio CB-17-01/06 - criterio de valoración secundario: TFP (nivel de escisión)

Tasa de falsos positivos (TFP) (nivel de escisión)	Comprimidos de cloruro de metiltioninio / placebo		
Valor absoluto	49,79% frente a 47,16%		
Cociente de probabilidades (CP) ajustado	Estimación puntual	Límites del intervalo de confianza del 95%	Valor de p
Magnitud del efecto = diferencia en la TFP (umbral del 15% para rechazar la hipótesis nula)	2,63	[-1,55, 6,81]	< 0,0001

En las siguientes tablas se presentan otros criterios de valoración clínicamente significativos preespecificados y post hoc del estudio fundamental de fase III (CB17-01/06):

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio CB-17-01/06 - criterio de valoración secundario: porcentaje de sujetos con al menos un adenoma

Porcentaje de sujetos con al menos un adenoma	Comprimidos de cloruro de metiltioninio / placebo		
Valor absoluto	55,88% frente a 47,18%		
Cociente de probabilidades (CP) ajustado	Estimación puntual	Límites del intervalo de confianza del 95%	Valor de p
Magnitud del efecto = diferencia en el porcentaje	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
CP sin regresión logística	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio CB-17-01/06 - criterio de valoración secundario: porcentaje de sujetos con al menos una lesión no polipoide

Porcentaje de sujetos con al menos una lesión no polipoide	Comprimidos de cloruro de metiltioninio / placebo		
Valor absoluto	43,92% frente a 35,07%		
Cociente de probabilidades (CP) ajustado	Estimación puntual	Límites del intervalo de confianza del 95 %	Valor de p
Magnitud del efecto = diferencia en el porcentaje	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
CP sin regresión logística	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
CP con regresión logística	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabla 6: Análisis post hoc: Porcentaje de sujetos con al menos un adenoma o carcinoma no polipoide

Porcentaje de sujetos con al menos un adenoma o carcinoma no polipoide	Comprimidos de cloruro de metiltioninio / placebo		
Valor absoluto	25,77% frente a 19,21%		
Cociente de probabilidades (CP) ajustado	Estimación puntual	Límites del intervalo de confianza del 95%	Valor de p
Magnitud del efecto = diferencia en el porcentaje	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
CP sin regresión logística	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios clínicos muestran que el cloruro de metiltioninio se absorbe bien por vía oral y es captado rápidamente por los tejidos. La mayor parte de la dosis se excreta en la orina, normalmente en forma de cloruro leucometiltioninio.

Absorción

Tras la administración oral de los comprimidos de cloruro de metiltioninio en una dosis total de 200 mg (8 comprimidos de liberación prolongada, 25 mg cada uno) en sujetos sanos, la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) fue de $1,15 \pm 0,26$ µg/ml, con una mediana de tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) de 16 horas (10 a 24 horas). Se calculó que la biodisponibilidad absoluta era de aproximadamente el 100%.

Biotransformación

El cloruro de metiltioninio inhibe una serie de isozimas de CYP *in vitro*, incluidas 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4/5, e induce las isozimas de CYP 1A2 y 2B6, pero no la 3A4, en el cultivo de hepatocitos humanos. *In vitro*, el cloruro de metiltioninio actúa como un sustrato e inhibidor débil de la P-gp, y como un sustrato de OAT-3, OCT2, MATE1 y MATE2-K (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Eliminación

En un estudio clínico de fase 1 con 200 mg de cloruro de metiltioninio, la excreción acumulada sin cambios de Lumeblue a las 60 horas posteriores a la dosis fue de aproximadamente el $39 \pm 16\%$ de la dosis administrada. Se determinó que la vida media terminal ($T_{1/2}$) era de aproximadamente 15 horas.

Poblaciones especiales

En los estudios clínicos, los análisis de los subgrupos basados en la edad y el sexo no indicaron ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y la eficacia. Hay datos limitados sobre los pacientes ≥ 75 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Los comprimidos de cloruro de metiltioninio se investigaron en sujetos sometidos a colonoscopia de detección o vigilancia, con una edad media de 58,4 años (intervalo de 21 a 80 años) y 250 sujetos de al menos 65 años de edad, por lo que la población de sujetos era representativa de la población clínica prevista, aunque hay datos limitados de pacientes ≥ 75 años de edad. En general, el perfil de seguridad de este medicamento fue muy parecido, independientemente de la edad. Por lo tanto, se propone que no se requieran advertencias ni ajustes de la dosis con respecto a la edad.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis retrospectivo del conjunto de datos de seguridad que identifica a los sujetos con algún grado de insuficiencia renal concluyó que la incidencia y las pautas de AAST en los sujetos que recibieron los comprimidos de cloruro de metiltioninio eran coherentes con la base de datos de seguridad agrupada observada, por lo que no se requieren advertencias ni ajustes de dosis con respecto a la insuficiencia renal leve. No hay datos de pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, por lo que el medicamento se debe usar con precaución en pacientes que tengan insuficiencia renal moderada a grave (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

El análisis retrospectivo del conjunto de datos de seguridad que identifica a los sujetos con algún grado de insuficiencia renal concluyó que la incidencia y las pautas de AAST en los sujetos que recibieron los comprimidos de cloruro de metiltioninio eran coherentes con la base de datos de seguridad agrupada observada, por lo que no se requieren advertencias ni ajustes de dosis con respecto a la insuficiencia renal leve. No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, se consideró que el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 600 mg/4 días. Por lo tanto, únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Genotoxicidad

Se ha demostrado que el cloruro de metiltioninio es mutagénico en ensayos de mutación genética realizados en bacterias y células de linfoma de ratón, pero no en ensayos de micronúcleos de ratón *in vivo* cuando se administra por vía intravenosa a 62 mg/kg.

Carcinogenicidad

Se han demostrado indicios de actividad carcinógena del cloruro de metiltioninio en ratones y ratas macho, indicios equívocos de actividad carcinógena en ratones hembra y ningún indicio de actividad carcinógena en ratas hembra.

Toxicidad para la reproducción

En estudios con animales, el cloruro de metiltioninio produjo resultados de desarrollo adversos en ratas y conejos cuando se administró por vía oral durante la organogénesis. Como medida de precaución, está contraindicado el uso de cloruro de metiltioninio durante el embarazo (ver sección 4.3).

Los estudios notificados en la literatura médica sugieren que la exposición al cloruro de metiltioninio da lugar a la reducción de la motilidad de los espermatozoides *in vitro* y a efectos teratogénicos en el desarrollo embrionario y fetal de ratas y conejos. No obstante, no hubo efectos congruentes de la administración del cloruro de metiltioninio en las medidas del sistema reproductivo en ratas macho o hembra después de un tratamiento oral de tres meses.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Ácido esteárico 50 (E570)
Lecitina de soja (E322)
Celulosa microcristalina (E460)
Hipromelosa 2208 (E464)
Manitol (E421)
Talco (E553b)
Sílice anhidro coloidal(E551)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido

Ácido metacrílico - copolímero de metacrilato de metilo (1:1)
Ácido metacrílico - copolímero de metacrilato de metilo (1:2)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Citrato de trietilo (E1505)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de poliamida/aluminio/PVC con lámina de aluminio a presión.

Paquetes que contienen 8 comprimidos de liberación prolongada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1470/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 de agosto de 2020

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lumeblue 25 mg comprimidos de liberación prolongada
cloruro de metiltioninio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 25 mg de cloruro de metiltioninio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido de liberación prolongada
8 comprimidos de liberación prolongada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Ingerir entero. No triturar ni masticar los comprimidos.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1470/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lumeblue

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lumeblue 25 mg comprimidos de liberación prolongada
cloruro de metiltioninio

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cosmo Technologies Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Lumeblue 25 mg comprimidos de liberación prolongada cloruro de metiltioninio

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lumeblue y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lumeblue
3. Cómo tomar Lumeblue
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lumeblue
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lumeblue y para qué se utiliza

El Lumeblue contiene cloruro de metiltioninio (también conocido como azul de metileno). Este medicamento es un colorante azul.

Este medicamento se utiliza en adultos para teñir temporalmente el colon (intestino grueso) antes de una colonoscopia, en la que se introduce un instrumento flexible en el recto para ver el interior del intestino. El colorante permite que el médico vea el revestimiento del colon con mayor claridad y mejora la detección de anomalías.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lumeblue

No tome Lumeblue

- si es alérgico al **Lumeblue**, los **cacahuets** o la soja, o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si le han dicho que tiene **déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)**;
- si está **embarazada** o piensa que **puede estarlo**, o está en **período de lactancia** puesto que su médico puede decidir que no necesita tomar este medicamento antes del procedimiento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lumeblue:

- Si está tomando ciertos antidepresivos o un medicamento para enfermedades psiquiátricas. Como por ejemplo:
 - antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y zimeldina;
 - bupropión, venlafaxina, mirtazapina, clomipramina, buspirona;
 - medicamentos clasificados como inhibidores de la monoaminooxidasa (utilizados a menudo para tratar la depresión).

La inyección de cloruro de metiltioninio (en una vena) en pacientes que también toman estos medicamentos ha provocado a veces una complicación que pone en peligro la vida, denominada síndrome serotoninérgico. No se sabe si el síndrome serotoninérgico puede ocurrir cuando el

cloruro de metiltioninio se administra en forma de comprimido. Su médico decidirá qué hacer si usted está tomando un antidepresivo u otro medicamento para una enfermedad psiquiátrica.

Este medicamento puede causar una reacción de fotosensibilidad en la piel (reacción similar a una quemadura solar) cuando se expone a fuentes de luz intensas como, por ejemplo, fototerapia, luces de los quirófanos y los oxímetros de pulso. Se deben adoptar medidas de protección frente a la exposición a la luz.

La orina y las heces pueden adquirir un color azul verdoso y es posible que la piel se ponga azulada cuando reciba tratamiento con este medicamento. Este cambio de color es previsible y desaparecerá cuando concluya el tratamiento.

Este medicamento puede alterar los resultados de medición de oxígeno en sangre obtenidos mediante dispositivos de vigilancia, así como la profundidad de la anestesia.

Niños y adolescentes

Este medicamento no debe administrarse a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se sabe si el medicamento es seguro y eficaz en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Lumeblue

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Otros medicamentos y el Lumeblue tomados juntos podrían afectar a la forma en que cada uno actúa, es procesado y eliminado del cuerpo cada uno de ellos.

Además de los antidepresivos y los demás medicamentos para enfermedades psiquiátricas mencionados en la sección «Advertencias y precauciones», debe informar a su médico antes de tomar este medicamento si también está tomando o le han administrado recientemente:

- Medicamentos para tratar los latidos irregulares del corazón, como amiodarona, digoxina y quinidina
- Warfarina, para prevenir coágulos de sangre
- Medicamentos para tratar el cáncer, como alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib y topotecán
- Medicamentos para prevenir el rechazo de trasplantes de órganos, como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus
- Medicamentos para tratar la infección por VIH, como ritonavir y saquinavir
- Medicamentos para tratar la cefalea, como dihidroergotamina y ergotamina
- Medicamentos que se usan para tratar la ansiedad o el insomnio, como diazepam
- Sedantes, como midazolam y propofol
- Medicamentos antihistamínicos para tratar las alergias, como difenhidramina o prometazina
- Probenecid para tratar la gota
- Fenitoína para tratar la epilepsia
- Pimozida para tratar la psicosis o la esquizofrenia
- Medicamentos para tratar el dolor intenso, como alfentanilo, fentanilo y petidina (también conocida como meperidina)
- Cimetidina para tratar las úlceras de estómago y el reflujo ácido
- Metformina para tratar la diabetes tipo 2
- Aciclovir para tratar las infecciones por el virus del herpes simple (p. ej., herpes labial, verrugas genitales) e infecciones por el virus de la varicela-zóster (p. ej., varicela, culebrilla)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, no tome este medicamento, ya que se desconoce si este medicamento puede dañar al feto.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Su médico puede decidir que no necesita tomar este medicamento si tiene que someterse a una colonoscopia mientras está en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que tomar Lumeblue afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, si experimenta algún efecto secundario que pueda afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas de forma segura, como cefalea, mareos o alteraciones de la visión, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que se sienta mejor.

Lumeblue contiene lecitina de soja

Si es alérgico a los **cacahuetes** o a la **soja**, no tome este medicamento.

3. Cómo tomar Lumeblue

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

El medicamento se suministra en forma de comprimidos. Estos deben ingerirse enteros porque tienen un recubrimiento especial para garantizar que atraviesen el estómago y solo se rompan en el intestino, liberando el cloruro de metiltioninio que tiñe el colon de azul. No debe triturarlos ni masticarlos.

Le darán un paquete con 8 comprimidos (un total de 200 mg de cloruro de metiltioninio). Debe tomarlos todos durante un período de 2 horas, la noche antes de la colonoscopia. El médico le explicará cómo debe tomar los comprimidos, normalmente junto con un preparado de limpieza intestinal (un medicamento para limpiar el colon).

Tome los comprimidos según las instrucciones del médico.

Las instrucciones habituales son:

1. Después de beber al menos 1 litro del preparado de limpieza intestinal (o agua), tome la primera dosis de 3 comprimidos.
2. Espere 1 hora y luego tome la segunda dosis de 3 comprimidos.
3. Espere otra hora y luego tome la última dosis de 2 comprimidos.

Si toma más Lumeblue del que debe

La caja contiene una dosis completa de Lumeblue. Por lo tanto, no puede tomar más Lumeblue de lo que debiera. Sin embargo, si toma más comprimidos de los que debiera, podría sufrir algunos de los efectos secundarios indicados en la sección 4. Si cree que ha tomado más de este medicamento de lo que debiera, hable con su médico o enfermero lo antes posible.

Si nota cualquiera de los siguientes síntomas, debe decírselo a su médico inmediatamente:

- Náuseas o vómitos, o dolor de estómago
- Latidos anormalmente rápidos del corazón, o dolor de pecho
- Opresión torácica o dificultad para respirar (p. ej., falta de aliento)
- Confusión, mareos o dolor de cabeza

- Sudoración, temblor, sensación de debilidad, piel más pálida de lo normal o piel que se vuelve azul
- Aumento de la metahemoglobina (una forma anómala de hemoglobina en sangre)
- Tensión arterial alta.

Si olvidó tomar una o varias dosis de Lumeblue

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis de comprimidos de acuerdo con la pauta de limpieza intestinal que le haya dado el médico. Podría serle de utilidad programar una alarma para recordarle cuándo debe tomar el medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con Lumeblue

En la colonoscopia, dígame a su médico que no se ha tomado todos los comprimidos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos secundarios son frecuentes, pero informe a su médico o enfermero si le preocupa algún efecto secundario que tenga:

Muy frecuentes (pueden afectar a más 1 de cada 10 pacientes)

- Cambio de color de la orina
- Cambio de color de las heces
- Mareos
- Cambios en el sentido del gusto
- Sensación de agujetas, hormigueo o punzadas
- Dolor o molestia en las manos o los pies
- Cambio de color de la piel a azul
- Sudoración

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Náuseas
- Vómitos
- Dolor de estómago o de pecho
- Dolor de cabeza
- Ansiedad

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Síntomas pseudogripales, incluida congestión nasal o moqueo
- Cefalea
- Tensión arterial baja
- Tos
- Vomitar sangre
- Cambio de color de la piel parecido a un moratón
- Sudores nocturnos
- Picor en la piel
- Erupción cutánea
- Arañas vasculares
- Dolor en la espalda o en los costados
- Cantidades anormalmente grandes de orina, o dolor o dificultad al orinar

- Dolor general
- Escalofríos

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Signos del síndrome serotoninérgico, como espasmos musculares, torpeza, temblores, confusión u otros cambios mentales
- Signos de una reacción anafiláctica, como erupción con picor, hinchazón de la garganta o la lengua, dificultad para respirar.
- Sensibilidad a la luz

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lumeblue

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lumeblue

- El principio activo es cloruro de metiltioninio. Cada comprimido de liberación prolongada contiene 25 mg de cloruro de metiltioninio.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: ácido esteárico 50 (E570), lecitina de soja (E322) (ver sección 2, apartado «El Lumeblue contiene lecitina de soja»), celulosa microcristalina (E460), hipromelosa 2208 (E464), manitol (E421), talco (E553b), sílice anhidro coloidal (E551), estearato de magnesio (E470b).
Recubrimiento con película: ácido metacrílico - copolímero de metacrilato de metilo, talco (E553b), dióxido de titanio (E171), citrato de trietilo (E1505).

Aspecto de cloruro de metiltioninio y contenido del envase

Los comprimidos de liberación prolongada de Lumeblue son comprimidos de color blanquecino a azul claro, redondos, biconvexos y con recubrimiento entérico. Los comprimidos de liberación prolongada se suministran en envases blíster que contienen 8 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanda

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>