

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lumeblue 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 25 mg metiltioninijeva klorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Lumeblue sadrži 3 mg sojina lecitina po tableti s produljenim oslobađanjem.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Prljavo bijele do svijetlo plave, okrugle, bikonveksne, enterički obložene tablete, približnih dimenzija 9,5 mm x 5,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lumeblue je indiciran kao dijagnostičko sredstvo kojim se poboljšava vizualizacija kolorektalnih lezija u odraslih bolesnika podvrgnutih probirnoj ili nadzornoj kolonoskopiji (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle osobe, uključujući starije osobe (≥65 godina)

Preporučena ukupna doza iznosi 200 mg metiltioninijeva klorida, što odgovara osam tableta od 25 mg.

Ukupna doza lijeka mora se uzeti peroralno tijekom ili nakon uzimanja malog volumena (npr. 2 l) ili velikog volumena (npr. 4 l) sredstva za čišćenje crijeva na bazi polietilenglikola (PEG) i treba se dovršiti večer prije kolonoskopije kako bi se osiguralo dovoljno vremena da tablete dođu do debelog crijeva i lokalno otpuste metiltioninijev klorid prije kolonoskopije.

Posebne populacije

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike (u dobi ≥65 godina) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Lijek se treba upotrebljavati oprezno u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega jer ne postoje podaci o primjeni u toj skupini bolesnika, a metiltioninijev klorid prvenstveno se uklanja kroz bubrege (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ne postoji iskustvo primjene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lumeblue namijenjen je za peroralnu upotrebu.

Tablete je potrebno progutati cijele, bez drobljenja, lomljenja ili žvakanja. Tablete su obložene gastrozistentnim filmom koji olakšava dolazak bojila u debelo crijevo. Uništavanje gastrozistentnog filma drobljenjem ili žvakanjem tableta može uzrokovati preuranjeno otpuštanje bojila u gornjem dijelu probavnog sustava, što može uzrokovati smanjenje učinkovitosti.

Bolesnik treba uzeti lijek uz mali volumen (npr. 2 l) ili veliki volumen (npr. 4 l) sredstva za čišćenje crijeva na bazi PEG-a prema preporuci zdravstvenog radnika u skladu s rasporedom doziranja u nastavku:

- Prvu dozu od 3 tablete treba uzeti nakon što popije najmanje 1 l sredstva za čišćenje crijeva.
- Drugu dozu od 3 tablete treba uzeti 1 sat nakon prve doze.
- Zadnju dozu od 2 tablete treba uzeti 1 sat nakon druge doze.

Tablete treba uzeti peroralno uz sredstvo za čišćenje crijeva prema preporuci zdravstvenog radnika ili uz istovjetnu količinu vode, a predloženi raspored doziranja kompatibilan je s punom ili podijeljenom dozom sredstva za čišćenje crijeva.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, kikiriki ili soju, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Bolesnici s poznatim manjkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom prijavljen je pri uporabi metiltioninijeva klorida kada se daje intravenskim putem u kombinaciji sa serotonergičkim lijekovima. Nije poznato postoji li rizik od serotoninskog sindroma kada se metiltioninijev klorid primjenjuje peroralnim putem kao priprema za kolonoskopiju. Bolesnici kojima je primijenjen metiltioninijev klorid u kombinaciji sa serotonergičkim lijekovima trebaju se nadzirati da bi se vidjelo hoće li razviti serotoninski sindrom. Ako se pojave simptomi serotoninskog sindroma, potrebno je prekinuti uporabu lijeka Lumeblue i započeti potpuno liječenje (vidjeti dio 4.5).

Fotoosjetljivost

Metiltioninijev klorid može izazvati kožnu reakciju fotoosjetljivosti kada se koža izloži jakim izvorima svjetlosti, kao kod fototerapije, svjetala u operacijskoj sali ili lokalno putem uređaja koji rade na principu osvjetljivanja kao što je pulsni oksimetar. Savjetujte bolesnicima da poduzmu zaštitne mjere protiv izlaganja svjetlosti jer nakon primjene metiltioninijeva klorida može doći do fotoosjetljivosti.

Opća promjena boje

Metiltioninijev klorid boji urin i stolicu plavozelenom bojom te kožu plavom bojom, što može otežati dijagnozu cijanoze.

Ometanje rada *in vivo* uređaja za praćenje

Netočna očitavanja pulsni oksimetara

Prisutnost metiltioninijeva klorida u krvi može dovesti do očitavanja manje vrijednosti zasićenja kisikom pomoću pulsne oksimetrije od stvarne vrijednosti. Ako je nakon primjene lijeka Lumeblue potrebno mjerenje zasićenja kisikom, preporučuje se provjera zasićenja kisikom pomoću CO-oksimetrije kada je dostupna.

Praćenje bispektralnog indeksa

Nakon primjene lijekova iz iste skupine kao što je metiltioninijev klorid prijavljeno je smanjenje bispektralnog indeksa (BIS). Ako se Lumeblue daje za vrijeme kirurškog zahvata, potrebno je primijeniti zamjenske metode za procjenu dubine anestezije.

Upozorenje na pomoćne tvari

Lumeblue sadrži sojin lecitin. Ako je bolesnik alergičan na kikiriki ili soju, ovaj lijek ne smije se primijeniti (vidjeti dio 4.3).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Za lijekove koji sadrže metiltioninijev klorid prijavljene su interakcije s drugim lijekovima navedene u nastavku.

Serotonergički lijekovi

Kod primjene metiltioninijeva klorida intravenskim putem u bolesnika koji uzimaju određene lijekove za liječenje psihičke bolesti zabilježene su ozbiljne reakcije središnjeg živčanog sustava (vidjeti dio 4.4). Prijavljeni slučajevi dogodili su se u bolesnika koji uzimaju specifične serotonergičke psihofarmake, posebno selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitor ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI), inhibitore monoaminooksidaze ili klomipramin. Nije poznato postoji li rizik od serotoninskog sindroma kada se metiltioninijev klorid primjenjuje peroralnim putem kao priprema za kolonoskopiju.

U kliničkim ispitivanjima maksimalna sistemska izloženost metiltioninijevu kloridu (maksimalna koncentracija u plazmi [C_{max}]) bila je niža za peroralno primijenjen metiltioninijev klorid nego za intravenski primijenjen metiltioninijev klorid, što ukazuje na niži rizik od pojave sistemskih učinaka kao što je serotoninski sindrom kod peroralne primjene metiltioninijeva klorida nego kod intravenske primjene metiltioninijeva klorida.

Lijekovi koji se metaboliziraju enzimima citokroma P450

Postoje ograničeni klinički podaci o istodobnoj uporabi metiltioninijeva klorida i lijekova koji se metaboliziraju izoenzimima citokroma P450. *In vitro* ispitivanja pokazala su da metiltioninijev klorid inhibira niz izoenzima citokroma P450 *in vitro*, uključujući 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4/5. Te interakcije mogu imati klinički značaj pri primjeni lijekova uskog terapijskog indeksa koji se metaboliziraju putem jednog od tih enzima (npr. pri primjeni varfarina, fenitoina, alfentanila, ciklosporina, dihidroergotamina, ergotamina, pimoziida, kinidina, sirolimusa i takrolimusa).

Lumeblue može se primijeniti istodobno s anestheticima/analgeticima i/ili sedativima / anksiolitičkim lijekovima, često korištenim tijekom kolonoskopije, koji se uklanjaju reakcijama jetrenih enzima citokroma P450, kao što su midazolam, propofol, diazepam, difenhidramin, prometazin, meperidin i fentanil. Kliničke posljedice promjena koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati tih metaboličkih enzima i prijenosnika nisu poznate, ali ne mogu se isključiti.

Metiltioninijev klorid inducira izoenzime 1A2 i 2B6 citokroma P450 u kulturi ljudskih hepatocita, a ne inducira izoenzim 3A4 pri nazivnim koncentracijama do 40 μ M. Međutim, ne očekuje se da će te interakcije imati ikakav klinički značaj kod primjene jedne doze lijeka Lumeblue.

Interakcije prijenosnika

Postoje ograničeni klinički podaci o istodobnoj uporabi lijeka Lumeblue i lijekova koji su inhibitori prijenosnika P-gp i OAT3. U *in vitro* ispitivanjima otkriveno je da je metiltioninijev klorid mogući supstrat membranskih prijenosnih bjelančevina P-gp, OCT2, MATE1, MATE2-K i OAT3, a lijekovi koji su inhibitori tih prijenosnika imaju potencijal umanjiti učinkovitost izlučivanja metiltioninijeva klorida. Metiltioninijev klorid poznat je kao snažni inhibitor prijenosnika OCT2, MATE1 i MATE2-K. Kliničke posljedice te inhibicije nisu poznate. Primjena lijeka Lumeblue ima potencijal prolazno povećati izloženost lijekovima koji se primarno uklanjaju bubrežnim prijenosom koji uključuje prijenosnike OCT2/MATE, uključujući cimetidin, metformin i aciklovir. Međutim, očekuje se da će klinički utjecaj tih *in vitro* interakcija biti minimalan zbog kratkog razdoblja primjene lijeka Lumeblue (otprilike 3 sata).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni metiltioninijeva klorida u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Zbog moguće reproduktivne toksičnosti, dokaza da metiltioninijev klorid može proći kroz posteljicu i mogućnosti da se kolonoskopija provede bez potporne uporabe sredstva za vizualizaciju, Lumeblue je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju metiltioninijeva klorida / metabolita u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji potencijal za izlučivanje metiltioninijeva klorida / metabolita tijekom dojenja (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti prije i nakon liječenja lijekom Lumeblue (vidjeti dio 4.3).

Prije primjene lijeka Lumeblue u dojilja potrebno je razmotriti je li pretragu moguće razumno odgoditi do završetka dojenja odnosno je li nužno primijeniti metiltioninijev klorid kao sredstvo za vizualizaciju pri kolonoskopiji, imajući u vidu teoretsko izlučivanje djelatne tvari i/ili metabolita u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra nužnom, dojenje treba prekinuti, a izdono mlijeko baciti. Obično se savjetuje da je moguće ponovno početi dojiti 8 dana nakon primjene metiltioninijeva klorida, na temelju poluvijeka metiltioninijeva klorida od 15 ± 5 sati.

Plodnost

Ne postoje informacije o utjecaju metiltioninijeva klorida na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama i *in vitro* ispitivanjima metiltioninijeva klorida otkrivena je reproduktivna toksičnost. U *in vitro* ispitivanjima otkriveno je da metiltioninijev klorid smanjuje pokretljivost ljudske sperme ovisno o dozi. Također je otkriveno da inhibira rast kultiviranih dvostaničnih mišjih embrija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lumeblue malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Otkriveno je da skupina lijekova kao što je metiltioninijev klorid izaziva simptome kao što su migrena, omaglica, poremećaj ravnoteže, somnolencija, konfuzija i smetnje vida. Bolesnici koji dožive nuspojave koje

mogu utjecati na sposobnost sigurnog upravljanja vozilima ili rada sa strojevima trebali bi se suzdržati od tih aktivnosti dok nuspojave ne prođu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Lumeblue obično izaziva kromaturiju (32,4 %) i diskoloraciju stolice (13,4 %), što se postupno smanjuje tijekom narednih dana. Lumeblue povezuje se s prolaznom mučninom i povraćanjem.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su razvrstane u skladu sa sljedećim prikazom učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom kojim se njihova ozbiljnost smanjuje.

Podaci u nastavku temelje se na kliničkim ispitivanjima lijeka Lumeblue. Prijavljene su sve nuspojave za koje je zabilježena učestalost bila veća nego uz placebo. Osim toga, u sljedeću su tablicu uključene nuspojave na lijek poznate učestalosti koje su prijavljene pri intravenskoj primjeni metiltioninijeva klorida za liječenje methemoglobinemije.

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	nazofaringitis	manje često
Poremećaji imunosnog sustava	anafilaktička reakcija ^a	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	omaglica ^b	vrlo često
	disgeuzija ^b	vrlo često
	parestezija ^b	vrlo često
	anksioznost ^b	često
	glavobolja ^b	često
	migrena	manje često
	serotoninski sindrom (kod istodobne primjene serotonergičkih lijekova; vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	nepoznato
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	manje često
	kongestija nosa	manje često
	rinoreja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	diskoloracija stolice	vrlo često
	bol u abdomenu	često
	povraćanje ^c	često
	mučnina ^c	često
	hematemeza	manje često
	proljevi	manje često
	nelagoda u abdomenu	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	diskoloracija kože (plava boja kože) ^{b,c}	vrlo često
	znojenje ^b	vrlo često
	ekhimioza	manje često
	noćno znojenje	manje često
	pruritus	manje često
	osip	manje često
	teleangiektazija	manje često
	fotoosjetljivost	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetima ^b	vrlo često
	bol u lumbalnoj regiji	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	kromaturija	vrlo često
	poliurija	manje često
	dizurija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsnom košu ^b	često
	bol	manje često
	zimica	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	proceduralna mučnina	manje često

^a Uključivanje anafilaktičkih reakcija prijavljenih u tablici odražava sporadično i spontano prijavljivanje u literaturi. U kliničkim ispitivanjima lijeka Lumebule nije utvrđen nijedan slučaj anafilaktičke reakcije.

^b Ovi su pojmovi uključeni jer su prijavljeni kao vrlo česti ili česti u kliničkim ispitivanjima metiltioninijeva klorida primijenjenog intravenskim putem.

^c Vidjeti dio u nastavku: Opis specifičnih nuspojava za više detalja.

Opis specifičnih nuspojava

Česte nuspojave

U objedinjenim sigurnosnim podacima iz kliničkog programa najčešći štetni događaji nastali tijekom liječenja bili su kromaturija i diskoloracija stolice, kao što je prethodno opisano. Osim toga, u

kliničkim ispitivanjima metiltioninijeva klorida primijenjenog intravenskim putem prijavljena je diskoloracija kože, a to može utjecati na *in vivo* uređaje za praćenje (vidjeti dio 4.4).

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom prijavljen je pri uporabi metiltioninijeva klorida kada se daje intravenskim putem u kombinaciji sa serotonergičkim lijekovima. Bolesnici liječeni metiltioninijevim kloridom u kombinaciji sa serotonergičkim lijekovima trebaju se nadzirati da bi se vidjelo hoće li razviti serotoninski sindrom. Ako se pojave simptomi serotoninskog sindroma, prekinite liječenje i započnite potpuno liječenje (vidjeti dio 4.5).

Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje dobro su poznate nuspojave povezane sa sredstvima za čišćenje crijeva na bazi PEG-a, međutim, u kliničkim ispitivanjima bilo je vjerojatnije da bolesnici dožive mučninu i povraćanje kad su primali Lumeblue u kombinaciji sa sredstvom za čišćenje crijeva nego kad su primali samo sredstvo za čišćenje crijeva.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Dostupni podaci za druge lijekove iz skupine primijenjene intravenskim ili drugim neoralnim putovima u drugim indikacijama pokazuju da predoziranje može uzrokovati egzacerbaciju nuspojava. Primjena velikih intravenskih doza (kumulativna doza ≥ 7 mg/kg) metiltioninijeva klorida izazvala je mučninu, povraćanje, stezanje u prsnom košu, bol u prsnom košu, dispneju, tahipneju, tahikardiju, božazan, znojenje, tremor, midrijazu, obojenje urina u plavozelenu boju, obojenje kože i sluznica u plavu boju, bol u abdomenu, omaglicu, paresteziju, glavobolju, konfuziju, hipertenziju, blagu methemoglobinemiju (do 7 %) i promjene na elektrokardiogramu (izravnavanje ili inverzija T-vala). Te su nuspojave trajale između 2 i 12 sati nakon primjene.

U slučaju prekomjerne doze lijeka Lumeblue bolesnika je potrebno nadzirati dok znakovi i simptomi ne nestanu, uključujući praćenje kardiopulmonalnih, hematoloških i neuroloških toksičnosti te, po potrebi, primjenu suportivnih mjera.

Pedijatrijska populacija

U dojenčadi je nakon primjene 20 mg/kg metiltioninijeva klorida primijećena hiperbilirubinemija. U dvoje dojenčadi nakon primjene 20 mg/kg metiltioninijeva klorida došlo je do smrti. Oba dojenčeta imala su složene medicinske okolnosti i metiltioninijev klorid bio je samo djelomično odgovoran. Pedijatrijske bolesnike treba nadzirati te je potrebno pratiti razinu methemoglobina i po potrebi poduzeti odgovarajuće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Dijagnostička sredstva, ostala dijagnostička sredstva, ATK oznaka: V04CX

Mehanizam djelovanja

Lumeblue višematriksna je formulacija s odgođenim i produljenim oslobađanjem u obliku tableta, od kojih svaka sadrži 25 mg metiltioninijeva klorida kao osušenu tvar. Tablete su obložene enteričkom ovojnicom koja je stabilna pri kiselj pH vrijednosti (u želucu), ali se razgrađuje pri vrijednosti jednakj ili većoj od pH 7, obično prisutnoj u terminalnom ileumu. Nakon što se ovojnica u obliku filma otopi, višematriksna formulacija s produljenim oslobađanjem omogućuje sporo otpuštanje bojila metiltioninijeva klorida, što dovodi do njegove homogene i produljene disperzije na površini sluznice debelog crijeva.

Metiltioninijev klorid poznat je kao „vitalno bojilo”, odnosno „bojilo ili sredstvo za bojenje koje može prodrijeti u žive stanice ili tkiva i pritom ne izazvati trenutne očite degenerativne promjene”. Metiltioninijev klorid apsorbira se kroz staničnu membranu u citoplazmu aktivno apsorbirajućih stanica kao što su one u tankom i debelom crijevu, čime se boje epiteli tih organa. Vitalna, apsorpcijska bojila kao što je metiltioninijev klorid naglašavaju površinsku strukturu lezija različitim stupnjevima aktivnog unosa bojila u sluznicu, naglašavajući kontrast, a time i razlike među vrstama stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedeno je ukupno sedam kliničkih ispitivanja lijeka Lumeblue. Djelotvornost ovog lijeka procijenjena je u jednom pivotalnom ispitivanju faze 3 (CB-17-01/06).

Ispitivanje CB-17-01/06 bilo je multicentrično, multinacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 na paralelnim skupinama za procjenu stope otkrivanja adenoma ili karcinoma u bolesnika podvrgnutih sigurnosnoj ili nadzornoj kolonoskopiji bijelim svjetlom visoke razlučivosti (engl. *high definition white light*, HDWL) nakon bojenja i pojačavanja kontrasta sluznice debelog crijeva tabletama lijeka Lumeblue (u usporedbi s tabletama placeba i samostalnom HDWL kolonoskopijom kao zlatnim standardom). Svi su ispitanici primili 4 litre sredstva za čišćenje crijeva na bazi PEG-a počevši kasno poslijepodne na dan prije kolonoskopije. Ispitanicima su propisane 3, 3 i 2 tablete od 25 mg redom nakon druge, treće i četvrte litre sredstva za čišćenje crijeva. Ispitanici su pili najmanje 250 ml sredstva svakih 15 minuta tako da je unos ispitivanog lijeka i sredstva za čišćenje crijeva dovršen 4 sata nakon početka uzimanja sredstva za čišćenje crijeva. Ispitivanje se sastojalo od skupine koja je primala punu dozu (200 mg) i skupine koja je primala nisku dozu (100 mg), koja je uključena kao pomoć zasljepljivanju aktivne skupine koja je primala punu dozu.

Primarna mjera ishoda: stopa otkrivanja adenoma (engl. *adenoma detection rate*, ADR)

Primarna mjera ishoda ispitivanja CB-17-01/06 bila je ADR definirana kao udio ispitanika s barem jednim histološki dokazanim adenomom ili karcinomom. Histološki dokazan adenom definiran je kao skupina 3 do 4.2 prema Bečkoj klasifikaciji, tradicionalni nazubljeni adenom (engl. *traditional serrated adenoma*, TSA) ili sesilni nazubljeni adenom (engl. *sessile serrated adenoma*, SSA). Histološki dokazan karcinom definiran je kao skupina 4.3 do 5.b prema Bečkoj klasifikaciji. Primarna populacija za analizu definirana je kao svi randomizirani ispitanici koji su primili barem jednu dozu ispitivanog lijeka i bili podvrgnuti kolonoskopiji, neovisno o statusu završetka. Primarna mjera ishoda analizirana je modelom logističke regresije, pri čemu su liječenje, centar, dob, spol, razlog za kolonoskopiju i broj ekscizija uključeni u model regresije kao fiksni učinci. Rezultati primarne mjere ishoda navedeni su u tablici 1. u nastavku.

Tablica 1. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja CB-17-01/06 – primarna mjera ishoda: ADR

Stopa otkrivanja adenoma (ADR)	Lumeblue u odnosu na placebo		
Apsolutna vrijednost	56,29 % u odnosu na 47,81 %		
Jačina učinka	8,48 %		
Prilagođeni omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i> , OR)	Procjena točkom	Granice 95 %-tnog intervala pouzdanosti	p-vrijednost
OR bez logističke regresije	1,41	[1,09; 1,81]	0,0099
OR s logističkom regresijom	1,46	[1,09; 1,96]	0,0106
OR s logističkom regresijom isključujući ekscizije kao kovarijablu regresije	1,51	[1,15; 1,97]	0,0027

Sekundarna mjera ishoda: lažno pozitivna stopa

Lažno pozitivna stopa (engl. *false positive rate*, FPR) uvedena je za kontrolu mogućih lažno pozitivnih rezultata ispitivanja, u smislu da bi visoki FPR ukazao na veću stopu uzimanja uzoraka u skupini koja prima Lumeblue bez istodobnog povećanja „stope pogodaka” za otkrivanje bolesnika s pozitivnim lezijama (adenomom ili karcinomom). U tom slučaju kao pretpostavka je uzeta pozitivna razlika između lijeka Lumeblue i placeba (tj. povećanje FPR-a), a maksimalni prag (granica neinferiornosti) postavljen je na 15 %.

U tablici 2. i tablici 3. u nastavku FPR je prikazan na razini ispitanika i na razini ekscizija. Lumeblue nije bio statistički inferioran placebo u pogledu FPR-a na razini ispitanika i na razini ekscizija. FPR na razini ispitanika bio je brojčano niži (–6,44 %) u skupini koja je primala liječenje nego u skupini koja je primala placebo. Na razini ekscizija FPR lijeka Lumeblue bio je brojčano blago veći (+2,63 %) nego za placebo, međutim, to se nije smatralo klinički značajnim. Ti podaci ukazuju na učinkovitost lijeka Lumeblue za vizualizaciju lezija koje su naknadno potvrđene kao adenomi i karcinomi.

Tablica 2. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja CB-17-01/06 – sekundarna mjera ishoda: FPR (na razini ispitanika)

Lažno pozitivna stopa (FPR) (na razini ispitanika)	Lumeblue / placebo		
Apsolutna vrijednost	23,31 % u odnosu na 29,75 %		
Prilagođeni omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i> , OR)	Procjena točkom	Granice 95 %-tnog intervala pouzdanosti	p-vrijednost
Jačina učinka = razlika u FPR-u (prag ≥ 15 % za odbijanje nulte hipoteze)	–6,44	[–13,07; 0,19]	<0,0001

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja CB-17-01/06 – sekundarna mjera ishoda: FPR (na razini ekscizija)

Lažno pozitivna stopa (FPR) (na razini ekscizija)	Lumeblue / placebo		
Apsolutna vrijednost	49,79 % u odnosu na 47,16 %		
Prilagođeni omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i> , OR)	Procjena točkom	Granice 95 %-tnog intervala pouzdanosti	p-vrijednost
Jačina učinka = razlika u FPR-u (prag ≥ 15 % za odbijanje nulte hipoteze)	2,63	[–1,55; 6,81]	<0,0001

U tablicama u nastavku prikazane su daljnje unaprijed određene i post hoc klinički značajne mjere ishoda iz pivotalnog ispitivanja faze III (CB-17-01/06).

Tablica 4. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja CB-17-01/06 – sekundarna mjera ishoda: udio ispitanika s najmanje jednim adenomom

Udio ispitanika s najmanje jednim adenomom	Lumeblue / placebo		
Apsolutna vrijednost	55,88 % u odnosu na 47,18 %		
Prilagođeni omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i> , OR)	Procjena točkom	Granice 95 %-tnog intervala pouzdanosti	p-vrijednost
Jačina učinka = razlika u udjelu	8,69	[2,41; 14,98]	0,0082
OR bez logističke regresije	1,42	[1,10; 1,83]	0,0082

Tablica 5. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja CB-17-01/06 – istraživačka mjera ishoda: udio ispitanika s najmanje jednom nepolipoidnom lezijom

Udio ispitanika s najmanje jednom nepolipoidnom lezijom	Lumeblue / placebo		
Apsolutna vrijednost	43,92 % u odnosu na 35,07 %		
Prilagođeni omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i> , OR)	Procjena točkom	Granice 95 %-tnog intervala pouzdanosti	p-vrijednost
Jačina učinka = razlika u udjelu	8,84 %	[2,70; 14,99]	0,0056
OR bez logističke regresije	1,45	[1,12; 1,88]	0,0056
OR s logističkom regresijom	1,66	[1,21; 2,26]	0,0015

Tablica 6. Post hoc analiza: udio ispitanika s najmanje jednim nepolipoidnim adenomom ili karcinomom

Udio ispitanika s najmanje jednim nepolipoidnim adenomom ili karcinomom	Lumeblue / placebo		
Apsolutna vrijednost	25,77 % u odnosu na 19,21 %		
Prilagođeni omjer izgleda (engl. <i>odds ratio</i> , OR)	Procjena točkom	Granice 95 %-tnog intervala pouzdanosti	p-vrijednost
Jačina učinka = razlika u udjelu	6,57 %	[1,31; 11,82]	0,0167
OR bez logističke regresije	1,46	[1,08; 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinička ispitivanja pokazuju da se metiltioninijev klorid dobro apsorbira peroralnim putem i da ga tkiva brzo preuzimaju. Najveći dio doze izlučuje se urinom, obično u obliku leukometiltioninijeva klorida.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lijeka Lumeblue u ukupnoj dozi od 200 mg (8 tableta s produljenim oslobađanjem, svaka od 25 mg) u zdravih ispitanika vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) bila je $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, a medijan vremena do vršne koncentracije (T_{max}) bio je 16 sati (10 – 24 sata). Izračunana apsolutna bioraspoloživost iznosila je otprilike 100 %.

Biotransformacija

Metiltioninijev klorid inhibira niz izoenzima citokroma P450 *in vitro*, uključujući 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4/5 te inducira izoenzime 1A2 i 2B6, ali ne i 3A4, citokroma P450 u kulturi

ljudskih hepatocita. Metiltioninijev klorid *in vitro* djeluje kao supstrat i slab inhibitor prijenosnika P-gp te kao supstrat prijenosnika OAT-3, OCT2, MATE1 i MATE2-K (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Eliminacija

U kliničkom ispitivanju faze 1 u kojem je ispitivan Lumeblue u dozi od 200 mg kumulativno izlučivanje nepromijenjenog metiltioninijeva klorida 60 sati nakon doze iznosilo je otprilike 39 ± 16 % primijenjene doze. Utvrđeno je da srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($T_{1/2}$) iznosi otprilike 15 sati.

Posebne populacije

U kliničkim ispitivanjima analize podskupina na temelju dobi i spola nisu ukazale ni na kakve razlike u pogledu sigurnosti i djelotvornosti. Podaci o primjeni u bolesnika u dobi ≥ 75 godina su ograničeni.

Starije osobe

Lumeblue ispitan je u ispitanika koji su bili podvrgnuti probirnoj ili nadzornoj kolonoskopiji, srednje vrijednosti dobi od 58,4 godina (raspon od 21 do 80 godina), i 250 ispitanika u dobi od najmanje 65 godina tako da je populacija ispitanika bila reprezentativna za predviđenu kliničku populaciju, no postoje ograničeni podaci o primjeni u bolesnika u dobi ≥ 75 godina. Općenito je sigurnosni profil ovog lijeka bio otprilike sličan neovisno o dobi. Stoga se ne predlažu upozorenja ni prilagodbe doze s obzirom na dob.

Oštećenje funkcije bubrega

Retrospektivna analiza skupa sigurnosnih podataka kojom su identificirani ispitanici s određenim stupnjem oštećenja funkcije bubrega pokazala je da su incidencija i obrazac pojave štetnih događaja nastalih tijekom liječenja u ispitanika koji su primali Lumeblue bili dosljedni s bazom objedinjenih sigurnosnih podataka i stoga nisu potrebni upozorenja ni prilagodbe doze za blago oštećenje funkcije bubrega. Ne postoje podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se lijek treba upotrebljavati s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Retrospektivna analiza skupa sigurnosnih podataka kojom su identificirani ispitanici s određenim stupnjem oštećenja funkcije jetre pokazala je da su incidencija i obrazac pojave štetnih događaja nastalih tijekom liječenja u ispitanika koji su primali Lumeblue bili dosljedni s bazom objedinjenih sigurnosnih podataka i stoga nisu potrebni upozorenja ni prilagodbe doze za blago do umjereno oštećenje funkcije jetre. Ne postoje podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza lijeka Lumeblue utvrđena razina pri kojoj nisu uočeni štetni učinci (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) iznosila je 600 mg/četiri dana. Stoga, u nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljene izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Genotoksičnost

Metiltioninijev klorid pokazao se mutagenim u ispitivanjima mutacije gena na bakterijama i mišjim stanicama limfoma, ali ne i u *in vivo* ispitivanju mikronukleusa u miševa kada se primjenjivao intravenski pri 62 mg/kg.

Kancerogeni potencijal

Postoje određeni dokazi kancerogene aktivnosti metiltioninijeva klorida u mužjaka miševa i štakora, nepouzdati dokazi kancerogene aktivnosti u ženki miševa te ne postoje dokazi kancerogene aktivnosti u ženki štakora.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama metiltioninijev klorid imao je štetne razvojne učinke na štakore i zečeve kada se primjenjivao peroralno tijekom organogeneze. Kao mjera opreza, primjena metiltioninijeva klorida tijekom trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Studije na koje se upućuje u literaturi pokazuju da izloženost metiltioninijevu kloridu dovodi do smanjenja pokretljivosti sperme *in vitro* i teratogenih učinaka na razvoj embrija i fetusa u štakora i zečeva. Međutim, nisu postojali dosljedni učinci primjene metiltioninijeva klorida na reproduktivni sustav mužjaka i ženki štakora nakon 3 mjeseca liječenja peroralnim putem.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Stearatna kiselina 50 (E570)
Sojin lecitin (E322)
Mikrokristalična celuloza (E460)
Hipromeloza 2208 (E464)
Manitol (E421)
Talk (E553b)
Bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
Magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete

Metakrilatna kiselina / metilmetakrilat kopolimer 1:1
Metakrilatna kiselina / metilmetakrilat kopolimer 1:2
Talk (E553b)
Titanijev dioksid (E171)
Trietilcitrat (E1505)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Poliamidni/aluminijski/polivinilkloridni (PVC) blister s aluminijskom folijom.
Pakiranja sadrže 8 tableta s produljenim oslobađanjem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1470/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. kolovoza 2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20045, Lainate
Milano
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Lumeblue 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
metiltioninijev klorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 25 mg metiltioninijeva klorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete s produljenim oslobađanjem
8 tableta s produljenim oslobađanjem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.
Progutajte cijele tablete. Nemojte drobiti ni žvakati tablete.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1470/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Lumeblue

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Lumeblue 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem
metiltioninijev klorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Cosmo Technologies Ltd

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lumeblue 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem metiltioninijev klorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lumeblue i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lumeblue
3. Kako uzimati Lumeblue
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lumeblue
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lumeblue i za što se koristi

Lumeblue sadrži metiltioninijev klorid (poznat i kao metilensko modriilo). Ovaj lijek je plavo bojilo.

Ovaj lijek upotrebljava se u odraslih osoba za privremeno bojenje debelog crijeva prije kolonoskopije, postupka u kojem se fleksibilan instrument uvodi u rektum da bi se pregledala unutrašnjost debelog crijeva. Bojenje omogućava liječniku da jasnije vidi stijenku crijeva i poboljšava otkrivanje abnormalnih promjena.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lumeblue

Nemojte uzimati Lumeblue

- ako ste alergični na **metiltioninijev klorid, kikiriki ili soju** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako Vam je rečeno da imate **manjak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)**;
- ako ste **trudni** ili mislite da biste **moгли biti trudni** ili ako **dojite** jer bi Vaš liječnik mogao odlučiti da Vam ne treba ovaj lijek prije postupka.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:

- Ako uzimate određeni antidepresiv ili lijek za liječenje psihičke bolesti. To uključuje sljedeće:
 - antidepresive u obliku selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) kao što su fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralini, citalopram, escitalopram i zimeldin;
 - bupropion, venlafaksin, mirtazapin, klomipramin, buspiron;
 - lijekove klasificirane kao inhibitori monoaminoooksidaze (često se koriste za liječenje depresije).

Davanje injekcije (u venu) metiltioninijeva klorida bolesnicima koji su uzimali te lijekove u nekim je slučajevima dovelo do komplikacije opasne po život poznate kao serotoniniski sindrom. Nije poznato može li se serotoniniski sindrom pojaviti kada se metiltioninijev klorid

daje u obliku tablete. Vaš liječnik odlučit će što učiniti ako uzimate antidepresiv ili neki drugi lijek za liječenje psihičke bolesti.

Djeca i adolescenti

Lumeblue ne smije se davati djeci i adolescentima u dobi manjoj od 18 godina jer nije poznato je li primjena lijeka u toj dobnoj skupini sigurna i učinkovita.

Drugi lijekovi i Lumeblue

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako se drugi lijekovi i Lumeblue uzimaju zajedno, to može utjecati na njihovo djelovanje ili razgradnju i uklanjanje iz organizma.

Osim antidepresiva i drugih lijekova za liječenje psihičkih bolesti spomenutih u dijelu „Upozorenja i mjere opreza”, recite svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek ako također uzimate ili ste nedavno uzeli:

- lijekove za liječenje nepravilnih otkucaja srca kao što su amiodaron, digoksin i kinidin
- varfarin, za sprječavanje stvaranja ugrušaka u krvi
- lijekove za liječenje raka kao što su alektinib, everolimus, lapatinib, nilotinib i topotekan
- lijekove za sprječavanje odbacivanja presađenih organa kao što su ciklosporin, sirolimus i takrolimus
- lijekove za liječenje infekcije HIV-om kao što su ritonavir i sakvinavir
- lijekove za liječenje migrene kao što su dihidroergotamin i ergotamin
- lijekove za liječenje tjeskobe ili nesanice kao što je diazepam
- sedative kao što su midazolam i propofol
- antihistaminske lijekove za liječenje alergija kao što su difenhidramin ili prometazin
- probenecid za liječenje gihta
- fenitoin za liječenje epilepsije
- pimoziid za liječenje psihoze ili shizofrenije
- lijekove za liječenje jake boli kao što su alfentanil, fentanil i petidin (poznat i kao meperidin)
- cimetidin za liječenje čira na želucu i refluksa kiseline
- metformin za liječenje dijabetesa tipa 2
- aciklovir za liječenje infekcija virusom herpes simpleks (npr. herpes, genitalne bradavice) i infekcija virusom varicela-zoster (npr. vodene kozice, herpes zoster).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, nemojte uzimati Lumeblue jer nije poznato može li ovaj lijek naštetiti Vašem nerođenom djetetu.

Ako dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Vaš liječnik može odlučiti da ne trebate uzimati ovaj lijek ako Vam je potrebna kolonoskopija dok dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će uzimanje lijeka Lumeblue utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Međutim, ako doživite ikakve nuspojave koje bi mogle narušiti Vašu sposobnost sigurnog upravljanja vozilima ili strojevima, kao što su migrena, omaglica ili smetnje vida, nemojte upravljati vozilima ni strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Lumeblue sadrži sojin lecitin

Ako ste alergični na **kikiriki** ili **soju**, nemojte uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Lumeblue

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ovaj lijek dostupan je u obliku tableta. One se moraju progutati cijele jer imaju posebnu ovojnicu kojom se osigurava njihov prolazak kroz želudac i razgradnja tek u crijevima gdje otpuštaju metiltioninijev klorid koji boji debelo crijevo u plavu boju. Ne smijete ih drobiti ni žvakati.

Dobit ćete pakiranje koje sadrži 8 tableta (ukupno 200 mg metiltioninijeva klorida). Sve tablete morate uzeti tijekom perioda od 2 sata, večer prije kolonoskopije. Liječnik će Vam objasniti kako biste trebali uzeti tablete, koje se obično uzimaju zajedno sa sredstvom za čišćenje crijeva (lijekom koji se koristi za pražnjenje sadržaja debelog crijeva).

Uzmite tablete prema uputama liječnika.

Uobičajene su upute sljedeće:

1. Nakon što popijete najmanje 1 litru sredstva za čišćenje crijeva (ili vode), uzmite prvu dozu od 3 tablete.
2. Pričekajte 1 sat pa uzmite drugu dozu od 3 tablete.
3. Pričekajte još jedan sat pa uzmite posljednju dozu od 2 tablete.

Ako uzmete više lijeka Lumeblue nego što ste trebali

Kutija sadrži jednu potpunu dozu lijeka Lumeblue. Zato ne možete uzeti više lijeka Lumeblue nego što ste trebali. No kad biste uzeli više tableta nego što ste trebali, mogli biste imati neku od nuspojava navedenih u dijelu 4. Ako mislite da ste uzeli više ovog lijeka nego što ste trebali, što prije se obratite liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma, odmah to recite liječniku:

- mučnina, povraćanje ili bol u želucu
- neuobičajeno brzi otkucaji srca ili bol u prsnoj koži
- stezanje u prsnoj koži ili otežano disanje (npr. nedostatak zraka)
- smetenost, omaglica ili glavobolja
- znojenje, nevoljno drhtanje, osjećaj slabosti, veće bljedilo kože od uobičajenog ili obojenje kože u plavu boju
- povećanje količine methemoglobina (neuobičajenog oblika hemoglobina u krvi)
- visoki krvni tlak.

Ako ste zaboravili uzeti jednu ili više doza lijeka Lumeblue

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete. Uzmite sljedeću dozu tableta u skladu s rasporedom za čišćenje crijeva koji Vam je dao liječnik. Može biti korisno da postavite alarm koji će Vas podsjetiti kada da uzmete lijek.

Ako prestanete uzimati Lumeblue

Prije kolonoskopije recite liječniku da niste uzeli sve tablete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave su uobičajene, no recite liječniku ili medicinskoj sestri ako ste zabrinuti zbog bilo koje nuspojave koju doživite:

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- Promjena boje urina
- Promjena boje stolice

- Omaglica
- Promjena osjeta okusa
- Osjećaj trnaca i bockanja
- Bol ili nelagoda u šakama ili stopalima
- Obojenje kože u plavu boju
- Znojenje

Česte nuspojave (mogu se pojaviti najviše u 1 na 10 osoba)

- Mučnina
- Povraćanje
- Bol u želucu ili prsnom košu
- Glavobolja
- Tjeskoba

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti najviše u 1 na 100 osoba)

- Simptomi nalik prehladi, uključujući začepljen nos ili curenje nosa
- Migrena
- Niski krvni tlak
- Kašalj
- Povraćanje krvi
- Promjena boje kože nalik modricama
- Noćno znojenje
- Svrbež kože
- Osip
- Paučinaste vene
- Bol u leđima ili sa strane tijela
- Neuobičajeno velike količine urina, bol pri mokrenju ili otežano mokrenje
- Opća bol
- Zimica
- Znakovi serotoninskog sindroma, kao što su grčevi u mišićima, nespretnost, nevoljno drhtanje, smetenost ili druge mentalne promjene
- Znakovi anafilaktičke reakcije, kao što su osip koji svrbi, oticanje grla ili jezika i nedostatak zraka

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lumeblue

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili postoje znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lumeblue sadrži

Djelatna tvar je metiltioninijev klorid. Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 25 mg metiltioninijeva klorida.

- Drugi sastojci su:

- * Jezgra tablete: stearatna kiselina 50 (E570), sojin lecitin (E322) – vidjeti dio 2. pod „Lumeblue sadrži sojin lecitin”, mikrokristalična celuloza (E460), hipromeloza 2208 (E464), manitol (E421), talk (E553b), bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b)
- * Ovojnica u obliku filma: metakrilatna kiselina / metilmetakrilat kopolimer, talk (E553b), titanijev dioksid (E171), trietilcitrat (E1505)

Kako Lumeblue izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete s produljenim oslobađanjem Lumeblue su prljavo bijele do svijetlo plave, okrugle, bikonveksne, enterički obložene tablete. Tablete s produljenim oslobađanjem dostupne su u blister pakiranjima koja sadrže 8 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20045, Lainate
Milano
Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>