

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lumeblue 25 mg compresse a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa a rilascio prolungato contiene 25 mg di metiltioninio cloruro.

### Eccipiente con effetti noti

Ciascuna compressa a rilascio prolungato contiene 3 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compresse da bianco sporco ad azzurro, rotonde, biconvesse, con rivestimento enterico, di dimensioni pari a circa 9,5 mm x 5,3 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Lumeblue è indicato come agente diagnostico che migliora la visualizzazione di lesioni del colon-retto nei pazienti adulti sottoposti a colonoscopia di screening o di sorveglianza (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Adulti compresi gli anziani (di età pari o superiore a 65 anni)*

La dose totale raccomandata è di 200 mg di metiltioninio cloruro, corrispondente a otto compresse da 25 mg.

La dose totale del medicinale deve essere assunta per via orale durante o dopo la somministrazione del preparato per la pulizia intestinale a base di polietilenglicole (PEG) a basso volume (per esempio, 2 litri) o ad alto volume (per esempio, 4 litri), e deve essere completata la sera prima della colonoscopia per garantire che vi sia il tempo sufficiente affinché le compresse raggiungano il colon e rilascino il metiltioninio cloruro nella zona interessata prima della colonoscopia.

#### *Popolazioni speciali*

##### Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (di età pari o superiore a 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve. Il medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa

poiché non vi sono dati in questo gruppo di pazienti e il metiltioninio cloruro viene eliminato prevalentemente per via renale (vedere paragrafo 5.2).

#### Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Non vi è alcuna esperienza nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del medicinale nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere senza essere sbriciolate, rotte o masticate. Le compresse sono rivestite con una pellicola gastroresistente che agevola il rilascio del colorante nel colon. La rottura della pellicola gastroresistente tramite sbriciolamento o masticazione delle compresse può causare il rilascio precoce del colorante nella parte superiore del tratto gastrointestinale, con una possibile perdita dell'efficacia del trattamento.

Il paziente deve assumere il medicinale con il regime di pulizia intestinale a base di PEG a basso volume (per esempio, 2 litri) o ad alto volume (per esempio, 4 litri) scelto dall'operatore sanitario secondo la posologia seguente:

- la prima dose di 3 compresse deve essere assunta dopo aver bevuto almeno 1 litro del preparato per la pulizia intestinale;
- la seconda dose di 3 compresse deve essere assunta 1 ora dopo la prima dose;
- l'ultima dose di 2 compresse deve essere assunta 1 ora dopo la seconda dose.

Le compresse devono essere assunte per via orale con il preparato per la pulizia intestinale scelto dall'operatore sanitario o con volumi d'acqua equivalenti e la posologia proposta è compatibile sia con i preparati per l'intestino a dose completa sia con quelli a dose frazionata.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, all'arachide o alla soia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con noto deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Sindrome da serotonina

È stata segnalata la sindrome da serotonina con l'uso di metiltioninio cloruro quando somministrato per via endovenosa in associazione a medicinali serotoninergici. Non è noto se vi sia un rischio di sindrome da serotonina quando metiltioninio cloruro viene somministrato per via orale in preparazione alla colonscopia. I pazienti trattati con metiltioninio cloruro in associazione a medicinali serotoninergici devono essere monitorati per verificare l'eventuale comparsa di sindrome da serotonina. Se si manifestano sintomi della sindrome da serotonina, si deve interrompere l'uso del medicinale e iniziare un trattamento di supporto (vedere paragrafo 4.5).

##### Fotosensibilità

Metiltioninio cloruro può provocare una reazione di fotosensibilità cutanea in seguito ad esposizione a forti fonti luminose, come fototerapia, luce delle sale operatorie o localmente a dispositivi illuminanti come i pulsossimetri.

Si deve consigliare ai pazienti di prendere misure protettive contro l'esposizione alla luce poiché può verificarsi fotosensibilità dopo la somministrazione di metiltioninio cloruro.

#### Colorazione generale

Metiltioninio cloruro conferisce un colore blu-verde alle urine, alle feci e un colore blu alla cute che può ostacolare una diagnosi di cianosi.

#### Interferenze con dispositivi di monitoraggio *in vivo*

##### *Letture imprecise del pulsossimetro*

La presenza di metiltioninio cloruro nel sangue può comportare una sottostima della lettura della saturazione dell'ossigeno mediante pulsossimetria. Se è necessario misurare la saturazione dell'ossigeno dopo la somministrazione del medicinale, è consigliabile controllare la saturazione dell'ossigeno mediante CO-ossimetria, qualora disponibile.

##### *Monitoraggio dell'indice bispettrale*

È stato segnalato un abbassamento dell'indice bispettrale (BIS) a seguito della somministrazione di prodotti della classe del metiltioninio cloruro. Se Lumeblue viene somministrato durante un intervento chirurgico, devono essere utilizzati metodi alternativi per valutare la profondità dell'anestesia.

#### Avvertenze sugli eccipienti

Questo medicinale contiene lecitina di soia. Se un paziente è allergico all'arachide o alla soia, questo medicinale non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Per i medicinali contenenti metiltioninio cloruro sono state segnalate le seguenti interazioni tra medicinali.

#### Medicinali serotoninergici

Sono state registrate gravi reazioni del sistema nervoso centrale (SNC) quando metiltioninio cloruro è stato somministrato per uso endovenoso a pazienti che assumevano alcuni medicinali psichiatrici (vedere paragrafo 4.4). I casi segnalati si sono manifestati in pazienti che assumevano specifici medicinali psichiatrici serotoninergici, ossia un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), inibitori della monoaminossidasi o clomipramina. Non è noto se vi sia un rischio di sindrome da serotonina quando metiltioninio cloruro viene somministrato per via orale in preparazione alla colonscopia.

Negli studi clinici la massima esposizione sistemica a metiltioninio cloruro (concentrazione plasmatica massima [ $C_{max}$ ]) è stata inferiore per metiltioninio cloruro somministrato per via orale rispetto a metiltioninio cloruro somministrato per via endovenosa, indicando un rischio più basso di effetti sistemici quali la sindrome da serotonina che si manifesta con metiltioninio cloruro somministrato per via orale rispetto a metiltioninio cloruro somministrato per via endovenosa.

#### Agenti metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450

Esistono informazioni cliniche limitate riguardanti l'uso concomitante di metiltioninio cloruro con i medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del CYP. Gli studi *in vitro* hanno indicato che metiltioninio

cloruro inibisce una serie di isoenzimi del CYP *in vitro*, tra cui 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5. Tali interazioni potrebbero avere una rilevanza clinica con i medicinali a ristretto indice terapeutico che vengono metabolizzati da uno di questi enzimi (per esempio, warfarin, fenitoina, alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus).

Questo medicinale può essere co-somministrato con medicinali anestetici/analgesici e/o sedativi/ansiolitici, spesso utilizzati durante la colonoscopia, che vengono eliminati attraverso reazioni del CYP epatico, quali: midazolam, propofol, diazepam, difenidramina, prometazina, meperidina e fentanil. Le conseguenze cliniche delle variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono substrati di tali enzimi e trasportatori metabolici non sono note ma non possono essere escluse.

Metiltioninio cloruro induce gli isoenzimi 1A2 e 2B6 del CYP nella coltura di epatociti umani, mentre non induce 3A4 a concentrazioni nominali fino a 40 µM. Tuttavia, si ritiene che tali interazioni non abbiano alcuna rilevanza clinica per l'utilizzo monodose del medicinale.

#### Interazioni con i trasportatori

Esistono informazioni cliniche limitate riguardanti l'uso concomitante di metiltioninio cloruro con i medicinali che sono inibitori di P-gp e OAT3. Sulla base di studi *in vitro*, è stato dimostrato che metiltioninio cloruro è un possibile substrato delle proteine di trasporto di membrana P-gp, OCT2, MATE1 e MATE2-K e OAT3 e i medicinali che sono inibitori di tali trasportatori hanno il potenziale di diminuire l'efficienza di escrezione di metiltioninio cloruro. Metiltioninio cloruro è noto per essere un potente inibitore dei trasportatori OCT2, MATE1 e MATE2-K. Le conseguenze cliniche dell'inibizione non sono note. La somministrazione di metiltioninio cloruro ha il potenziale di aumentare transitoriamente l'esposizione dei medicinali eliminati principalmente dal trasporto renale che coinvolge il percorso OCT2/MATE, tra cui cimetidina, metformina e aciclovir. Tuttavia, si prevede che l'impatto clinico di tali interazioni *in vitro* sia minimo a causa del breve periodo di somministrazione del medicinale (circa 3 ore).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di metiltioninio cloruro in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa della potenziale tossicità riproduttiva, delle prove che metiltioninio cloruro possa attraversare la placenta e della possibilità di effettuare una colonoscopia senza usare il supporto di un agente di visualizzazione, Lumeblue è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci.

### Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di metiltioninio cloruro/metaboliti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che vi è un potenziale di escrezione di metiltioninio cloruro/metaboliti durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto prima e dopo il trattamento con Lumeblue (vedere paragrafo 4.3).

Prima di somministrare il medicinale a una donna che sta allattando, si dovrebbe considerare se l'indagine possa essere ragionevolmente ritardata fino a quando la donna non abbia cessato l'allattamento o se sia necessario somministrare metiltioninio cloruro come agente di visualizzazione per la colonoscopia, tenendo presente la teorica escrezione del principio attivo e/o del metabolita nel latte materno. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte prodotto deve essere eliminato. In genere si consiglia di riprendere l'allattamento 8 giorni dopo la somministrazione di metiltioninio cloruro, in base all'emivita di metiltioninio cloruro di  $15 \pm 5$  ore.

## Fertilità

Non esistono informazioni sull'impiego di metiltioninio cloruro sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali e *in vitro* con metiltioninio cloruro hanno dimostrato una tossicità riproduttiva. *In vitro*, metiltioninio cloruro ha dimostrato la riduzione della motilità dello sperma umano in modo dipendente dalla dose. Ha dimostrato anche l'inibizione della crescita di embrioni di topo a due cellule in coltura (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Lumeblue altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

È stato dimostrato che i medicinali della classe del metiltioninio causano sintomi come emicrania, capogiro, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, confusione e alterazioni della vista. I pazienti che manifestano effetti indesiderati con un potenziale impatto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari in sicurezza, devono astenersi da tali attività finché gli effetti indesiderati persistono.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Lumeblue causa comunemente la cromaturia (32,4%) e l'alterazione del colore delle feci (13,4%), che diminuiscono gradualmente nei giorni successivi. È associato a nausea e vomito transitori.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate secondo la convenzione seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), molto raro ( $< 1/10\,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

I dati presentati di seguito si basano su studi clinici condotti con Lumeblue. Sono segnalate tutte le reazioni avverse registrate con una frequenza maggiore del placebo. Inoltre, nella tabella seguente sono incluse le reazioni avverse al farmaco con frequenza nota, segnalate con metiltioninio cloruro somministrato per via endovenosa nel trattamento della metaemoglobinemia.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica <sup>a</sup>	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Capogiro <sup>b</sup> Disgeusia <sup>b</sup> Parestesia <sup>b</sup> Ansia <sup>b</sup> Cefalea <sup>b</sup> Emicrania Sindrome da serotonina (con uso concomitante di medicinali serotoninerigici, vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Molto comune Molto comune Molto comune Comune Comune Non comune Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune
	Congestione nasale	Non comune
	Rinorrea	Non comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie gastrointestinali	Alterazione del colore delle feci	Molto comune
	Dolore addominale	Comune
	Vomito <sup>c</sup>	Comune
	Nausea <sup>c</sup>	Comune
	Ematemesi	Non comune
	Diarrea	Non comune
	Fastidio addominale	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alterazione del colore della pelle (blu) <sup>b,c</sup>	Molto comune
	Sudorazione <sup>b</sup>	Molto comune
	Ecchimosi	Non comune
	Sudorazioni notturne	Non comune
	Prurito	Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune
	Telangiectasia	Non comune
	Fotosensibilità	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore a un arto <sup>b</sup>	Molto comune
	Dolore al fianco	Non comune
Patologie renali e urinarie	Cromaturia	Molto comune
	Poliuria	Non comune
	Disuria	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico <sup>b</sup>	Comune
	Dolore	Non comune
	Brividi	Non comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Nausea procedurale	Non comune

<sup>a</sup> L'inclusione delle reazioni anafilattiche riportate nella tabella riflette la segnalazione sporadica e spontanea in letteratura. Non è stato identificato alcun evento di reazione anafilattica durante gli studi clinici di Lumeblue.

<sup>b</sup> Questi termini sono inclusi in quanto segnalati come molto comuni o comuni negli studi clinici con somministrazione di metiltioninio cloruro per via endovenosa.

<sup>c</sup> Per maggiori dettagli, vedere il paragrafo seguente: Descrizione di specifiche reazioni avverse.

### Descrizione di specifiche reazioni avverse

#### *Reazioni avverse frequenti*

Nei dati di sicurezza raccolti dal programma clinico, gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) più comuni correlati sono stati la cromaturia e l'alterazione del colore delle feci, come descritto sopra. Inoltre, negli studi clinici è stata segnalata un'alterazione del colore della pelle con metiltioninio cloruro somministrato per uso endovenoso, e ciò può interferire con i dispositivi di monitoraggio *in vivo* (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sindrome da serotonina*

La sindrome da serotonina è stata segnalata con l'uso di metiltioninio cloruro quando somministrato per uso endovenoso in associazione a medicinali serotoninergici. I pazienti trattati con metiltioninio cloruro in associazione a medicinali serotoninergici devono essere monitorati per verificare l'eventuale comparsa della sindrome da serotonina. Se si manifestano sintomi della sindrome da serotonina, interrompere il trattamento e iniziare un trattamento di supporto (vedere paragrafo 4.5).

#### *Nausea e vomito*

Nausea e vomito sono reazioni avverse ben riconosciute associate all'uso di preparati per la pulizia intestinale a base di PEG; tuttavia, negli studi clinici, i pazienti hanno avuto più probabilità di manifestare nausea e vomito quando hanno assunto Lumeblue in associazione a un agente per la preparazione intestinale, rispetto all'assunzione del solo agente per la preparazione intestinale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Le informazioni disponibili da altri medicinali della classe del metiltioninio cloruro somministrati per uso endovenoso, o altri usi non orali in altre indicazioni, mostrano che un sovradosaggio può comportare un'esacerbazione delle reazioni avverse. La somministrazione di dosi elevate per via endovenosa (dose cumulativa  $\geq 7$  mg/kg) di metiltioninio cloruro ha causato nausea, vomito, senso di costrizione toracica, dolore toracico, dispnea, tachipnea, tachicardia, apprensione, sudorazione, tremore, midriasi, colorazione verde-blu delle urine, colorazione blu della cute e delle mucose, dolore addominale, capogiro, parestesia, cefalea, confusione, ipertensione, lieve metaemoglobinemia (fino al 7%) e alterazioni dell'elettrocardiogramma (appiattimento o inversione delle onde T). Questi effetti sono durati da 2 a 12 ore dopo la somministrazione.

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere posto sotto osservazione fino a quando i segni e i sintomi non si sono risolti, compreso il monitoraggio di eventuali tossicità cardiopolmonari, ematologiche e neurologiche, e l'introduzione di misure di supporto, se necessario.

#### Popolazione pediatrica

È stata osservata iperbilirubinemia nei lattanti dopo la somministrazione di 20 mg/kg di metiltioninio cloruro. È avvenuto il decesso di 2 lattanti dopo la somministrazione di 20 mg/kg di metiltioninio cloruro. Entrambi i lattanti si trovavano in circostanze mediche complesse e metiltioninio cloruro è stato solo parzialmente responsabile.

Il paziente pediatrico deve essere tenuto sotto osservazione, il livello di metaemoglobina deve essere monitorato e, se necessario, devono essere adottate misure di supporto adeguate.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti diagnostici, altri agenti diagnostici, codice ATC: V04CX

#### Meccanismo d'azione

Lumeblue è una formulazione multimatrice (MMX) a rilascio prolungato e ritardato sotto forma di compresse, ciascuna contenente 25 mg di metiltioninio cloruro come sostanza secca. Le compresse sono rivestite con un rivestimento enterico che è stabile a pH acido (nello stomaco) ma si disintegra a pH 7 o superiore, normalmente raggiunto nell'ileo terminale. Dal momento in cui la pellicola di rivestimento si scioglie, la formulazione MMX a rilascio prolungato provvede a un lento rilascio del colorante del metiltioninio cloruro, con conseguente dispersione omogenea e prolungata sulla superficie della mucosa del colon.

Metiltioninio cloruro è noto per essere un "colorante vitale", cioè "un colorante o agente colorante in grado di penetrare nelle cellule o nei tessuti vivi e di non indurre alterazioni degenerative evidenti e immediate".

Metiltioninio cloruro viene assorbito attraverso la membrana cellulare nel citoplasma delle cellule assorbenti attivamente, come quelle che si trovano nell'intestino tenue e nel colon, colorando in questo modo l'epitelio di tali organi. I coloranti vitali e assorbenti come metiltioninio cloruro intensificano la struttura superficiale delle lesioni sfruttando i diversi gradi di assorbimento attivo del colore da parte della mucosa, evidenziando il contrasto e quindi le differenze tra i tipi di cellule.

### Efficacia e sicurezza clinica

In totale sono stati condotti sette studi clinici. L'efficacia di questo medicinale è stata esaminata in uno studio pivotal di Fase 3 (CB-17-01/06).

Lo studio CB-17-01/06 è stato uno studio di Fase 3, multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli per esaminare il tasso di rilevamento dell'adenoma o del carcinoma in pazienti sottoposti a colonscopia di sicurezza o di sorveglianza a luce bianca ad alta definizione (HDWL), dopo la colorazione delle mucose del colon e l'intensificazione del contrasto con le compresse di metiltioninio cloruro (rispetto alle compresse placebo e alla sola colonscopia HDWL gold standard). Tutti i soggetti hanno ricevuto 4 litri di preparato per la pulizia intestinale a base di PEG a partire dal tardo pomeriggio del giorno precedente la colonscopia. Ai soggetti sono state prescritte 3, 3 e 2 compresse da 25 mg rispettivamente dopo il secondo, terzo e quarto litro di agente per la preparazione intestinale. I soggetti hanno bevuto almeno 250 mL di preparato ogni 15 minuti, cosicché la somministrazione del medicinale di studio e del preparato per la pulizia intestinale è stata completata 4 ore dopo l'assunzione del preparato per la pulizia intestinale. Lo studio comprendeva sia un braccio a dose completa (200 mg) sia un braccio a dose ridotta (100 mg), il quale è stato incluso per aiutare la randomizzazione del braccio attivo a dose completa.

#### *Endpoint primario: tasso di rilevazione dell'adenoma (ADR)*

L'endpoint primario dello Studio CB-17-01/06 è stato l'ADR, definito come la proporzione di soggetti con almeno un adenoma o un carcinoma istologicamente provato. L'adenoma istologicamente provato è stato definito come classificazione di Vienna da 3 a 4.2, o adenoma dentellato tradizionale (TSA) o adenoma dentellato sessile (SSA). Il carcinoma istologicamente provato è stato definito come classificazione di Vienna da 4.3 a 5.b. La popolazione di analisi primaria è stata definita come tutti i soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in studio e sono stati sottoposti a colonscopia, indipendentemente dallo stato di completamento. L'endpoint primario è stato analizzato attraverso una regressione logistica con trattamento, centro, età, sesso, motivo della colonscopia e numero di escissioni incluse nel modello di regressione come effetti fissi.

I risultati dell'endpoint primario sono riportati nella tabella 1 di seguito.

**Tabella 1. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint primario: ADR**

<b>Tasso di rilevazione dell'adenoma (ADR)</b>	<b>Compresse di metiltioninio cloruro contro placebo</b>		
Valore assoluto	56,29% contro 47,81%		
Entità dell'effetto	8,48%		
<i>Odds ratio (OR) aggiustato</i>	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
OR senza regressione logistica	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR con regressione logistica	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR con regressione logistica escluse le escissioni come covariata di regressione	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

*Endpoint secondario: tasso di falsi positivi (FPR)*

L'FPR è stato introdotto per verificare la possibilità di risultati falsi positivi dello studio, in quanto un FPR elevato indicherebbe un tasso di campionamento più elevato nel gruppo trattato con compresse di metiltioninio cloruro senza un aumento concomitante del "tasso di completezza" per l'individuazione di pazienti con lesioni positive (adenomi o carcinomi). In questo caso, è stata ipotizzata una differenza positiva tra le compresse di metiltioninio cloruro e il placebo (ossia un aumento dell'FPR) ed è stata fissata una soglia massima (margini di non-inferiorità) del 15%.

La tabella 2 e la tabella 3, di seguito, presentano l'FPR sia a livello di soggetto sia di escissione. Le compresse di metiltioninio cloruro sono risultate non statisticamente inferiori al placebo nell'FPR sia a livello di soggetto sia di escissione. L'FPR a livello di soggetto era numericamente inferiore (-6,44%) nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo placebo. A livello di escissione, l'FPR delle compresse di metiltioninio cloruro era leggermente maggiore in termini numerici (+2,63%) rispetto al placebo, tuttavia questo non è stato considerato clinicamente significativo. Questi dati dimostrano l'efficacia delle compresse di metiltioninio cloruro nella visualizzazione delle lesioni che sono state successivamente determinate come adenoma e carcinoma.

**Tabella 2. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint secondario: FPR (a livello di soggetto)**

<b>Tasso di falsi positivi (FPR) (a livello di soggetto)</b>		<b>Compresse di metiltioninio cloruro/placebo</b>		
Valore assoluto		23,31% contro 29,75%		
<i>Odds ratio (OR) aggiustato</i>		Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza nell'FPR (soglia maggiore o uguale al 15% per il rifiuto dell'ipotesi nulla)		-6,44	[-13,07, 0,19]	< 0,0001

**Tabella 3. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint secondario: FPR (a livello di escissione)**

<b>Tasso di falsi positivi (FPR) (a livello di escissione)</b>		<b>Compresse di metiltioninio cloruro/placebo</b>		
Valore assoluto		49,79% contro 47,16%		
<i>Odds ratio (OR) aggiustato</i>		Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza nell'FPR (soglia maggiore o uguale al 15% per il rifiuto dell'ipotesi nulla)		2,63	[-1,55, 6,81]	< 0,0001

Le tabelle di seguito presentano ulteriori endpoint clinicamente significativi prespecificati e post hoc dallo studio pivotal di Fase III (CB17-01/06).

**Tabella 4. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint secondario: proporzione di soggetti con almeno un adenoma**

Proporzione di soggetti con almeno un adenoma	Compresse di metiltioninio cloruro/placebo		
Valore assoluto	55,88% contro 47,18%		
<i>Odds ratio (OR) aggiustato</i>	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza di proporzione	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR senza regressione logistica	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

**Tabella 5. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint esplorativo: proporzione di soggetti con almeno una lesione non polipoide**

Proporzione di soggetti con almeno una lesione non polipoide	Compresse di metiltioninio cloruro/placebo		
Valore assoluto	43,92% contro 35,07%		
<i>Odds ratio (OR) aggiustato</i>	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza di proporzione	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR senza regressione logistica	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR con regressione logistica	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

**Tabella 6. Analisi post hoc: proporzione di soggetti con almeno un adenoma o carcinoma non polipoide**

Proporzione di soggetti con almeno un adenoma o carcinoma non polipoide	Compresse di metiltioninio cloruro/placebo		
Valore assoluto	25,77% contro 19,21%		
<i>Odds ratio (OR) aggiustato</i>	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza di proporzione	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR senza regressione logistica	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi clinici mostrano che metiltioninio cloruro viene ben assimilato per uso orale e assorbito rapidamente dai tessuti. La maggior parte della dose viene escreta nelle urine, di solito sotto forma di leucometiltioninio cloruro.

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale delle compresse di metiltioninio cloruro nella dose complessiva di 200 mg (8 compresse a rilascio prolungato, 25 mg ciascuna) in soggetti sani, il picco di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) era di  $1,15 \pm 0,26$  mcg/mL, con un tempo mediano alla concentrazione massima ( $T_{max}$ ) di 16 ore (10 - 24 ore). La biodisponibilità assoluta è stata calcolata come pari a circa il 100%.

### Biotrasformazione

Metiltioninio cloruro inibisce una serie di isoenzimi del CYP *in vitro*, tra cui 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5, e induce gli isoenzimi del CYP 1A2 e 2B6, ma non 3A4, nella coltura di epatociti umani. *In vitro*, metiltioninio cloruro agisce come substrato e inibitore debole di P-gp, e come substrato di OAT-3, OCT2, MATE1 e MATE2-K (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Eliminazione

In uno studio clinico di Fase 1 con 200 mg di metiltioninio cloruro, l'escrezione cumulativa di metiltioninio cloruro invariato a 60 ore dopo la somministrazione della dose è stata di circa  $39 \pm 16\%$  della dose somministrata. L'emivita media terminale ( $T_{1/2}$ ) è risultata essere di circa 15 ore.

#### Popolazioni speciali

Negli studi clinici, le analisi dei sottogruppi basate sull'età e sul sesso non hanno indicato alcuna differenza in termini di sicurezza ed efficacia. Vi sono dati limitati nei pazienti di età maggiore o uguale a 75 anni.

#### *Anziani*

Le compresse di metiltioninio cloruro sono state studiate in soggetti sottoposti a colonoscopia di screening o di sorveglianza, con un'età media di 58,4 anni (fascia da 21 a 80 anni) e 250 soggetti di almeno 65 anni di età, pertanto la popolazione dei soggetti era rappresentativa della popolazione clinica prefissata. Tuttavia vi sono dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Nel complesso, il profilo di sicurezza di questo medicinale è risultato ampiamente simile a prescindere dall'età. Pertanto, si indica che non sono necessari avvertenze né aggiustamenti della dose in relazione all'età.

#### *Compromissione renale*

L'analisi retrospettiva dell'insieme di dati di sicurezza che identifica i soggetti con un certo grado di compromissione renale ha concluso che l'incidenza e l'andamento dei TEAE nei soggetti che ricevono compresse di metiltioninio cloruro sono stati coerenti con il database di sicurezza aggregato osservato, pertanto non sono necessari avvertenze né aggiustamenti della dose in relazione a una compromissione renale lieve. Non vi sono dati nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa, pertanto il medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

L'analisi retrospettiva dell'insieme di dati di sicurezza che identifica i soggetti con un certo grado di compromissione epatica ha concluso che l'incidenza e l'andamento dei TEAE nei soggetti che ricevono compresse di metiltioninio cloruro sono stati coerenti con il database di sicurezza aggregato osservato, pertanto non sono necessari avvertenze né aggiustamenti della dose in relazione a una compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi sono dati nei pazienti con compromissione epatica severa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, la dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) è stata pari a 600 mg/quattro giorni. Pertanto, negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

#### Genotossicità

Metiltionino cloruro ha dimostrato di essere mutagено nelle analisi di mutazione genica nei batteri e nelle cellule di linfoma di topo, ma non nell'analisi dei micronuclei di topo *in vivo* quando somministrato per via endovenosa a 62 mg/kg.

#### Cancerogenicità

Sono emerse alcune prove di attività cancerogena di metiltionino cloruro nei maschi di topo e di ratto, prove ambigue di attività cancerogena nelle femmine di topo e nessuna evidenza di attività cancerogena nelle femmine di ratto.

#### Tossicologia riproduttiva

Negli studi sugli animali, metiltionino cloruro ha prodotto risultati negativi per lo sviluppo nei ratti e nei conigli quando somministrato per via orale durante l'organogenesi. A scopo precauzionale, l'uso di metiltionino cloruro è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Gli studi riportati in letteratura suggeriscono che l'esposizione a metiltionino cloruro comporta la riduzione della motilità degli spermatozoi *in vitro* ed effetti teratogeni sugli effetti dello sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli. Tuttavia, non vi sono stati effetti coerenti della somministrazione di metiltionino cloruro sulle misure del sistema riproduttivo nei maschi o nelle femmine di ratto dopo un trattamento orale di 3 mesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Acido stearico 50 (E570)  
Lecitina di soia (E322)  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Ipromellosa 2208 (E464)  
Mannitolo (E421)  
Talco (E553b)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Stearato di magnesio (E470b)

#### Rivestimento della compressa

Acido metacrilico - copolimero metil metacrilato (1:1)  
Acido metacrilico - copolimero metil metacrilato (1:2)  
Talco (E553b)  
Titanio biossido (E171)  
Trietile citrato (E1505)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in foglio di poliammide/alluminio/PVC con foglio di alluminio a pressione.

Le confezioni contengono 8 compresse a rilascio prolungato.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1470/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 agosto 2020

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****Scatola****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lumeblue 25 mg compresse a rilascio prolungato  
metiltioninio cloruro

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa a rilascio prolungato contiene 25 mg di metiltioninio cloruro.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse a rilascio prolungato  
8 compresse a rilascio prolungato.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.  
Deglutire intere. Non sbriciolare o masticare le compresse.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1470/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Lumeblue

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****Blister****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lumeblue 25 mg compresse a rilascio prolungato  
metiltioninio cloruro

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Cosmo Technologies Ltd

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

### Lumeblue 25 mg compresse a rilascio prolungato metiltioninio cloruro

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lumeblue e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lumeblue
3. Come prendere Lumeblue
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lumeblue
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Lumeblue e a cosa serve

Lumeblue contiene metiltioninio cloruro (anche noto come blu di metilene). Questo medicinale è un colorante blu.

Questo medicinale è usato negli adulti per colorare temporaneamente il colon (intestino crasso) prima della coloscopia, nella quale uno strumento flessibile viene inserito nel retto per ispezionare visivamente l'intestino. La colorazione permette al medico di vedere più chiaramente il rivestimento interno del colon e migliora la rilevazione delle anomalie.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Lumeblue

##### Non prenda Lumeblue

- se è allergico a **metiltioninio cloruro**, alle **arachidi** o alla **soia** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se le è stato detto di avere una **carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD)**;
- se è in corso una **gravidanza**, se **sospetta o sta pianificando una gravidanza**, o se sta **allattando con latte materno**, in quanto il medico può decidere che non è necessario prendere questo medicinale prima della procedura.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale:

- se sta assumendo determinati medicinali antidepressivi o un medicinale per malattie psichiatriche. Per esempio:
  - antidepressivi inibitori selettivi di ricaptazione della serotonina (SSRI) quali fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e zimeldina;
  - bupropione, venlafaxina, mirtazapina, clomipramina, buspirone;
  - medicinali classificati come inibitori delle monoamino ossidasi (spesso usati per il trattamento della depressione).

L'iniezione di metiltioninio cloruro (in vena) in pazienti che assumono questi medicinali ha provocato a volte una complicazione potenzialmente letale chiamata sindrome da serotonina.

Non è noto se la sindrome da serotonina possa manifestarsi quando metiltioninio cloruro viene somministrato sotto forma di compressa. Il medico deciderà come procedere qualora stia assumendo un antidepressivo o un altro medicinale per malattie psichiatriche.

Questo medicinale può provocare una reazione cutanea di fotosensibilità (reazione simile all'eritema solare) quando la pelle viene esposta a forti fonti luminose, come la fototerapia, le luce delle sale operatorie o i pulsossimetri. Devono essere prese misure protettive contro l'esposizione alla luce.

Le urine e le feci potrebbero assumere una colorazione blu-verde; la pelle potrebbe assumere una colorazione blu nel corso del trattamento con questo medicinale. Questo cambiamento di colore è previsto e scompare alla fine del trattamento.

Questo medicinale potrebbe influenzare i risultati degli strumenti di monitoraggio usati per misurare i livelli di ossigeno nel sangue o la profondità dell'anestesia.

### **Bambini e adolescenti**

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è noto se il medicinale sia sicuro ed efficace in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e Lumeblue**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione di altri medicinali insieme a Lumeblue può influire negativamente sul funzionamento di ciascuno di essi o su come essi vengono trasformati ed eliminati dal corpo.

Oltre agli antidepressivi e agli altri medicinali per malattie psichiatriche menzionati in "Avvertenze e precauzioni", prima di prendere questo medicinale deve informare il medico se sta anche assumendo o le sono stati recentemente somministrati:

- medicinali per il trattamento del battito cardiaco irregolare, quali amiodarone, digossina e chinidina
- warfarin, per la prevenzione della formazione di coaguli di sangue
- medicinali per il trattamento del cancro, quali alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib e topotecan
- medicinali per la prevenzione del rigetto di organi trapiantati, quali ciclosporina, sirolimus e tacrolimus
- medicinali per il trattamento di infezioni da HIV, quali ritonavir e saquinavir
- medicinali per il trattamento dell'emicrania, quali diidroergotamina ed ergotamina
- medicinali usati per il trattamento di ansia o insonnia, quali diazepam
- medicinali sedativi, quali midazolam e propofol
- medicinali antistaminici per il trattamento delle allergie, quali difenidramina o prometazina
- probenecid per il trattamento della gotta
- fenitoina per il trattamento dell'epilessia
- pimozide per il trattamento di psicosi o schizofrenia
- medicinali per il trattamento di dolori forti, quali alfentanil, fentanil e petidina (anche nota come meperidina)
- cimetidina per il trattamento di ulcere gastriche e reflusso acido
- metformina per il trattamento del diabete di tipo 2
- aciclovir per il trattamento delle infezioni da virus herpes simplex (per esempio herpes labiale e verruche genitali) e delle infezioni da virus zoster (per esempio varicella e herpes zoster)

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, non usi questo medicinale poiché non è noto se possa essere dannoso per il nascituro.

Se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Il medico può decidere che non è necessario assumere questo medicinale se ha bisogno di una colonoscopia durante l'allattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che l'assunzione di Lumeblue influisca negativamente sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, se si verificano effetti indesiderati che potrebbero compromettere la capacità di guidare veicoli o usare macchinari in modo sicuro, quali emicrania, sensazione di vertigine o alterazioni della vista, deve evitare di guidare veicoli o usare macchinari fino a quando non si sentirà meglio.

### **Lumeblue contiene lecitina di soia**

Se è allergico alle **arachidi** o alla **soia**, non prenda questo medicinale.

### **3. Come prendere Lumeblue**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medicinale viene fornito sotto forma di compresse. Queste devono essere ingerite intere poiché hanno un rivestimento speciale che ne assicura il passaggio attraverso lo stomaco e la rottura solo nell'intestino per rilasciare metiltioninio cloruro che colora il colon di blu. Non deve sbriciolarle o masticarle.

Le verrà data una confezione contenente 8 compresse (per un totale di 200 mg di metiltioninio cloruro). Le compresse devono essere prese tutte nell'arco di 2 ore, la notte prima della colonoscopia. Il medico le spiegherà come prendere le compresse, che generalmente vengono assunte insieme a un preparato per la pulizia intestinale (un medicinale per svuotare il colon).

#### **Prenda le compresse secondo le istruzioni del medico.**

Generalmente le istruzioni sono:

1. dopo aver bevuto almeno 1 litro del preparato per la pulizia intestinale (o di acqua), prendere una prima dose di 3 compresse;
2. attendere 1 ora poi prendere una seconda dose di 3 compresse;
3. attendere un'altra ora, poi prendere la dose finale di 2 compresse.

#### **Se prende più Lumeblue di quanto deve**

La scatola contiene una dose completa di Lumeblue. Pertanto non può prendere più Lumeblue di quanto dovrebbe. Tuttavia, se prende più compresse di quanto deve, potrebbero manifestarsi alcuni degli effetti indesiderati elencati al paragrafo 4. Se ritiene di aver preso una quantità di medicinale maggiore del dovuto, si rivolga al medico o all'infermiere il prima possibile.

Si rivolga al medico immediatamente se nota uno dei sintomi seguenti:

- nausea o vomito, o dolore allo stomaco
- battito cardiaco accelerato in modo anormale o dolore al torace
- oppressione al torace o difficoltà a respirare (per esempio affanno)

- confusione, capogiro o mal di testa
- sudorazione, tremore, sensazione di debolezza, pallore maggiore del solito o colorazione blu della pelle
- aumento di metaemoglobina (una forma anormale di emoglobina nel sangue)
- pressione del sangue alta.

#### **Se dimentica di prendere una o più dosi di Lumeblue**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza delle compresse; prenda la dose successiva secondo il programma di pulizia intestinale indicato dal medico. Può essere utile impostare una sveglia per ricordare quando prendere il medicinale.

#### **Se interrompe il trattamento con Lumeblue**

Al momento della colonscopia, comunichi al medico di non aver preso tutte le compresse. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati seguenti sono comuni, ma si rivolga al medico o all'infermiere qualora abbia qualsiasi effetto indesiderato che la preoccupa.

##### **Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)**

- alterazione del colore delle urine
- alterazione del colore delle feci
- capogiro
- alterazioni del senso del gusto
- sensazione di spilli e aghi, formicolio o pizzicore
- dolore o fastidio a mani o piedi
- colorazione della pelle in blu
- sudorazione

##### **Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)**

- nausea
- vomito
- dolore allo stomaco o al torace
- mal di testa
- ansia

##### **Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)**

- sintomi simili al raffreddore, tra cui naso chiuso o che cola
- emicrania
- pressione del sangue bassa
- tosse
- vomito di sangue
- alterazione del colore della pelle simile a lividi
- sudorazione notturna
- prurito alla pelle
- eruzione cutanea
- vene a tela di ragno
- dolore alla schiena o ai fianchi
- anormale quantità elevata di urine, o dolore o difficoltà nel passaggio delle urine

- dolore generale
- brividi

#### **Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

- segni di sindrome da serotonina, quali spasmi muscolari, mancanza di coordinazione, tremori, confusione o altre alterazioni mentali
- segni di reazione anafilattica, quali eruzione cutanea pruriginosa, gonfiore della gola o della lingua, mancanza di fiato
- sensibilità alla luce

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Lumeblue**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota danni alla confezione o segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Lumeblue**

- Il principio attivo è metiltioninio cloruro. Ciascuna compressa a rilascio prolungato contiene 25 mg di metiltioninio cloruro.
- Gli altri componenti sono:  
nucleo della compressa: acido stearico 50 (E570), lecitina di soia (E322) - vedere paragrafo 2 in "Lumeblue contiene lecitina di soia", cellulosa microcristallina (E460), ipromellosa 2208 (E464), mannitollo (E421), talco (E553b), silice colloidale anidra (E551), magnesio stearato (E470b)  
rivestimento con pellicola: acido metacrilico - copolimero metil metacrilato, talco (E553b), titanio biossido (E171), trietile citrato (E1505)

#### **Descrizione dell'aspetto di Lumeblue e contenuto della confezione**

Lumeblue compresse a rilascio prolungato sono compresse di colore da bianco sporco ad azzurro, rotonde, biconvesse, con rivestimento enterico. Le compresse a rilascio prolungato sono fornite in blister contenenti 8 compresse.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Cosmo Technologies Ltd  
Riverside II

Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Irlanda

**Produttore**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>