

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lumeblue 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 25 mg metiltioninio chlorido.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 3 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

Beveik balta ar šviesiai melsva, apvali, abipus išgaubta, apytiksliai 9,5 mm x 5,3 mm dydžio, skrandyje neįriū apvalkalu dengta tabletė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lumeblue skirtas naudoti kaip diagnostinė medžiaga ir storosios žarnos pažeidimų matomumą gerinanti priemonė suaugusiems pacientams atliekant atrankinę ar stebėjimo kolonoskopiją (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiems, įskaitant vyresnio amžiaus asmenis (≥ 65 metų)

Rekomenduojama dozė yra 200 mg metiltioninio chlorido, atitinkanti aštuonias 25 mg tabletes.

Visą vaistinio preparato dozę reikia išgerti vakare prieš numatomos kolonoskopijos procedūros dieną kartu su mažu tūrio (pvz., 2 l) arba didelio tūrio (pvz., 4 l) žarnynui valyti skirtu polietileno glikolio (PEG) arba po jo vartojimo, kad tabletėms pakaktų laiko iki kolonoskopijos procedūros pasiekti riestinę žarną ir joje atpalaiduoti metiltioninio chloridą.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresnio amžiaus pacientams (vyresniems kaip 65 metų) dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Nesunki inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Vaistinį preparatą reikia apdairiai skirti pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes apie šios grupės pacientus duomenų nėra, o metiltioninio chloridas daugiausia išskiriamas per inkstus (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems diagnozuotas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Patirties su sunkiu kepenų nepakankamumu sergančiais pacientais nėra (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartojamas per burną.

Tabletes reikia nuryti visas, nesutrynus, neperlaužus ir nekramčius. Tabletės yra dengtos skrandyje neiria plėvele, kuri padeda dažams patekti į riestinę žarną. Trinant, laužant ar kramtant suardžius skrandyje neiria plėvelę dažai iš tabletės gali atsipalaiduoti per anksti, viršutinėje virškinimo trakto dalyje, todėl vaistinis preparatas gali prarasti veiksmingumą.

Pacientas vaistinį preparatą turi išgerti kartu su mažo tūrio (pvz., 2 l) arba didelio tūrio (pvz., 4 l) žarnynui valyti skirtu polietilenglikolio (PEG) laikydamasis sveikatos priežiūros specialisto nurodytos toliau išdėstytos dozavimo schemos:

- Pirmąją 3 tablečių dozę reikia suvartoti išgėrus pirmąjį žarnynui valyti skirtą preparatą 1 l.
- Antrąją 3 tablečių dozę reikia suvartoti praėjus 1 val. po pirmosios dozės suvartojimo.
- Paskutinę 2 tablečių dozę reikia išgerti praėjus 1 val. po antrosios dozės suvartojimo.

Tabletes reikia išgerti kartu su sveikatos priežiūros specialisto nurodytu žarnynui valyti skirtu vaistiniu preparatu arba su ekvivalentišku tūriu vandens, atitinkančiu visą ar padalytą žarnyno preparato dozę, laikantis siūlomos dozavimo schemos.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams ar sojoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientams, kuriems diagnozuota gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PD) stoka.
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Serotonino sindromas

Kartu su serotonerginiais vaistiniais preparatais vartojant į veną leidžiamo metiltioninio chlorido užregistruota serotonino sindromo atvejų. Nėra žinoma, ar serotonino sindromo rizika pasireiškia, kai geriamojo metiltioninio chlorido vartojama pacientą ruošiant kolonoskopijai. Pacientus, metiltioninio chloridą vartojančius kartu su serotonerginiais vaistiniais preparatais, reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia serotonino sindromas. Pasireiškus serotonino sindromo simptomams, vaistinio preparato vartojimas turi būti nutrauktas ir pradėtas palaikomasis gydymas (žr. 4.5 skyrių).

Jautrumas šviesai

Veikiant stipriais šviesos šaltiniais, pavyzdžiui, naudojamais fototerapijai, operacinėse ar vietiskai apšviečiančiais prietaisais, pavyzdžiui, pulsoksimetrais, metiltioninio chloridas gali sukelti odos jautrumo šviesai reakciją.

Pacientams turi būti patarta naudoti nuo šviesos poveikio apaugančias priemones, nes suvartojus metiltioninio chlorido gali pasireikšti jautrumas šviesai.

Bendras nudažymas

Metiltioninio chloridas nudažo šlapimą, išmatas elsvai žalia spalva, be to, oda įgauna melsvą atspalvį, ir tai gali trukdyti diagnozuoti cianozę.

Sąveika su *in vivo* stebėsenos prietaisais

Netikslūs pulsoksimetrijos duomenys

Metiltioninio chlorido buvimas kraujyje gali lemti nepakankamą pulsoksimetrijos būdu nustatomo įsotinimo deguonimi rezultatą. Jeigu suvartojus vaistinių preparatų reikia įvertinti įsotinimą deguonimi, patartina įsotinimą deguonimi vertinti taikant CO oksimetrijos metodą.

Bispektrinio indekso stebėseną

Suvartojus metiltioninio chlorido klasės vaistinių preparatų pastebėtas bispektrinio indekso sumažėjimas. Jeigu Lumeblue vartojamas chirurginės operacijos metu, anestezijos gyliui įvertinti reikia taikyti alternatyvius metodus.

Įspėjimas apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sojų lecitino. Jeigu pacientas yra alergiškas žemės riešutams ar sojai, šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra metiltioninio chlorido, buvo pastebėta sąveika su toliau nurodytais vaistiniais preparatais.

Serotonerginiai vaistiniai preparatai

Tam tikrų psichiatrinių vaistinių preparatų vartojantiems pacientams kartu skiriant į veną vartojamo metiltioninio chlorido užregistruota sunkių centrinės nervų sistemos (CNS) reakcijų (žr. 4.4 skyrių). Tokių atvejų buvo užregistruoti pacientams, vartojusiems specifinių serotonerginių psichiatrinių vaistinių preparatų, konkrečiai serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI), monoaminooksidazės inhibitorių ar klomipramino. Nėra žinoma, ar serotonino sindromo rizika pasireiškia, kai geriamojo metiltioninio chlorido vartojama pacientą ruošiant kolonoskopijai.

Klinikiniuose tyrimuose didžiausias sisteminis metiltioninio chlorido poveikis (didžiausia koncentracija plazmoje [C_{max}]) buvo mažesnis vartojant geriamąjį, o ne į veną leidžiamą metiltioninio chloridą, ir tai leidžia teigti, kad, vartojant geriamąjį metiltioninio chloridą, palyginti su į veną leidžiamu metiltioninio chloridu, sisteminio poveikio, pavyzdžiui, serotonino sindromo, rizika yra mažesnė.

Citochromo P450 fermentų metabolizuojamos medžiagos

Klinikinės informacijos apie metiltioninio chlorido vartojimą kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP fermentai, nepakanka. *In vitro* tyrimai rodo, kad metiltioninio chloridas *in vitro* slopina grupę CYP izofermentų, įskaitant 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4/5. Ši sąveika galėtų būti klinikinio požiūriu svarbi siauro terapinio indekso vaistiniams preparatams, kurie metabolizuojami dalyvaujant vienam iš šių fermentų (pvz., varfarinui, fenitoinui, alfentaniliui, ciklosporinui, dihidroergotaminui, ergotaminui, pimozidui, kvinidinui, sirolimui ir takrolimui).

Šį vaistinį preparatą galima skirti kartu su anestetikais / analgetikais ir (arba) raminamaisiais / nerimą slopinančiais vaistiniais preparatais, dažnai vartojamais atliekant kolonoskopiją, kurie pašalinami vykstant CYP reakcijoms, pavyzdžiui, midoazolamu, propofoliu, diazepamu, difenhidraminu, prometazinu, meperidinu ir fentaniliu. Kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių medžiagų apykaitoje dalyvaujančių fermentų ir transporterių substratai, koncentracijos plazmoje pokyčių klinikinės pasekmės nežinomos, tačiau jų atmesti negalima.

Žmogaus hepatocitų kultūroje metiltioninio chloridas indukuoja CYP izofermentus 1A2 ir 2B6, bet nominaliomis koncentracijomis iki 40 µM neindukuoja 3A4. Tačiau klinikiu požiūriu svarbios sąveikos suvartojus vieną vaistinio preparato dozę nesitikima.

Transporterių sąveikos

Klinikinės informacijos apie metiltioninio chlorido vartojimą kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais P-gp ir OAT3, nepakanka. Remiantis *in vitro* tyrimais nustatyta, kad metiltioninio chloridas yra galimas membraninių transportavimo baltymų P-gp, OCT2, MATE1, MATE2-K bei OAT3 ir šiuos transporterius slopinančių vaistinių preparatų substratas, todėl gali sumažinti metiltioninio chlorido šalinimo efektyvumą. Yra žinoma, kad metiltioninio chloridas yra stiprus transporterių OCT2, MATE1 ir MATE2-K inhibitorius. Tokio slopinimo klinikinės pasekmės nežinomos. Vartojant metiltioninio chloridą trumpam laikui gali sustiprėti vaistinių preparatų, kurie daugiausia šalinami per inkstus dalyvaujant OCT2 / MATE mechanizmui, įskaitant cimetidiną, metforminą ir aciklovirą, poveikis. Tačiau dėl trumpo (maždaug 3 val.) vaistinio preparato poveikio tikimasi, kad šių *in vitro* sąveikų klinikinė įtaka turėtų būti minimali.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie metiltioninio chlorido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimo toksinio poveikio reprodukcijai, taip pat turint įrodymų, kad metiltioninio chloridas gali prasiskverbti per placentą, ir atsižvelgiant į tai, kad kolonoskopiją galima atlikti nenaudojant pagalbinės matomumą gerinančios medžiagos, Lumeblue nėštumo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar metiltioninio chloridas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Gyvūnų tyrimai parodė, kad žindant metiltioninio chloridas (metabolitai) gali išsiskirti į motinos pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Prieš vartojant Lumeblue ir jo suvartojus žindymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Prieš žindančiai moteriai skiriant vaistinį preparatą reikia apsvarstyti, ar tyrimą galima pagrįstai atidėti, kol moteris nutrauks žindymą, ar, atsižvelgiant į teorinę veikliosios medžiagos ir (arba) metabolito išsiskyrimo į motinos pieną galimybę, atliekant kolonoskopiją matomumui pagerinti tikrai reikia skirti metiltioninio chlorido. Jeigu manoma, kad preparato vartoti būtina, žindymą galima nutraukti, o nutrauktą pieną išpilti. Atsižvelgiant į 15 ± 5 val. metiltioninio chlorido pusamžį, paprastai patariama žindymą vėl pradėti praėjus 8 paroms po metiltioninio chlorido suvartojimo.

Vaisingumas

Informacijos apie metiltioninio chlorido išsiskyrimą į motinos pieną nepakanka. Gyvūnų ir *in vitro* tyrimai parodė, kad metiltioninio chloridas sukelia toksinį poveikį reprodukcijai. *In vitro* metiltioninio chloridas (priklausomai nuo dozės) mažina žmogaus spermatozoidų judrumą. Jis taip pat slopina auginamų dviejų ląstelių pelių embrionų augimą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lumeblue gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Nustatyta, kad metiltioninio chlorido klasės vaistiniai preparatai sukelia simptomus, pavyzdžiui, migreną, svaigulį, pusiausvyros sutrikimus, mieguistumą, sumišimą ir regos sutrikimus. Pacientai, kuriems pasireiškė nepageidaujamas poveikis, galintys paveikti saugų vairavimą ar mechanizmų valdymą, turėtų nuo tokios veiklos susilaikyti iki nepageidaujamas poveikis praeis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Lumeblue dažnai sukelia chromaturiją (32,4%) ir išmatų spalvos pokyčių (13,4%), kurie per kelias paras praeina. Jis susijęs su praeinančiu pykinimu ir vėmimu.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Toliau pateikti duomenys grindžiami Lumeblue klinikiniais tyrimais. Pateikiamos visos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis buvo didesnis nei vartojant placebo. Be to, į toliau pateiktą lentelę įrašytos žinomo dažnio nepageidaujamos vaistinio preparato sukeltos reakcijos, užregistruotos vaistinių preparatų švirkščiant į veną methemoglobinemijai gydyti.

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksinė reakcija ^a	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys ^b	Labai dažnas
	Disgeuzija ^b	Labai dažnas
	Parestezija ^b	Labai dažnas
	Nerimas ^b	Dažnas
	Galvos skausmas ^b	Dažnas
	Migrena	Nedažnas
	Serotonino sindromas (kartu vartojant serotonerginių vaistinių preparatų, žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Nedažnas
	Nosies užgulimas	Nedažnas
	Sloga	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Išmatų spalvos pokytis	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas
	Vėmimas ^c	Dažnas
	Pykinimas ^c	Dažnas
	Vėmimas krauju	Nedažnas
	Viduriavimas	Nedažnas
	Diskomfortas pilve	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos spalvos pokytis (melsva) ^{b,c}	Labai dažnas
	Prakaitavimas ^b	Labai dažnas
	Ekchimozė	Nedažnas
	Prakaitavimas naktį	Nedažnas
	Niežulys	Nedažnas

	Išbėrimas	Nedažnas
	Telangiektazija	Nedažnas
	Jautrumas šviesai	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Galūnių skausmas ^b	Labai dažnas
	Šono skausmas	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Chromaturija	Labai dažnas
	Poliurija	Nedažnas
	Dizurija	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Krūtinės skausmas ^b	Dažnas
	Skausmas	Nedažnas
	Drebulys	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Pykinimas procedūros metu	Nedažnas

^a Į lentelę įtrauktos anafilaksinės reakcijos atspindi pavienius ir savaiminius literatūroje aprašytus atvejus. Atliekant klinikinius Lumeblue tyrimus anafilaksinių reakcijų neužregistruota.

^b Šie terminai įtraukti, nes jie buvo dažnai užregistruoti per klinikinius tyrimus metiltioninio chloridą švirkščiant į veną.

^c Daugiau informacijos žr. toliau pateikiamame skyriuje „Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Dažnos nepageidaujamos reakcijos

Klinikinės programos jungtinių saugos duomenų rinkinyje dažniausias su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo pakitusi išmatų spalva, kaip aprašyta pirmiau. Be to, per klinikinius tyrimus metiltioninio chloridą vartojant į veną buvo užregistruota odos spalvos pokyčių, kurie gali trikdyti *in vivo* stebėjimo prietaisų rodmenis (žr. 4.4 skyrių).

Serotonino sindromas

Kartu su serotonerginiais vaistinėmis preparatais vartojant į veną leidžiamo metiltioninio chlorido užregistruota serotonino sindromo atvejų. Pacientus, metiltioninio chloridą vartojančius kartu su serotonerginiais vaistinėmis preparatais, reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia serotonino sindromas. Pasireiškus serotonino sindromo simptomams, šį gydymą reikia nutraukti ir pradėti palaikomąjį gydymą (žr. 4.5 skyrių).

Pykinimas ir vėmimas

Pykinimas ir vėmimas yra gerai žinomos su PEG žarnynui valyti skirtų preparatų vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, tačiau atliekant klinikinius tyrimus pykinimas ir vėmimas buvo labiau tikėtinas pacientams, Lumeblue vartojusiems kartu su žarnynui valyti skirtu vaistiniu preparatu, o ne atskirai.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Turima informacija apie kitų metiltioninio chlorido klasės vaistinių preparatų vartojimą į veną arba vartojimą ne per burną esant kitoms indikacijoms rodo, kad perdozavus gali sustiprėti nepageidaujamos reakcijos. Į veną sušvirkštos didelės metiltioninio chlorido dozės (suminė ≥ 7 mg/kg) sukėlė pykinimą, vėmimą, spaudimą krūtinėje, krūtinės skausmą, dusulį, dažną kvėpavimą, spaudimą krūtinėje, tachikardiją, baimingumą, prakaitavimą, tremorą, midriazę, šlapimo nusidažymą melsvai žalia spalva, mėlyną odos ir gleivinių spalvą, pilvo skausmą, svaigulį, parestziją, galvos

skausmą, sumišimą, hipertenziją, nesunkią methemoglobinemiją (iki 7%) ir elektrokardiogramos pokyčius (T bangos suplokštėjimą ir inversiją). Šis poveikis truko 2–12 val. po vaisto suvartojimo.

Perdozavusį pacientą reikia stebti, kol požymiai ir simptomai išnyks, įskaitant kardiopulmoninio, hematologinio bei neurologinio toksinio poveikio stebėjimą ir, jei reikia, palaikomųjų priemonių taikymą.

Vaikų populiacija

Kūdikiams, kurie suvartojo 20 mg/kg metiltioninio chlorido, pastebėta hiperbilirubinemija. Du kūdikiai, kurie suvartojo 20 mg/kg metiltioninio chlorido, mirė. Abiems kūdikiams buvo diagnozuotos medicininio požiūriu sudėtingos aplinkybės, todėl metiltioninio chloridas buvo tik iš dalies susijęs su mirties priežastimi.

Pacientas turi būti nuolatos stebimas, turi būti sekamas methemoglobino lygis ir prireikus taikomos tinkamos palaikomosios priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: diagnostiniai preparatai, kiti diagnostiniai preparatai, ATC kodas: V04CX

Veikimo mechanizmas

Lumebly yra uždelsto poveikio ir pailginto atpalaidavimo naudojant „Multimatrix“ (MMX) technologiją gaminamas tabletės formos preparatas, kurio vienoje tabletėje yra 25 mg sausojo metiltioninio chlorido. Tabletės padengtos skrandyje neiria plėvele, kuri atspari rūgštinei skrandžio pH terpei, tačiau suyra esant pH 7 ar aukštesnio lygio aplinkoje, kuri paprastai susidaro klubinėje žarnoje. Ištirpus plėvelei pailginto atpalaidavimo MMX forma užtikrina lėtą metiltioninio chlorido dažų atpalaidavimą ir jo tolygų bei ilgai trunkantį pasiskirstymą riestinės žarnos gleivinėje.

Metiltioninio chloridas vadinamas gyvų audinių dažikliais, tai yra, jis yra dažiklis, sugebantis prasiskverbti į gyvas ląsteles ar audinius ir nesukelianti greitai pasireiškiančių degeneracinių pokyčių.

Metiltioninio chloridas per plonosios ir riestinės žarnų aktyviai absorbuojančių ląstelių membraną patenka į citoplazmą ir nudažo šių organų epitelį. Dėl skirtingo laipsnio aktyvaus dažiklio sugėrimu gleivinėse gyvų audinių absorbuojamieji dažikliai, tokie kaip metiltioninio chloridas, paryškina pažeidimų paviršiaus struktūrą, pabrėžia kontrastą, taigi ir parodo ląstelių tipų skirtumus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Iš viso buvo atlikti septyni klinikiniai tyrimai. Šio vaistinio preparato veiksmingumas buvo įvertintas viename pagrindžiamajame 3 fazės tyrime (CB-17-01/06).

CB-17-01/06 – 3 fazės, daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių, du kartus koduotas, placebo kontroliuojamas, paralelinių grupių tyrimas, kurio paskirtis – įvertinti adenomos ar karcinomos aptikimo dažnį pacientams, kuriems atliekama saugos ar stebėjimo kolonoskopija – didelės skiriamosios gebos kolonoskopija naudojant baltą šviesą (HDWL) po riestinės žarnos gleivinės nudažymo ir kontrasto sustiprinimo metiltioninio chlorido tabletėmis (palyginti su placebo tabletėmis ir vien tik auksinio standarto HDWL kolonoskopija). Visiems tiriamiesiems asmenims dienos prieš kolonoskopiją popietę buvo duodama išgerti 4 litrus PEG žarnynui valyti skirtą preparatą. Tiriamiesiems asmenims po antrojo, trečiojo ir ketvirtojo litro žarnynui valyti skirtą preparatą atitinkamai buvo duota išgerti 3, 3 ir 2 25 mg tabletes. Tiriamieji asmenys kas 15 minučių sugeravo mažiausiai 250 ml preparato, taigi tiriamojo vaistinio preparato ir žarnynui valyti skirtą preparatą vartojimas buvo baigtas per 4 valandas nuo žarnynui valyti skirtą preparatą vartojimo pradžios.

Tyrime buvo grupės, kuriose tiriamieji asmenys vartojo visą dozę (200 mg) ir mažą dozę (100 mg); jos buvo įtrauktos į tyrimą siekiant padėti koduoti visą dozę vartojančių tiriamųjų asmenų aktyvią grupę.

Pagrindinis kriterijus: adenomos aptikimo dažnis (ADR)

Pagrindinis kriterijus CB-17-01/06 tyrime buvo ADR, apibūdinamas tiriamųjų asmenų, kuriems rasta mažiausia viena histologiškai patvirtinta adenoma ar karcinoma, dalimi. Histologiškai patvirtinta adenoma buvo laikoma 3–4.2 kategorijos adenoma pagal Vienos klasifikaciją arba tradicinė dantytoji adenoma (TSA) ar plokščioji dantytoji adenoma (SSA). Histologiškai patvirtinta karcinoma buvo laikoma 4.3–5b kategorijos karcinoma pagal Vienos klasifikaciją. Į pagrindinės analizės populiaciją įtraukti visi atsitiktinai atrinkti tiriamieji asmenys, suvartoję nors vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę, kuriems buvo atlikta kolonoskopija, nesvarbu, užbaigę jie dalyvavimą tyrime ar ne. Pagrindinis kriterijus buvo analizuojamas taikant logistinę regresiją, kurioje fiksuoti regresijos modelio kintamieji buvo gydymas, centras, amžius, lytis, kolonoskopijos indikacija ir pašalintų navikų skaičius. Pagrindinio kriterijaus analizės rezultatai pateikti 1 lentelėje toliau.

1 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo duomenys. Pagrindinis kriterijus – ADR

Adenomos aptikimo dažnis (ADR)	Metiltioninio chlorido tabletės, palyginti su placebo		
Absoliutinė vertė	56,29% ir 47,81%		
Poveikio mastas	8,48%		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95% pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
OR netaikant logistinės regresijos	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099.
OR taikant logistinę regresiją	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106.
OR taikant logistinę regresiją, išskyrus regresijos kovariantę – pašalintus navikus	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Antrinis kriterijus – klaidingai teigiamų rezultatų dažnis (FPR)

FPR buvo įtrauktas siekiant kontroliuoti klaidingai teigiamus tyrimo rezultatus, nes aukštas FPR rodytų didesnę atrankos dažnį metiltioninio chlorido tablečių grupėje, kartu nedidėjant sutapimo dažniui aptinkant pacientus, kuriems nustatomi „teigiami“ pažeidimai (adenomos ar karcinomos). Tokiu atveju buvo tikimasi teigiamo skirtumo tarp metiltioninio chlorido tablečių ir placebo (t. y. FPR padidėjimo) grupėse, o didžiausia nustatyta riba (neprastesnių-savybių riba) buvo 15%.

Toliau pateiktose 2 ir 3 lentelėse parodytas FPR tiriamųjų asmenų ir pašalintų navikų lygmeniu. Vertinant FPR tiriamųjų asmenų ir pašalintų navikų lygmeniu nustatytas statistiniu požiūriu reikšmingas metiltioninio chlorido tablečių pranašumas, palyginti su placebo. Tiriamųjų asmenų lygmeniu FPR buvo skaitine reikšme mažesnis (-6,44%) tiriamojo vaistinio preparato vartojusioje grupėje, palyginti su placebo. Pašalintų navikų lygmeniu FPR buvo skaitine reikšme didesnis (+2,63%) metiltioninio chlorido tabletes vartojusioje grupėje, palyginti su placebo. Šie duomenys rodo metiltioninio chlorido tablečių veiksmingumą apžiūrint pažeidimus, kurie vėliau buvo įvardyti adenomomis ir karcinomomis.

2 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo duomenys. Antrinis kriterijus – FPR (tiriamųjų asmenų lygmuo)

Klaidingai teigiamų rezultatų dažnis (FPR) (tiriamųjų asmenų lygmuo)	Metiltioninio chlorido tabletės / placebo
Absoliutinė vertė	23,31% ir 29,75%

Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95% pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = FPR skirtumas ($\geq 15\%$ riba atmetant nulinę hipotezę)	-6,44.	[-13,07, 0,19]	< 0,0001.

3 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo duomenys. Antrinis kriterijus – FPR (pašalintų navikų lygmuo)

Klaidingai teigiamų rezultatų dažnis (FPR) (pašalintų navikų lygmuo)	Metiltioninio chlorido tabletės / placebas		
Absoliutinė vertė	49,79% ir 47,16%		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95% pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = FPR skirtumas ($\geq 15\%$ riba atmetant nulinę hipotezę)	2,63	[-1,55, 6,81]	< 0,0001

Toliau pateiktose lentelėse išdėstyti iš anksto numatyti ir post hoc klinikinio požiūriu svarbūs III fazės pagrindinio tyrimo (CB17-01/06) kriterijai.

4 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo rezultatai. Antrinis kriterijus – tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas adenomos atvejis, dalis

Tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas adenomos atvejis, dalis	Metiltioninio chlorido tabletės / placebas		
Absoliutinė vertė	55,88% ir 47,18%		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95% pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = dalies skirtumas	8,69.	[2,41, 14,98]	0,0082.
OR netaikant logistinės regresijos	1,42.	[1,10, 1,83]	0,0082.

5 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo rezultatai. Žvalgomas kriterijus – tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas ne polipo tipo pažeidimo atvejis, dalis

Tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas ne polipo tipo pažeidimo atvejis, dalis	Metiltioninio chlorido tabletės / placebas		
Absoliutinė vertė	43,92% ir 35,07%		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95% pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = dalies skirtumas	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056.
OR netaikant logistinės regresijos	1,45.	[1,12, 1,88]	0,0056.
OR taikant logistinę regresiją	1,66.	[1,21, 2,26]	0,0015.

6 lentelė. Post hoc analizė: tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas ne polipo tipo adenomos ar karcinomos atvejis, dalis

Tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas ne polipo tipo adenomos ar karcinomos atvejis, dalis	Metiltioninio chlorido tabletės / placebas		
Absoliutinė vertė	25,77% ir 19,21%		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95% pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = dalies skirtumas	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR netaikant logistinės regresijos	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokinetinės savybės

Klinikiniai tyrimai rodo, kad geriamasis metiltioninio chloridas yra gerai absorbuojamas ir greitai patenka į audinius. Didžioji dozės dalis išskiriama per inkstus leukometiltioninio chlorido forma.

Absorbcija

Sveikiems tiriamiesiems asmenims suvartojus 200 mg geriamųjų metiltioninio chlorido tablečių (8 pailginto atpalaidavimo tabletės po 25 mg) didžiausia koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) buvo $1,15 \pm 0,26$ mcg/ml, o laiko iki didžiausios koncentracijos mediana ($T_{\max}$) siekė 16 valandų (10-24 val.). Absoliutus apskaičiuotasis biologinis prieinamumas yra maždaug 100 %.

Biotransformacija

Metiltioninio chloridas *in vitro* slopina grupę CYP fermentų, įskaitant 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4/5, ir žmogaus hepatocitų kultūroje indukuoja CYP izofermentus 1A2 ir 2B6, bet ne 3A4. *In vitro* metiltioninio chloridas yra P-gp substratas ir silpnas inhibitorius bei OAT-3, OCT2, MATE1 ir MATE2-K substratas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Eliminacija

I fazės klinikiniame tyrime vartojant 200 mg metiltioninio chlorido tabletes nepakitusio metiltioninio chlorido kumuliacinis išskyrimas per 60 val. po dozės suvartojimo buvo maždaug $39 \pm 16\%$ suvartotos dozės. Nustatyta, kad preparato gyvavimo pusamžis ($T_{1/2}$) yra maždaug 15 valandų.

Ypatingos populiacijos

Klinikiniuose tyrimuose pogrupių analizės atsižvelgiant į amžių ir lytį saugumo ir veiksmingumo požiūriu skirtumų neatskleidė. Duomenų ≥ 75 metų amžiaus pacientų grupėje nepakanka.

Senyvi žmonės

Metiltioninio chlorido tabletės buvo skirtos tiriamiesiems asmenims, kuriems atliekama atrankinė stebėjimo kolonoskopija, jų vidutinis amžius buvo 58,4 metai (intervalas nuo 21 iki 80 metų), o 250 tiriamųjų asmenų buvo mažiausiai 65 metų amžiaus, taigi tiriamųjų asmenų populiacija atitiko numatomą klinikinę populiaciją, tačiau duomenų ≥ 75 metų amžiaus pacientų grupėje nepakanka. Bendrai šio vaistinio preparato saugumo charakteristikos buvo iš esmės panašios nepaisant amžiaus. Todėl manoma, kad atsižvelgiant į amžių pateikti perspėjimų ar dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Retrospektyvinė tiriamųjų asmenų, kuriems nustatytas tam tikro laipsnio inkstų sutrikimas, saugumo duomenų rinkinio analizė pateikė išvadą, kad gydymo sukkelto nepageidaujamo poveikio TEAE

modelis ir dažnis metiltioninio chlorido tabletes vartojusių tiriamųjų asmenų grupėje atitiko duomenis, registruotus jungtinėje saugumo duomenų bazėje, taigi, atsižvelgiant į nedidelį inkstų funkcijos sutrikimą, pateikti išpėjimų ar koreguoti dozės nereikia. Vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų nepakankamumu sergančių pacientų grupėje duomenų nepakanka, todėl vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams vaistą skirti reikia apdairiai (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Retrospektyvinė tiriamųjų asmenų, kuriems nustatytas tam tikro laipsnio kepenų sutrikimas, saugumo duomenų rinkinio analizė pateikė išvadą, kad gydymo sukkelto nepageidaujamo poveikio TEAE modelis ir dažnis metiltioninio chlorido tabletes vartojusių tiriamųjų asmenų grupėje atitiko duomenis, registruotus jungtinėje saugumo duomenų bazėje, taigi, atsižvelgiant į nesunkų ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą, pateikti išpėjimų ar koreguoti dozės nereikia. Duomenų pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, grupėje nepakanka.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė buvo 600 mg/per keturias paras. Taigi ikiklinikinių tyrimų metu poveikis buvo pastebėtas tik tada, kai ekspozicija gerokai viršijo didžiausią taikytiną žmogui, todėl poveikio klinikinė reikšmė yra maža.

Genotoksiškumas

Metiltioninio chlorido mutageninis poveikis pademonstruotas atliekant genų mutacijos tyrimus su bakterijomis ir pelių limfomos ląstelėmis, tačiau šis poveikis nenustatytas atliekant *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą, kai metiltioninio chlorido buvo leidžiama į veną po 62 mg/kg.

Kancerogeniškumas

Tam tikrų metiltioninio chlorido kancerogeninio poveikio įrodymų gauta tiriant pelių ir žiurkių patinus. Nevienareikšmių kancerogeniškumo įrodymų gauta ir atliekant pelių patelių tyrimą. Jokių kancerogeninio poveikio požymių žiurkių patelėms nepastebėta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Atliekant gyvūnų tyrimus geriamasis metiltioninio chloridas organogenezės laikotarpiu sukėlė nepageidaujamą poveikį žiurkių ir triušių vystymuisi. Atsargumo sumetimais metiltioninio chlorido vartoti nėštumo laikotarpiu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Literatūroje aprašytuose tyrimuose teigiama, kad metiltioninio chlorido poveikis *in vitro* sumažina spermos judrumą ir žiurkių bei triušių embriono-vaisiaus vystymuisi sukelia teratogeninį poveikį. Tačiau po 3 mėnesius trukusio geriamojo preparato vartojimo žiurkių patinams ar patelėms nuolatinio poveikio reprodukcinei sistemai nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Stearino rūgštis 50 (E570)
Sojų lecitinas (E322)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Hipromeliozė 2208(E464)

Manitolis (E421)
Talkas (E553b)
Bevandenys koloidinis silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės dangalas

Metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:1 kopolimeras
Metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:2 kopolimeras
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)
Trietilo citratas (E1505)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Poliamido / aliuminio / PVC folijos lizdinė plokštelė su aliuminio išspaudžiamąja folija.

Pakuotėje yra 8 pailginto atpalaidavimo tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1470/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. rugpjūčio 19 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lumeblue 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
metiltioninio chloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 25 mg metiltioninio chlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo tabletės.
8 pailginto atpalaidavimo tabletės.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Nuryti visą. Tablečių nesmulkinkite ar nekramtykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1470/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lumeblue

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lumeblue 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
metiltioninio chloridas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Cosmo Technologies Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lumeblue 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės metiltioninio chloridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją ar vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lumeblue ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lumeblue
3. Kaip vartoti Lumeblue
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lumeblue
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lumeblue ir kam jis vartojamas

Lumeblue sudėtyje yra metiltioninio chlorido (dar vadinamo metileno mėliu). Šis vaistas yra mėlynai dažai.

Šis vaistas skirtas suaugusiems trumpalaikiam riestinės žarnos (storosios žarnos) dažymui atlikti prieš kolonoskopiją – procedūrą, kurios metu žarna apžiūrima lanksčiu, per tiesiąją žarną įkišamu instrumentu. Dažymas leidžia gydytojui geriau apžiūrėti riestinės žarnos gleivinę ir pastebėti nenormalius pokyčius.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lumeblue

Lumeblue vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija **metiltioninio chloridui**, **žemės riešutams** ar **sojoms** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu jums diagnozuota **gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PD) stoka**.
- Jei esate **nėščia** arba manote, kad galite būti nėščia, arba **žindote kūdikį**, kai gydytojas nuspręs, kad prieš procedūrą jums šio vaisto vartoti nereikia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- Jei vartojate tam tikrų vaistų nuo depresijos ar vaistų, skirtų gydyti nuo psichikos ligų, pavyzdžiui:
 - selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) antidepresantų, pavyzdžiui, fluoksetino, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, citalopramo, escitalopramo ir zimeldino;
 - bupropiono, venlafaksino, mirtazapino, klomipramino, buspirono;
 - monoamino oksidazės inhibitorių klasei priskiriamų vaistų (dažnai vartojamų gydyti nuo depresijos).

Skiriant metiltioninio chlorido injekciją į veną pirmiau minėtų vaistų vartojantiems pacientams pasireiškė gyvybei grėsminga komplikacija, vadinama serotonino sindromu. Nežinoma, ar

serotonino sindromas gali pasireikšti metiltioninio chloridą vartojant tabletes. Jeigu dėl psichikos ligos vartojate antidepresantų ar kitą vaistą, gydytojas nuspręs, ką daryti.

Veikiant stipriems šviesos šaltiniams, tokiems kaip šviesos terapija, operacinių šviesos ir pulsoksimetrai, metiltioninio chloridas gali sukelti odos jautrumo šviesai reakciją (panašią į nudegimą saulėje). Turėtumėte naudoti apsaugos priemones nuo šviesos poveikio.

Gydant šiuo vaistu jūsų šlapimas ir išmatos gali tapti mėlynai žalios spalvos; oda irgi gali tapti melsva. Tokie spalvos pokyčiai yra tikėtini ir išnyks užbaigus gydymą.

Šis vaistas gali turėti įtakos prietaisų, naudojamų deguonies koncentracijai kraujyje matuoti, rezultatams arba anestezijos stiprumui.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes nežinoma, ar šioje amžiaus grupėje vaistas yra saugus ir veiksmingas.

Kiti vaistai ir Lumeblue

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui ar vaistininkui.

Kartu vartojant kitus vaistus ir Lumeblue gali pakisti kiekvieno vaisto poveikis arba jų apdorojimas ir pašalinimas iš organizmo.

Jeigu vartojate ar anksčiau vartojote antidepresantų ar kitų skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ nurodytų vaistų nuo psichikos ligų, taip pat jei vartojate ar anksčiau vartojote toliau išvardytų vaistų, prieš vartodami šio vaisto pasitarkite su gydytoju.

- Vaistų, skiriamų nereguliariam širdies plakimui kontroliuoti, pavyzdžiui, amjodarono, digoksino ir kvinidino.
- Varfariną kraujo krešulių profilaktikai.
- Vaistų nuo vėžio, pavyzdžiui, alektinibo, everolimo, lapatinibo, nilotinibo ir topotekano.
- Vaistų, saugančių nuo organo transplantato atmetimo, pavyzdžiui, ciklosporino, sirolimo ir takrolimo.
- Vaistų, skirtų gydyti nuo ŽIV infekcijos, pavyzdžiui, ritonaviro ir sakvinaviro.
- Vaistų nuo migrenos, pavyzdžiui, dihidroergotamino, ergotamino.
- Vaistų, skirtų nerimui ar nemigai kontroliuoti, pavyzdžiui, diazepamo.
- Raminamųjų, pavyzdžiui, midazolamo ir propofolio.
- Antihistamininių vaistų nuo alergijos, pavyzdžiui, difenhidramino arba prometazino.
- Probenecido, vartojamo nuo podagros gydyti.
- Fenitoino nuo epilepsijos.
- Pimozido nuo psichozės ar šizofrenijos.
- Vaistų, skiriamų stipriam skausmui kontroliuoti, pavyzdžiui, alfentanilio, fentanilio ir petidino (dar vadinami meperidinu).
- Cimetidino, vartojamo gydyti nuo skrandžio opos ir rūgšties reflukso.
- Metformino nuo antro tipo diabeto.
- Acikloviro, skiriamo gydyti nuo paprastosios pūslelinės viruso sukeltos infekcijos (pvz., lūpų pūslelinės, lytinių organų karpų) ir vėjaraupių viruso infekcijų (pvz. vėjaraupių, juostinės pūslelinės).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, šio vaisto nevartokite, nes nežinoma, ar jis gali pakenkti jūsų negimusiam kūdikiui.

Jeigu žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Gydytojas gali nuspręsti, kad jums nereikia vartoti šio vaisto, jeigu per žindymo laikotarpį jums reikia atlikti kolonoskopiją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad Lumeblue galėtų turėti įtakos jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau, jei jums pasireiškė nepageidaujamas poveikis, galintis sutrikdyti jūsų gebėjimą saugiai vairuoti ar valdyti mechanizmus, pavyzdžiui, migrena, svaigulys ar regos sutrikimas, turėtumėte susilaikyti nuo vairavimo ar mechanizmų valdymo, kol nepasijusite geriau.

Lumeblue sudėtyje yra sojų lecitino

Jei esate alergiški **žemės riešutams** arba **sojai**, Jums šio vaisto vartoti negalima.

3. Kaip vartoti Lumeblue

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Šis vaistas tiekiamas tabletėmis. Jas reikia nuryti visas, nes tabletės padengtos specialia plėvele, kuri jas apsaugo skrandyje, ir tabletės suardomos tik žarnyne, kur atpalaiduojamas metiltioninio chloridas, riestinę žarną nudažantis mėlyna spalva. Tablečių negalima smulkinti ar kramtyti.

Jūs gausite pakuotę, kurioje yra 8 tabletės (iš viso 200 mg metiltioninio chlorido). Jas visas reikia išgerti per 2 valandų laikotarpį, vakare prieš kitą dieną numatytą kolonoskopiją. Gydytojas paaiškins, kaip turite vartoti tabletes, kurios paprastai yra vartojamos su žarnynui valyti skirtu vaistu (riestinę žarną išvalančiu vaistu).

Tabletes vartokite kaip nurodė gydytojas.

Įprastos instrukcijos yra tokios.

1. Išgėrę mažiausiai 1 litrą žarnynui valyti skirtu preparatu (ar vandens), išgerkite pirmąją 3 tablečių dozę.
2. Palaukite 1 valandą, tada išgerkite antrąją 3 tablečių dozę.
3. Palaukite dar 1 valandą, tada išgerkite galutinę 2 tablečių dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Lumeblue dozę

Vienoje dėžutėje yra visa Lumeblue dozė. Todėl per didelės Lumeblue dozės suvartoti negalite. Tačiau suvartojus daugiau tablečių, nei reikėtų, gali pasireikšti 4 skyriuje nurodytas nepageidaujamas poveikis. Jei manote, kad suvartojote per didelę šio vaisto dozę, apie tai kuo skubiau pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Pastebėję bet kurį iš toliau išvardytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

- Pykinimas, vėmimas ar skrandžio skausmas.
- Nenormaliai dažnas širdies plakimas ar skausmas krūtinėje.
- Spaudimas krūtinėje ar pasunkėjęs kvėpavimas (pvz., dusulys).
- Sumišimas, svaigulys ar galvos skausmas.
- Prakaitavimas, tremoras, silpnumo pojūtis, blyškesnė nei įprastai oda arba odos melsvumas.
- Padidėjęs methemoglobino (nenormalios hemoglobino formos kraujyje) kiekis.
- Aukštas kraujospūdis.

Pamiršus pavartoti Lumeblue

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes; kitą tablečių dozę vartokite laikydamiesi žarnyno valymo schemos, kurią nurodė gydytojas. Būtų pravartu nustatyti priminimo, kada reikia suvartoti vaistą, signalą.

Nustojus vartoti Lumeblue

Prieš kolonoskopiją pasakykite gydytojui, jei neišgėrėte visų tablečių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Toliau išvardytas dažnas nepageidaujamas poveikis, tačiau, pasireiškus bet kokiam nepageidaujamam poveikiui, pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pakitusi šlapimo spalva.
- Pakitusi išmatų spalva.
- Svaigulys.
- Skonio pojūčio pokyčiai.
- Tirpimo, dilgčiojimo ar peršėjimo pojūtis.
- Diskomfortas plaštakose ar pėdose.
- Melsva odos spalva.
- Prakaitavimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Skrandžio ar krūtinės skausmas.
- Galvos skausmas.
- Nerimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Į peršalimą panašūs simptomai, įskaitant nosies užgulimą ar slogą.
- Migrena.
- Žemas kraujospūdis.
- Kosulys.
- Vėmimas krauju.
- Į mėlynės panašūs odos spalvos pokyčiai.
- Prakaitavimas naktį.
- Odos niežėjimas.
- Išbėrimas.
- Paryškėjęs venų tinklas.
- Nugaros ar šonų skausmas.
- Nenormaliai didelis šlapimo kiekis, skausmas šlapinantis ar pasunkėjęs šlapinimasis.
- Bendras skausmas.
- Drebulys.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Serotonino sindromo požymiai, pavyzdžiui, raumenų spazmai, negrabumas, tremoras, sumišimas ar kiti psichikos pokyčiai.
- Anafilaksinės reakcijos požymiai, pavyzdžiui, bėrimas su niežuliu, gerklės ar liežuvio patinimas, dusulys.

- Jautrumas šviesai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lumeblue

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės pakuotės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pakuotės pažeidimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lumeblue sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra metiltioninio chloridas. Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 25 mg metiltioninio chlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės šerdis: stearino rūgštis 50 (E570), sojų lecitinas (E322) (žr. 2 skyrių, prie „Lumeblue sudėtyje“ yra sojų lecitino“, mikrokristalinė celiuliozė (E460), hipromeliozė 2208 (E464), manitolis (E421), talkas (E553b), koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b)
Tabletės plėvelė: metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato kopolimeras, talkas (E553b), titano dioksidas (E171), trietilo citratas (E1505).

Lumeblue išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lumeblue pailginto atpalaidavimo tabletės yra balkšvos arba šviesiai melsvos, apvalios, abipus išgaubtos, skrandyje neiria plėvele dengtos tabletės. Pailginto atpalaidavimo tabletės tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotėse po 8 tabletes.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Milan,
Italija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<https://www.ema.europa.eu>