

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lumeblue 25 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 25 mg metiltionīnija hlorīda (methylthioninium chloride).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra ilgstošās darbības tablete satur 3 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Pelēkbalta līdz gaiši zila, apaļa, abpusēji izliekta zarnās šķīstoša tablete, kuras aptuvenais izmērs ir 9,5 mm x 5,3 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lumeblue ir paredzēts lietošanai diagnostikas vajadzībām, lai uzlabotu kolorektālo bojājumu vizualizēšanu pieaugušajiem, kuriem tiek veikta skrīninga vai novērošanas kolonoskopija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie, ieskaitot gados vecākus pacientus (≥ 65 gadus veci)

Ieteicamā kopējā deva ir 200 mg metiltionīnija hlorīda, kas atbilst astoņām 25 mg tabletēm.

Visa zāļu deva jālieto iekšķīgi kopā ar neliela tilpuma (piemēram, 2 l) vai liela tilpuma (piemēram, 4 l) polietilēnglikolu (PEG) saturošu zarnu attīrīšanas līdzekli vai pēc tā lietošanas un tas jāpaveic iepriekšējā vakarā pirms kolonoskopijas, lai nodrošinātu pietiekamu laiku, lai tabletes varētu nokļūt resnajā zarnā un pirms kolonoskopijas lokāli izdalītu metiltionīnija hlorīdu.

Īpašās populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecāki pacientiem (vecumā ≥ 65 gadiem) devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem šīs zāles jālieto piesardzīgi, jo nav informācijas par šo pacientu grupu, bet metiltionīnija hlorīds galvenokārt izdalās caur nierēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem. Nav pieredzes ar pacientiem, kuriem ir smagi aknu funkciju traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lietošanai iekšķīgi.

Tabletes ir jānorij veselas, tās nesasmalcinot, nepārlaužot vai nesakošļājot. Tabletes ir pārklātas ar kuņģī nešķīstošu apvalku, kas veicina krāsvielas nokļūšanu resnajā zarnā. Ja kuņģī nešķīstošais apvalks tiek sabojāts, sasmalcinot vai sakošļājot tabletes, krāsviela var priekšlaicīgi izdalīties kuņģa-zarnu trakta augšdaļā, kas var mazināt terapeitisko efektivitāti.

Pacientam zāles jāieņem kopā ar neliela tilpuma (piemēram, 2 l) vai liela tilpuma (piemēram, 4 l) polietilēnglikolu (PEG) saturošu zarnu attīrīšanas līdzekli, ko izvēlējies veselības aprūpes sniedzējs saskaņā ar šādu dozēšanas shēmu:

- Pirmā 3 tablešu deva jālieto pēc tam, kad ir izdzerts vismaz 1 l zarnu attīrīšanas līdzekļa;
- Otrā 3 tablešu deva jālieto 1 stundu pēc pirmās devas;
- Pēdējā 2 tablešu deva jālieto 1 stundu pēc otrās devas.

Tabletes jālieto iekšķīgi kopā ar zarnu attīrīšanas līdzekli, ko izvēlējies veselības aprūpes sniedzējs, vai ar atbilstošu ūdens daudzumu, un ieteiktā dozēšanas shēma ir piemērota zarnu attīrīšanas līdzekļa pilnai vai daļīgai devai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- Pacienti, kam ir konstatēta glikozes 6-fosfāta dehidrogenāze (G6PD) nepietiekamība;
- Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Serotonīna sindroms

Lietojo metiltionīnija hlorīdu intravenozi kopā ar serotonīnerģiskām zālēm, ir ziņots par serotonīna sindromu. Nav zināms, vai pastāv serotonīna sindroma risks, ja metiltionīnija hlorīdu lieto iekšķīgi, gatavojoties kolonoskopijai. Pacientiem, kam metiltionīnija hlorīds ievadīts kopā ar serotonīnerģiskām zālēm, jākontrolē serotonīna sindroma rašanās. Ja parādās serotonīna sindroma simptomi, jāpārtrauc šo zāļu lietošana un jāuzsāk uzturošā terapija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fotosensitivitāte

Metiltionīnija hlorīds var izraisīt ādas fotosensitivitātes reakciju, ja to pakļauj spēcīgiem gaismas avotiem, piemēram, fototerapijai, tādēļ, ko izmanto operāciju zālēs vai lokāli no apgaismes ierīcēm, piemēram, pulsa oksimetriem.

Jāiesaka pacientiem veikt piesardzības pasākumus pret gaismas iedarbību, jo pēc metiltionīnija hlorīda lietošanas var rasties fotosensitivitāte.

Vispārēja sakrāsošana

Metiltionīnija hlorīds piešķir zilganzaļu krāsu urīnam, izkārnījumiem un zilu krāsu ādai, kas var traucēt cianozes diagnosticēšanu.

In vivo kontroles ierīču darbības traucējumi

Neprecīzi pulsa oksimetra rādījumi

Ja asinīs ir metiltionīnija hlorīds, pulsa oksimetrs var uzrādīt zemāku skābekļa piesātinājumu. Ja pēc šo zāļu lietošanas ir nepieciešams noteikt skābekļa piesātinājumu, ja iespējams, skābekļa piesātinājumu ieteicams pārbaudīt, izmantojot CO oksimetru.

Bispektrālā indeksa kontrole

Ir saņemti ziņojumi, ka pēc metiltionīnija hlorīda klases zāļu lietošanas samazinās bispektrālais indekss (BIS). Ja Lumeblue ievada operācijas laikā, anestēzijas dziļuma noteikšanai jāizmanto alternatīvas metodes.

Brīdinājums par palīgvielām

Šīs zāles satur sojas lecitīnu. Ja pacientam ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, šīs zāles nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zālēm, kas satur metiltionīnija hlorīdu, ir ziņots par mijiedarbību ar šādām zālēm.

Serotonīnērgiskas zāles

Ievadot metiltionīnija hlorīdu intravenozi pacientiem, kas lieto noteiktas zāles psihisko slimību ārstēšanai, ir reģistrētas nopietnas centrālās nervu sistēmas (CNS) reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņotie gadījumi tika novēroti pacientiem, kuri lietoja noteiktas serotonīnērgiskas zāles psihisko slimību ārstēšanai, proti, selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI), serotonīna un norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), monoamino oksidāzes inhibitorus vai klomipramīnu. Nav zināms, vai pastāv serotonīna sindroma risks, ja metiltionīnija hlorīdu ievada orāli, gatavojoties kolonoskopijai.

Klīniskajos pētījumos metiltionīnija hlorīda maksimālā sistēmiskā iedarbība (maksimālā koncentrācija plazmā [C_{max}]) iekšķīgi lietotam metiltionīnija hlorīdam bija zemāka nekā intravenozi ievadītam metiltionīnija hlorīdam, kas liecina par mazāku sistēmiskās iedarbības risku, piemēram, serotonīna sindromu, kas sastopams, metiltionīnija hlorīdu lietojot iekšķīgi, salīdzinājumā ar intravenozi ievadītu metiltionīnija hlorīdu.

Vielas, ko metabolizē citohroma P450 enzīmi

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par metiltionīnija hlorīda lietošanu vienlaikus ar zālēm, kuras metabolizē CYP izoenzīmi. *In vitro* pētījumi liecina, ka metiltionīnija hlorīds inhibē vairākus CYP izoenzīmus *in vitro*, ieskaitot 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4/5. Šīs mijiedarbības varētu būt klīniski nozīmīgas ar šaura terapeitiskā indeksa zālēm, ko metabolizē viens no šiem enzīmiem (piem., varfarīns, fenitoīns, alfentanils, ciklosporīns, dihidroergotamīns, ergotamīns, pimozīds, kvinidīns, sirolīms un takrolīms).

Šīs zāles var lietot vienlaikus ar anestēzijas līdzekļiem / pretsāpju līdzekļiem un/vai sedatīvām / anksiolītiskām zālēm, kuras bieži izmanto kolonoskopijas laikā, kas tiek izvadītas caur aknu CYP reakcijām, piemēram, ar midazolāmu, propofolu, diazepāmu, difenhidramīnu, prometazīnu,

meperidīnu un fentanilu. Vienlaikus lietotu zāļu, kas ir šo metabolisko enzīmu un transportvielu substrāti, koncentrācijas plazmā izmaiņu klīniskās sekas nav zināmas, taču tās nevar izslēgt.

Metiltionīnija hlorīds inducē CYP izozīmus 1A2 un 2B6 cilvēka hepatocītu kultūrā, savukārt neinducē 3A4 nominālās koncentrācijās līdz pat 40 µM. Tomēr šādām mijiedarbībām nav paredzama nekāda klīniskā nozīme, lietojot šīs zāles vienā devā.

Transportvielu mijiedarbība

Pieejami ierobežoti klīniskie dati par metiltionīnija hlorīda lietošanu vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir P-gp un OAT3 inhibitori. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem tika konstatēts, ka metiltionīnija hlorīds, iespējams, ir membrānas transportproteīnu P-gp, OCT2, MATE1 un MATE2-K un OAT3 substrāts, un zāles, kas ir šo transportvielu inhibitori, var mazināt metiltionīnija hlorīda izdalīšanās efektivitāti. Metiltionīnija hlorīds ir spēcīgs transportvielu OCT2, MATE1 un MATE2-K inhibitors. Šīs inhibēšanas klīniskās sekas nav zināmas. Metiltionīnija hlorīds var īslaicīgi palielināt tādu zāļu iedarbību, kas galvenokārt tiek izvadītas caur nierēm, izmantojot OCT2/MATE ceļu, ieskaitot cimetidīnu, metformīnu un aciklovīru. Tomēr šo zāļu īslaicīgā lietošanas perioda dēļ (aptuveni 3 stundas) šīm *in vitro* mijiedarbībām ir paredzama minimāla klīniskā nozīme.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par metiltionīnija hlorīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt apakšpunktu 5.3.). Ņemot vērā iespējamo reproduktīvo toksicitāti, pierādījumus, ka metiltionīnija hlorīds var šķērsot placentu, un iespēju veikt kolonoskopiju bez vizualizācijas līdzekļa izmantošanas, Lumeblue ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Informācija par metiltionīnija hlorīda /metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka metiltionīnija hlorīds /metabolīti var izdalīties zīdīšanas laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Pirms un pēc terapijas ar Lumeblue barošana ar krūti būtu jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pirms šo zāļu lietošanas sievietei, kas baro ar krūti, jāapsver, vai izmeklējumu ir iespējams atlikt, līdz sieviete būs pārtraukusi barošanu ar krūti, vai arī to, vai kolonoskopijas veikšanai ir nepieciešams ievadīt metiltionīnija hlorīdu kā vizualizācijas līdzekli, ņemot vērā aktīvās vielas un/vai metabolīta teorētisko izdalīšanos cilvēka pienā. Ja lietošana tomēr ir nepieciešama, barošana ar krūti būtu jāpārtrauc un noslauktais piens jāizlej. Parasti barošanu ar krūti iesaka atsākt 8 dienas metiltionīnija hlorīda lietošanas, pamatojoties uz to, ka metiltionīnija hlorīda eliminācijas pusperiods ir 15 ± 5 stundas.

Fertilitāte

Nav datu par metiltionīnija hlorīda ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem un *in vitro* pētījumi ar metiltionīnija hlorīdu liecina par reproduktīvo toksicitāti. *In vitro* ir pierādīts, ka metiltionīnija hlorīds samazina cilvēka spermas kustīgumu atkarībā no devas lieluma. Ir arī pierādīts, ka tas kavē kultivētu divu šūnu pēļu embriju augšanu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lumeblue nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ir atklāts, ka metiltionīnija klases zāles izraisa šādus simptomus: migrēna, reibonis, līdzsvara traucējumi, miegainība, apmulsums un redzes traucējumi. Pacientiem, kuriem ir blakusparādības, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jāaturas no šīm darbībām, kamēr saglabājas nevēlamās blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lumeblue visbiežāk izraisa hromatūriju (32,4%) un izkārnījumu krāsas maiņu (13,4%), kas turpmāko dienu laikā pakāpeniski samazinās. Ar to var būt saistīta pārejoša slikta dūša un vemšana.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības klasificētas atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā, blakusparādības uzskaitītas smaguma pakāpes samazinājuma secībā.

Tālāk sniegto datu pamatā ir klīniskie pētījumi, kas veikti ar Lumeblue. Ir ziņots par visām blakusparādībām, kuras sastopamas biežāk nekā placebo. Turklāt turpmākajā tabulā ir iekļautas zināma biežuma blakusparādības, par kurām ziņots, intravenozi lietojot metiltionīnija hlorīdu methemoglobīnēmijas ārstēšanai.

Orgānu sistēmu klase	Blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^a	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis ^b	Ļoti bieži
	Disgeizija ^b	Ļoti bieži
	Parestēzija ^b	Ļoti bieži
	Nemiers ^b	Bieži
	Galvassāpes ^b	Bieži
	Migrēna	Retāk
	Serotonīna sindroms (līdztekus lietojot serotonīnerģiskas zāles, skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)	Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Retāk
	Aizlikts deguns	Retāk
	Iesnas	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Izkārnījumu krāsas maiņa	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Bieži
	Vemšana ^c	Bieži
	Slikta dūša ^c	Bieži
	Hematemēze	Retāk
	Caureja	Retāk
	Nepatīkama sajūta vēderā	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ādas krāsas izmaiņas (zila) ^{b,c}	Ļoti bieži
	Svīšana ^b	Ļoti bieži
	Asinsizplūdums	Retāk
	Svīšana naktī	Retāk
	Nieze	Retāk
	Izsitumi	Retāk
	Teleangiektāzija	Retāk

	Fotosensitivitāte	Nav zināms
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Sāpes ekstremitātēs ^b	Ļoti bieži
	Sāpes sānos	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hromatūrija	Ļoti bieži
	Poliūrija	Retāk
	Dizūrija	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes krūtīs ^b	Bieži
	Sāpes	Retāk
	Drebuļi	Retāk
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Slikta dūša procedūras laikā	Retāk

^a Tabulā ziņoto anafilaktisko reakciju iekļaušana atspoguļo atsevišķus un spontānus ziņojumus literatūrā. Lumeblue klīniskajos pētījumos anafilaktiskas reakcijas gadījumi nav konstatēti.

^b Šie termini ir iekļauti, jo klīniskajos pētījumos ar intravenozi ievadītu metiltionīnija hlorīdu par tiem tika ziņots ļoti bieži vai bieži.

^c Skatīt nākamo sadaļu: Sīkāku informāciju skatīt sadaļā "Noteiktu blakusparādību raksturojums".

Noteiktu blakusparādību raksturojums

Biežas blakusparādības

Klīniskās programmas apkopotajos drošuma datos visbiežāk sastopamie ar ārstēšanu saistītie nevēlamie notikumi (*treatment emergent adverse event*, TEAE) bija hromatūrija un izkārnījumu krāsas maiņa, kā aprakstīts iepriekš. Turklāt klīniskajos pētījumos ar intravenozi ievadītu metiltionīnija hlorīdu ir ziņots par ādas krāsas izmaiņām, un tas var izraisīt *in vivo* kontroles ierīču darbības traucējumus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Lietojot metiltionīnija hlorīdu intravenozi kopā ar serotonergiskām zālēm, ir ziņots par serotonīna sindromu. Pacienti, kam metiltionīnija hlorīds ievadīts kopā ar serotonīnerģiskām zālēm, jākontrolē serotonīna sindroma rašanās. Ja parādās serotonīna sindroma simptomi, jāpārtrauc terapija un jāuzsāk uzturošā terapija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Slikta dūša un vemšana

Slikta dūša un vemšana ir labi zināmas blakusparādības, kas saistītas ar PEG saturošu zarnu attīrīšanas līdzekļu lietošanu, tomēr klīniskajos pētījumos bija lielāka iespēja, ka pacientiem radīsies slikta dūša un vemšana, lietojot Lumeblue kombinācijā ar zarnu attīrīšanas līdzekli, nekā, lietojot tikai zarnu attīrīšanas līdzekli.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieejamā informācija par citām metiltionīnija hlorīda klases zālēm, kas ievadītas intravenozi vai citā veidā, izņemot iekšķīgi, citu indikāciju gadījumā, liecina, ka pārdozēšana var izraisīt blakusparādību saasināšanos. Lielas metiltionīnija hlorīda intravenozas devas (kumulatīva deva ≥ 7 mg/kg) ievadīšana izraisīja sliktu dūšu, vemšanu, spiediena sajūtu krūtīs, sāpes krūtīs, aizdusu, tahipnoju, tahikardiju, bažas, svīšanu, trīci, midriāzi, urīna iekrāsošanos zilganzaļā krāsā, ādas un gļotādu iekrāsošanos zilā krāsā, sāpes vēderā, reiboni, parestēziju, galvassāpes, apmulsumu, hipertensiju, mieglu

methemoglobinēmiju (līdz 7%) un elektrokardiogrammas izmaiņas (T viļņa iztaisnošanās vai inversija). Šīs blakusparādības saglabājās 2 līdz 12 stundas pēc lietošanas.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro līdz brīdim, kad pazīmes un simptomi izzūd, tajā skaitā jāveic kardiopulmonālās, hematoloģiskās un neiroloģiskās toksicitātes kontrole un nepieciešamības gadījumā jāuztur uzturošie pasākumi.

Pediatriskā populācija

Pēc 20 mg/kg metiltionīnija hlorīda ievadīšanas zīdaiņiem tika novērota hiperbilirubinēmija. 2 zīdaiņi mira pēc 20 mg/kg metiltionīnija hlorīda ievadīšanas. Abiem zīdaiņiem bija sarežģīti medicīniskie apstākļi, un metiltionīnija hlorīds tikai daļēji bija šo nāves gadījumu izraisītājs.

Pediatriskās populācijas pacienti jānovēro, jākontrolē viņu methemoglobīna līmenis un, ja nepieciešams, jāveic atbilstoši uzturošie pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Diagnostiskie līdzekļi, citi diagnostiskie līdzekļi, ATĶ kods: V04CX

Darbības mehānisms

Lumeblue ir aizkavētas un ilgstošas darbības vairāku matricu (*multi-matrix*, MMX) zāļu forma tablešu veidā, katra tablete satur 25 mg metiltionīnija hlorīda sausas vielas veidā. Tabletes ir pārklātas ar zarnās šķīstošu apvalku, kas ir noturīgs skābā pH (kuņģī), bet sadalās, ja pH ir 7 vai virs tā, kas parasti tiek sasniegts likumainās zarnas apakšgalā. Kad tabletes apvalks ir izšķīdis, ilgstošas darbības MMX zāļu forma nodrošina metiltionīnija hlorīda krāsvielas lēnu izdalīšanos, radot viendabīgu un ilgstošu izkliedi uz resnās zarnas gļotādas virsmas.

Metiltionīnija hlorīds ir zināms kā “vitāla krāsviela”, kas nozīmē “krāsviela vai iekrāsotājs, kas spēj iekļūt dzīvās šūnās vai audos un neizraisa tūlītējas acīmredzami degeneratīvas izmaiņas”.

Metiltionīnija hlorīds caur šūnas membrānu iekļūst aktīvi absorbējošu šūnu, piemēram, tievās zarnas un resnās zarnas šūnu citoplazmā, tādējādi iekrāsojot šo orgānu epitēliju. Vitālās, absorbējošās krāsvielas, piemēram, metiltionīnija hlorīds, padara izteiktāku bojājumu virspusējo struktūru, izmantojot gļotādas aktīvo iekrāsošanos atšķirīgās pakāpēs, izceļot kontrastu un arī atšķirības starp dažādiem šūnu veidiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kopumā tika veikti septiņi klīniskie pētījumi. Šo zāļu efektivitāte tika novērtēta vienā 3. fāzes pamatpētījumā (CB-17-01/06).

Pētījums CB-17-01/06 bija 3. fāzes daudzcentru, daudznacionāls, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, paralēlu grupu pētījums, lai novērtētu adenomas vai karcinomas atklāšanas biežumu pacientiem, kuriem veikta drošības vai novērošanas kolonoskopijas augstas izšķirtspējas baltās gaismas (*high definition white light*, HDWL) kolonoskopija pēc resnās zarnas gļotādas iekrāsošanas un kontrasta palielināšanas ar metiltionīnija hlorīda tabletēm (salīdzinot ar placebo tabletēm un vienu pašu zelta standarta HDWL kolonoskopiju). Sākot ar vēlu pēcpusdienu dienā pirms kolonoskopijas visi pētījuma dalībnieki saņēma 4 litrus PEG saturoša zarnu attīrīšanas līdzekļa. Pētījuma dalībniekiem tika nozīmētas attiecīgi 3, 3 un 2 x 25 mg tabletes pēc otrā, trešā un ceturtā litra zarnu attīrīšanas līdzekļa saņemšanas. Pētījuma dalībnieki ik pēc 15 minūtēm izdzēra vismaz 250 ml līdzekļa, tādējādi pētījuma zāļu un zarnu attīrīšanas līdzekļa lietošana tika pabeigta 4 stundas pēc zarnu attīrīšanas

līdzekļa lietošanas uzsākšanas. Pētījumā piedalījās gan pilnas devas (200 mg) grupa, gan mazas devas (100 mg) grupa, kas bija iekļauta, lai palīdzētu maskēt pilnas devas aktīvo grupu.

Primārais mērķa kritērijs: adenomas atklāšanas biežums (adenoma detection rate, ADR)

Pētījuma CB-17-01/06 primārais mērķa kritērijs bija ADR, kas definēta kā pacientu daļa ar vismaz vienu histoloģiski pierādītu adenomu vai karcinomu. Histoloģiski pierādīta adenoma tika definēta kā atbilstoša Vīnes klasifikācijas 3. līdz 4.2. kategorijai, jeb kā tradicionāla zobota adenoma (*traditional serrated adenoma*, TSA) vai plakana zobota adenoma (*sessile serrated adenoma*, SSA). Histoloģiski pierādīta karcinoma tika definēta kā atbilstoša Vīnes klasifikācijas 4.3. līdz 5.b kategorijai. Visi randomizētie pētījuma dalībnieki, kuri saņēma vismaz vienu pētāmo zāļu devu un kuriem tika veikta kolonoskopija, neatkarīgi no izpildes gaitas, tika definēti kā primārās analīzes populācija. Primārais mērķa kritērijs tika analizēts, izmantojot loģistisko regresiju, iekļaujot regresijas modeli ārstēšanu, centru, vecumu, dzimumu, kolonoskopijas iemeslu un ekscīziju skaitu kā fiksētos efektus. Primārā mērķa kritērija rezultāti ir sniegti tālāk ietvertajā 1. tabulā.

1. tabula: Pētījuma CB-17-01/06 efektivitātes rezultāti - primārais mērķa kritērijs: ADR

Adenomas atklāšanas biežums (ADR)	Metiltionīnija hlorīda tabletes salīdzinājumā ar placebo		
Absolūtā vērtība	56,29% pret 47,81%		
Ietekmes nozīmīgums	8,48%		
Pielāgotā krusteniskā attiecība (KA)	Punkta novērtējums	95% Ticamības intervāla robežas	p vērtība
KA bez loģistiskās regresijas	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
KA ar loģistisko regresiju	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
KA ar loģistisko regresiju, izņemot ekscīzijas kā regresijas kovariātu	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Sekundārais mērķa kritērijs: kļūdainu apstiprinājumu koeficients (false positive rate, FPR)

FPR ieviesa, lai kontrolētu iespējamās kļūdaini apstiprinātos pētījuma rezultātus, jo augsts FPR norādītu uz lielāku paraugu ņemšanas daudzumu metiltionīnija hlorīda tablešu grupā, vienlaikus nepalielinoties “trāpījumu procentam” atklājot pacientus ar pozitīviem bojājumiem (adenomām vai karcinomām). Šajā gadījumā tika izvirzīta hipotēze par pozitīvu atšķirību starp metiltionīnija hlorīda tabletēm un placebo (t.i., FPR palielināšanos), un maksimālā robežvērtība (nelīdzvērtīguma robeža) tika noteikta 15% apmērā.

Tālāk ievietotajā 2. un 3. tabulā ir atspoguļots FPR gan pētījuma dalībnieku, gan ekscīzijas līmenī.

Metiltionīnija hlorīda tablešu FPR nebija statistiski mazāk izteikts nekā placebo gan pētījuma dalībnieku, gan ekscīzijas līmenī. FPR pētījuma dalībnieku līmenī terapijas grupā bija skaitliski mazāks (-6,44%) nekā placebo grupā. Ekscīzijas līmenī metiltionīnija hlorīda tablešu FPR bija skaitliski nedaudz lielāks (+2,63%) nekā placebo, taču to neuzskatīja par klīniski nozīmīgu atšķirību. Šie dati apliecina metiltionīnija hlorīda tablešu efektivitāti, vizualizējot bojājumus, kas vēlāk tika noteikti kā adenoma un karcinoma.

2. tabula: Pētījuma CB-17-01/06 efektivitātes rezultāti - sekundārais mērķa kritērijs: FPR (pētījuma dalībnieku līmenis)

Kļūdainu apstiprinājumu koeficients (FPR) (pētījuma dalībnieku līmenis)	Metiltionīnija hlorīda tabletes / placebo
Absolūtā vērtība	23,31% pret 29,75%

Pielāgotā krusteniskā attiecība (KA)	Punkta novērtējums	95% Ticamības intervāla robežas	p vērtība
Ietekmes nozīmīgums = FPR atšķirības ($\geq 15\%$ sliekšnis nulles hipotēzes noraidīšanai)	-6,44	[-13,07, 0,19]	< 0,0001

3. tabula: Pētījuma CB-17-01/06 efektivitātes rezultāti - sekundārais mērķa kritērijs: (FPR) (ekscīzijas līmenis)

Kļūdainu apstiprinājumu koeficients (FPR) (ekscīzijas līmenis)	Metiltionīnija hlorīda tabletes / placebo		
Absolūtā vērtība	49,79% pret 47,16%		
Pielāgotā krusteniskā attiecība (KA)	Punkta novērtējums	95% Ticamības intervāla robežas	p vērtība
Ietekmes nozīmīgums = FPR atšķirības ($\geq 15\%$ sliekšnis nulles hipotēzes noraidīšanai)	2,63	[-1,55, 6,81]	< 0,0001

Tālāk esošajās tabulās ir sniegti turpmāki iepriekš noteikti un pēc rezultātiem klīniski nozīmīgi mērķa kritēriji, kas noteikti III fāzes pamatpētījumā (CB17-01/06):

4. tabula: Pētījuma CB-17-01/06 efektivitātes rezultāti - sekundārais mērķa kritērijs: pētāmo personu daļa, kam ir vismaz viena adenoma

Pētāmo personu daļa, kam ir vismaz viena adenoma	Metiltionīnija hlorīda tabletes / placebo		
Absolūtā vērtība	55,88% pret 47,18%		
Pielāgotā krusteniskā attiecība (KA)	Punkta novērtējums	95% Ticamības intervāla robežas	p vērtība
Ietekmes nozīmīgums - atšķirīgas proporcijas	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
KA bez loģistiskās regresijas	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

5. tabula: Pētījuma CB-17-01/06 efektivitātes rezultāti - izpētes mērķa kritērijs: pētāmo personu daļa, kam ir vismaz viens ne-polipoīds bojājums

Pētāmo personu daļa, kam ir vismaz viens ne-polipoīds bojājums	Metiltionīnija hlorīda tabletes / placebo		
Absolūtā vērtība	43,92% pret 35,07%		
Pielāgotā krusteniskā attiecība (KA)	Punkta novērtējums	95% Ticamības intervāla robežas	p vērtība
Ietekmes nozīmīgums - atšķirīgas proporcijas	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
KA bez loģistiskās regresijas	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
KA ar loģistisko regresiju	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

6. tabula: *Post hoc* analīze: pētāmo personu daļa, kam ir vismaz viena ne-polipoīda adenoma vai karcinoma

Pētāmo personu daļa, kam ir vismaz viena ne-polipoīda adenoma vai karcinoma	Metiltionīnija hlorīda tabletes / placebo		
Absolūtā vērtība	25,77% pret 19,21%		
Pielāgotā krusteniskā attiecība (KA)	Punkta novērtējums	95% Ticamības intervāla robežas	p vērtība
Ietekmes nozīmīgums - atšķirīgas proporcijas	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
KA bez loģistikās regresijas	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskie pētījumi liecina, ka metiltionīnija hlorīds tiek labi absorbēts, lietojot iekšķīgi, un ātri iesūcas audos. Lielākā devas daļa tiek izvadīta ar urīnu, parasti leikometiltionīnija hlorīda veidā.

Uzsūkšanās

Pēc metiltionīnija hlorīda tablešu 200 mg (8 ilgstošās darbības tabletes, katra 25 mg) kopējās devas lietošanas iekšķīgi, veseliem pētījuma dalībniekiem maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija $1,15 \pm 0,26$ mcg/ml, bet vidējais laiks līdz maksimālajai koncentrācijai (T_{max}) bija 16 stundas (10 – 24 stundas). Tika aprēķināts, ka absolūtā biopieejamība ir aptuveni 100%.

Biotransformācija

Metiltionīnija hlorīds cilvēka hepatocītu kultūrā *in vitro* inhibē vairākus CYP izoenzīmus, tostarp 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4/5, un inducē CYP izoenzīmus 1A2 un 2B6, bet ne 3A4. *In vitro* metiltionīnija hlorīds darbojas kā P-gp substrāts un vājš inhibitors un kā OAT-3, OCT2, MATE1 un MATE2-K substrāts (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

1. fāzes klīniskajā pētījumā ar 200 mg metiltionīnija hlorīda neizmainītā metiltionīnija hlorīda kumulatīvā izdalīšanās 60 stundu laikā pēc devas lietošanas bija aptuveni $39 \pm 16\%$ no lietotās devas. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) bija aptuveni 15 stundas.

Īpašās populācijas

Klīniskajos pētījumos apakšgrupu analīzes, kas balstītas uz vecumu un dzimumu, neuzrādīja nekādas drošības un efektivitātes atšķirības. Dati par pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir ierobežoti.

Gados vecāki cilvēki

Metiltionīnija hlorīda tabletes tika pētītas pētījuma dalībniekiem, kuriem tika veikta skrīninga vai novērošanas kolonoskopija, kuru vidējais vecums bija 58,4 gadi (diapazonā no 21 līdz 80 gadiem) un 250 pētījuma dalībnieki bija vismaz 65 gadus veci, tādējādi pētījuma dalībnieku populācija pārstāvēja paredzēto klīnisko populāciju, tomēr dati par pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir ierobežoti. Kopumā šo zāļu drošuma profils neatkarīgi no vecuma bija visumā līdzīgs. Tādēļ tiek ierosināts, ka saistībā ar vecumu nav nepieciešami ne brīdinājumi, ne devas pielāgošana.

Nieru darbības traucējumi

Retrospektīvā drošības datu kopas analīzē, kurā tika identificēti pētījuma dalībnieki ar zināmas pakāpes nieru darbības traucējumiem, tika secināts, ka TEAE sastopamība un struktūra pacientiem, kuri lietoja metiltionīnija hlorīda tabletes, atbilda novērotajai apkopotajai drošības datu bāzei, un tādēļ

saistībā ar viegliem nieru funkciju traucējumiem nav nepieciešami ne brīdinājumi, ne devas pielāgošana. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami, tādēļ šīs zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Retrospektīvā drošības datu kopas analīzē, kurā tika identificēti pētījuma dalībnieki ar zināmas pakāpes aknu darbības traucējumiem, tika secināts, ka TEAE sastopamība un struktūra pacientiem, kuri lietoja metiltionīnija hlorīda tabletes, atbilda novērotajai apkopotajai drošības datu bāzei, un tādēļ saistībā ar viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešami ne brīdinājumi, ne devas pielāgošana. Nav pieejama informācija par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos tika uzskatīts, ka līmenis, pie kura nav novērojami nevēlami efekti, (*no observed adverse effect level*, NOAEL) ir 600 mg/četras dienas. Tādējādi neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamās. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Genotoksicitāte

Ir pierādīts, ka metiltionīnija hlorīds ir mutagēns gēnu mutācijas testos baktēriju un peļu limfomas šūnās, taču ne *in vivo* peļu mikrokodolu testā, ja to ievada intravenozi devā 62 mg/kg.

Kancerogenitāte

Iegūti daži pierādījumi par metiltionīnija hlorīda kancerogēno iedarbību uz peļu un žurku tēviņiem, neskaidri pierādījumi par kancerogēno iedarbību uz peļu mātītēm un nav pierādījumu par kancerogēno iedarbību uz žurku mātītēm.

Reproduktīvā toksikoloģija

Pētījumos ar dzīvniekiem metiltionīnija hlorīds izraisīja nevēlamu attīstības iznākumu žurkām un trušiem, lietojot to iekšķīgi organoģenēzes laikā. Piesardzības nolūkā metiltionīnija hlorīda lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Literatūrā pieejamie pētījumi liecina, ka metiltionīnija hlorīda iedarbība izraisa spermas kustīguma samazināšanos *in vitro* un teratogēnu ietekmi uz embrija un augļa attīstību žurkām un trušiem. Tomēr pēc 3 mēnešus ilgas metiltionīnija hlorīda lietošanas iekšķīgi, ne žurku tēviņiem, ne mātītēm nebija negatīvas ietekmes uz reproduktīvās sistēmas mērījumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Stearīnskābe 50 (E570)
Sojas lecitīns (E322)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Hipromeloze 2208 (E464)
Mannīts (E421)
Talks (E553b)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Metakrilskābes - metilmetakrilāta kopolimērs (1:1)
Metakrilskābes - metilmetakrilāta kopolimērs (1:2)
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Trietilcitrāts (E1505)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Poliamīda/alumīnija/PVH folijas blisteris ar alumīnija izspiežamo foliju.

Iepakojumā pieejamas 8 ilgstošās darbības tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson's Quay
Dublīn 2
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1470/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 19. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lumeblue 25 mg ilgstošās darbības tabletes
methylothioninium chloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 25 mg metiltionīnija hlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecītīnu. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošās darbības tabletes.
8 ilgstošās darbības tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Norīt veselu. Tabletes nesasmalcināt un nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1470/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lumeblue

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lumeblue 25 mg ilgstošās darbības tabletes
methylothioninium chloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Cosmo Technologies Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Lumeblue 25 mg ilgstošās darbības tabletes methylthioninium chloride

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās viņiem var nodarīt ļaunumu.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lumeblue un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jums jāzina pirms Lumeblue lietošanas
3. Kā lietot Lumeblue
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lumeblue
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lumeblue un kādam nolūkam tās lieto

Lumeblue satur metiltionīnija hlorīdu (zināms arī kā metilēnzilais). Šīs zāles ir zila krāsveila.

Šīs zāles lieto pieaugušajiem, lai uz laiku iekrāso tu resno zarnu pirms kolonoskopijas, kuras laikā taisnajā zarnā tiek ievietots lokans instruments zarnas iekšpuses apskatei. Iekrāsošana ļauj ārstam daudz skaidrāk redzēt resnās zarnas iekšpusi un uzlabo anomāliju atklāšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Lumeblue lietošanas

Nelietojiet Lumeblue šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret **metiltionīnija hlorīdu, zemesriekstiem** vai **soju**, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir konstatēta **glikozes 6-fosfāta dehidrogenāzes (G6PD) nepietiekamība**;
- ja Jūs esat **grūtniece** vai domājat, ka jums **varētu būt grūtniecība**, vai arī ja **barojat bērnu ar krūti**, jo Jūsu ārsts var izlemt, ka Jums šīs zāles pirms procedūras nav jālieto.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja lietojat noteiktus antidepresantus vai zāles psihisko slimību ārstēšanai. Piemēram:
 - selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI) antidepresantus, piemēram, fluoksetīnu, fluvoksamīnu, paroksetīnu, sertralīnu, citaloprāmu, escitaloprāmu un zimeldīnu;
 - bupropionu, venlafaksīnu, mirtazapīnu, klomipramīnu, buspironu;
 - zāles, kas klasificētas kā monoamīnoksidāzes inhibitori (bieži izmanto depresijas ārstēšanai).

Metiltionīnija hlorīda injicēšana (vēnā) pacientiem, kas lieto arī šīs zāles, dažreiz ir izraisījusi dzīvību apdraudošas komplikācijas, ko sauc par serotonīna sindromu. Nav zināms, vai serotonīna sindroms var rasties, ja metiltionīnija hlorīdu lieto tablešu formā. Jūsu ārsts izlems, kā rīkoties, ja lietojat antidepresantus vai citas zāles psihisku slimību ārstēšanai.

Šīs zāles var izraisīt ādas fotosensibilizācijas reakciju (sauļes apdegumam līdzīgu reakciju), kad āda tiek pakļauta stiprai gaismas iedarbībai – gaismas terapijai, gaismai operāciju zālēs un pulsa oksimetros. Jums būtu jāveic aizsargpasākumi pret gaismas iedarbību.

Jūsu urīns vai fekālas var iekrāsoties zilganzaļā krāsā, un āda var iekrāsoties zila, kad Jūs tiekat ārstēti ar šīm zālēm. Šādas krāsas izmaiņas ir sagaidāmas un pāries pēc ārstēšanas beigām.

Šīs zāles var ietekmēt skābekļa piesātinājuma asinīs vai anestēzijas dziļuma noteikšanai izmantojamo uzraudzības ierīču rādījumu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam, jo nav zināms, vai šajā vecuma grupā šīs zāles ir drošas un efektīvas.

Citas zāles un Lumeblue

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja citas zāles lieto kopā ar Lumeblue, tas var ietekmēt katru zāļu darbību vai to, kā organisms tās pārstrādā un izvada.

Papildus antidepresantiem un citām zālēm psihisku slimību ārstēšanai, kas minētas sadaļā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, pirms šo zāļu lietošanas jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis:

- zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai, piemēram, amiodaronu, digoksīnu un hinidīnu,
- varfarīnu, asins trombu veidošanās novēršanai,
- zāles vēža ārstēšanai, piemēram, alektinību, everolimu, lapatinību, nilotinību un topotekānu,
- zāles, ko lieto pārstādītu orgānu atgrūšanas novēršanai, piemēram, ciklosporīnu, sirolimu un takrolimu,
- zāles HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonavīru un sakvinavīru,
- zāles migrēnas ārstēšanai, piemēram, dihidroergotamīnu, ergotamīnu,
- zāles nemiera un bezmiega ārstēšanai, piemēram, diazepāmu,
- sedatīvas zāles, piemēram, midazolāmu un propofolu,
- antihistamīna līdzekļus alerģiju ārstēšanai, piemēram, difenhidramīnu vai prometazīnu,
- probenecīdu podagras ārstēšanai,
- fenitoīnu epilepsijas ārstēšanai,
- pimozīdu psihozes un šizofrēnijas ārstēšanai,
- zāles spēcīgu sāpju novēršanai, piemēram, alfentanilu, fentanilu un petidīnu (zināms arī kā meperidīns),
- cimetidīnu kuņģa čūlas un skābes atvīļņa ārstēšanai,
- metformīnu 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai,
- aciklovīru *herpes simplex* vīrusa infekciju (piem., aukstumpupu, dzimumorgānu kārpas) un *varicella zoster* vīrusa infekciju (piem., vējbaku, jostas rozes) ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, jo nav zināms, vai šīs zāles var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja laikā, kad barojat bērnu ar krūti, Jums ir nepieciešams veikt kolonoskopiju, Jūsu ārsts var izlemt, ka Jums šīs zāles nav jālieto.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Lumeblue lietošana ietekmēs jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, kas var pasliktināt spēju vadīt transportlīdzekļus vai droši apkalpot mehānismus, piemēram, migrēna, reibonis vai redzes traucējumi, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr nejutīsieties labāk.

Lumeblue satur sojas lecitīnu.

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret **zemesriekstiem** vai **soju**.

3. Kā lietot Lumeblue

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Šīs zāles tiek piegādātas tablešu veidā. Tās jānorij veselas, jo tām ir īpašs apvalks, kas nodrošina, ka tās caur kuņģi nonāk tālāk un sadalās tikai zarnās, atbrīvojot metiltionīnija hlorīdu, kas iekrāso resno zarnu zilā krāsā. Tabletes nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt.

Jūs saņemsiet iepakojumu ar 8 tabletēm (kopā 200 mg metiltionīnija hlorīda). Tās visas jālieto 2 stundu laikā, vakarā pirms paredzētās kolonoskopijas. Ārsts Jums paskaidros, kā jālieto tabletes, ko parasti lieto kopā ar zarnu attīrīšanas līdzekli (zāles resnās zarnas iztukšošanai).

Lietojiet šīs tabletes tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Parastie norādījumi ir šādi:

1. Pēc tam, kad būsiert izdzēris vismaz 1 litru zarnu attīrīšanas līdzekļa (vai ūdens) lietojiet pirmo devu, kas sastāv no 3 tabletēm.
2. Nogaidiet 1 stundu un lietojiet otro devu, kas sastāv no 3 tabletēm.
3. Nogaidiet vēl vienu stundu un lietojiet pēdējo devu, kas sastāv no 2 tabletēm.

Ja esat lietojis Lumeblue vairāk nekā noteikts

Kastīte satur vienu pilnu Lumeblue devu. Tāpēc nav iespējams lietot Lumeblue vairāk nekā noteikts. Ja tomēr esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, Jums var rasties dažas no 4. punktā minētajām blakusparādībām. Ja domājat, ka esat lietojis šīs zāles vairāk nekā noteikts, pēc iespējas ātrāk pastāstiet par to savam ārstam vai medmāsai.

Ja pamanāt kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam:

- slikta dūša vai vemšana, vai sāpes vēderā,
- nenormāli ātra sirdsdarbība vai sāpēs krūtīs,
- spiediena sajūta krūtīs vai apgrūtināta elpošana (piem., elpas trūkums),
- apmulsums, reibonis vai galvassāpes,
- svīšana, trīce, vājuma sajūta, bālāka āda nekā parasti vai arī āda kļūst zila,
- methemoglobīna līmeņa paaugstināšanās (patoloģiska hemoglobīna veids asinīs),
- augsts asinsspiediens.

Ja esat aizmirsis lietot vienu vai vairākas Lumeblue devas

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes, lietojiet nākamo tablešu devu saskaņā ar zarnu attīrīšanas shēmu, ko Jums iedevis ārsts. Var būt noderīgi uzstādīt modinātāju, lai atgādinātu, kad jālieto zāles.

Ja pārtraucat lietot Lumeblue

Kolonoskopijas laikā pastāstiet ārstam, ka neesat lietojis visas tabletes.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tālāk minētās blakusparādības ir biežas, bet pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas bažas par jebkuru blakusparādību, kas Jums rodas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Urīna krāsas maiņa
- Izkārnījumu krāsas maiņa
- Reibonis
- Garšas sajūtas izmaiņas
- Durstīšanas un tirpšanas sajūta
- Sāpes vai nepatīkama sajūta plaukstās vai pēdās
- Ādas iekrāsošanās zilā krāsā
- Svīšana

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Slikta dūša
- Vemšana
- Sāpes vēderā vai krūtīs
- Galvassāpes
- Nemiers

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Saaukstēšanās simptomi, tostarp aizlikts deguns vai iesnas
- Migrēna
- Zems asinsspiediens
- Klepus
- Asiņu vemšana
- Asinsizplūdumam līdzīga ādas krāsas maiņa
- Svīšana naktī
- Niezoša āda
- Izsitumi
- Zirnekļvēnas
- Sāpes mugurā vai sānos
- Nenormāli liels urīna daudzums, vai sāpīga vai apgrūtināta urinēšana
- Vispārējas sāpes
- Drebuļi

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Serotonīna sindroma pazīmes, piemēram, muskuļu spazmas, neveiklība, trīce, apjukums vai citas psihiskas izmaiņas
- Anafilaktiskas reakcijas pazīmes, piemēram, niezoši izsitumi, rīkles vai mēles pietūkums, elpas trūkums.
- Fotosensitivitāte

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lumeblue

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai pamanāt viltojuma pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lumeblue satur

- Aktīvā viela ir metiltionīnija hlorīds. Katra ilgstošās darbības tablete satur 25 mg metiltionīnija hlorīda.
- Citas sastāvdaļas ir
Tabletes kodols: stearīnskābe 50 (E570), sojas lecitīns (E322) - skatīt 2. punkta sadaļu "Lumeblue satur sojas lecitīnu", mikrokristāliskā celuloze (E460), hipromeloze 2208 (E464), mannīts (E421), talka (E553b), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b)
Tabletes apvalks: Metakrīlskābes - metilmetakrilāta kopolimērs, talka (E553b), titāna dioksīds (E171), trietilcitrāts (E1505)

Lumeblue ārējais izskats un iepakojums

Lumeblue ilgstošās darbības tabletes ir pelēkbaltas līdz gaiši zilas, apaļas, abpusēji izliektas zarnās šķīstošās tabletes. Ilgstošās darbības tabletes ir pieejamas blisteriepakojumos ar 8 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>