

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lumeblue 25 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 25 mg ta' methylthioninium chloride.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 3 mg ta' soya lecithin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina bil-mod.

Pilloli miksija b'mod enteriku, ta' lewn offwajt għal blu ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dimensjonijiet approssimattivi ta' 9.5 mm x 5.3 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lumeblue huwa indikat bħala aġent dijanjostiku li jtejjeb il-viżwalizzazzjoni ta' leżjonijiet kolorettali f'pazjenti adulti sottoposti għal skrinjar jew għal kolonoskopija ta' sorveljanza (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti inklużi l-anzjani (> 65 sena)

Id-doża totali rakkomandata hija 200 mg methylthioninium chloride, li tikkorrispondi għal tmien pilloli ta' 25 mg.

Id-doża totali tal-prodott mediċinali għandha tittiehed mill-ħalq waqt jew wara t-tehid ta' volum baxx (eż. 2 L) jew volum għoli (eż. 4 L) tal-preparazzjoni għat-tindif tal-imsaren ibbażata fuq polyethylene glycol (PEG) u għandha titlesta filgħaxija ta' qabel il-kolonoskopija biex jiġi żgurat li jkun hemm biżżejjed hin biex il-pilloli jgħaddu mill-kolon u jirrilixxaw il-methylthioninium chloride hemmhekk qabel il-kolonoskopija.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi. Il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever peress

li m'hemmx *data* f'dan il-grupp ta' pazjenti u methylthioninium chloride jitnehha b'mod predominanti mill-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat. M'hemmx esperjenza f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ, mingħajr ma jitfarrku, jinqasmu jew jintmagħdu. Il-pilloli huma miksija b'rita reżistenti għall-istonku li tiffaċilita t-twassil tal-materjal koloranti fil-kolon. It-tkissir tar-rita reżistenti għall-istonku billi l-pilloli jitfarrku jew jintmagħdu jista' jikkawża rilaxx bikri tal-materjal koloranti fil-parti ta' fuq tal-passaġġ gastrointestinali, bil-possibbiltà ta' telf tal-effikaċja tal-kura.

Il-pazjent għandu jiehu l-prodott mediċinali mar-regimen għat-tindif tal-imsaren ibbażat fuq PEG ta' volum baxx (eż. 2 L) jew volum għoli (eż. 4 L), magħżul mill-fornitur tal-kura tas-saħħa skont l-iskeda ta' dożaġġ t'hawn taht:

- L-ewwel doża ta' 3 pilloli għandha tittiehed wara li l-pazjent jixrob mill-inqas 1 L tal-preparazzjoni għat-tindif tal-imsaren;
- It-tieni doża ta' 3 pilloli għandha tittiehed siegħa wara l-ewwel doża;
- L-aħħar doża ta' 2 pilloli għandha tittiehed siegħa wara t-tieni doża.

Il-pilloli għandhom jittiehdu mill-ħalq mal-preparazzjoni għat-tindif tal-imsaren magħżula mill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew b'volumi ta' ilma ekwivalenti u l-iskeda ta' dożaġġ proposta hija kompatibbli jew ma' doża sħiħa jew ma' preparazzjonijiet tal-imsaren ta' doża maqsuma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-karawett jew għas-sojja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1;
- Pazjenti b'defiċjenza magħrufa ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD);
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sindrome ta' serotonin

Is-sindrome ta' serotonin ġie rrapportat bl-użu ta' methylthioninium chloride meta ngħata minn golvini flimkien ma' prodotti mediċinali serotoninergici. Mhux magħruf jekk hemmx riskju ta' sindrome ta' serotonin meta methylthioninium chloride jingħata mill-ħalq bi preparazzjoni għal kolonoskopija. Il-pazjenti kkurati b'methylthioninium chloride flimkien ma' prodotti mediċinali serotoninergici għandhom jiġu mmonitorjati għall-feġġa tas-sindrome ta' serotonin. Jekk ikun hemm sintomi tas-sindrome ta' serotonin, l-użu tal-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura ta' sostenn (ara sezzjoni 4.5).

Sensittività għad-dawl

Methylthioninium chloride jista' jikkawża reazzjoni ta' fotosensittività fil-ġilda meta jkun espost għal sorsi ta' dawl qawwija, bħal fototerapija, daww li jinsabu fis-swali tal-operazzjonijiet jew lokalment minn apparat li jdawwal bħal ossimetri tal-polz.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jieħdu miżuri protettivi kontra esponiment għad-dawl, minhabba li wara l-ġħoti ta' methylthioninium chloride tista' sseħħ fotosensittività.

Kolorazzjoni ġenerali

Methylthioninium chloride jagħti kulur blu fl-aħdar lill-awrina, lill-ippurgar u kulur blu lill-ġilda li jista' jfixxkel dijanjożi ta' ċjanożi.

Interferenza ma' apparat ta' monitoraġġ *in vivo*

Qari mhux preċiż ta' impulsi ta' ossimetru

Il-preżenza ta' methylthioninium chloride f'id-demm tista' tirriżulta f'sottovalutazzjoni tal-qari tas-saturazzjoni tal-ossigenu permezz ta' ossimetrija tal-polz. Jekk wara l-ġħoti tal-prodott mediċinali jkun meħtieġ kejl tas-saturazzjoni tal-ossigenu, huwa rrakkomandat li, meta tkun disponibbli, tiġi ċċekkjata s-saturazzjoni tal-ossigenu permezz ta' ossimetrija ta' CO.

Monitoraġġ tal-indiċi bispettrali

Ġie rrapportat tnaqqis fl-indiċi bispettrali (BIS, bispectral index) wara l-ġħoti ta' prodotti tal-klassi ta' methylthioninium chloride. Jekk Lumeblue jingħata waqt il-kirurgija, għandhom jintużaw metodi alternattivi għall-valutazzjoni tal-intensità tal-anestesija.

Twissija ta' sustanza mhux attiva

Dan il-prodott mediċinali fih soya lecithin. Jekk pazjent huwa allergiku għall-karawett jew għas-sojja, dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża (ara sezzjoni 4.3).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali li ġejjin ġew irrappurtati għal prodotti mediċinali li fihom methylthioninium chloride.

Prodotti mediċinali serotonergici

Reazzjonijiet serji fis-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system) ġew irregistrati meta methylthioninium chloride ngħata b'użu ġol-vini lil pazjenti li kienu qed jieħdu ċerti prodotti mediċinali psikjatriċi (ara sezzjoni 4.4). Sehhew każijiet irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu prodotti mediċinali psikjatriċi serotonergici speċifiċi, jiġifieri inibitur selettiv tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor), inibitur tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin-norepinephrine (SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor), inibituri ta' monoaminoxidase jew clomipramine. Mhux magħruf jekk hemmx riskju ta' sindrome ta' serotonin meta methylthioninium chloride jingħata mill-ħalq bi preparazzjoni għal kolonoskopija.

Fi studji kliniċi, l-esponiment sistemiku massimu għal methylthioninium chloride (koncentrazzjoni massima fil-plażma [C_{max}]) kien aktar baxx għal methylthioninium chloride mogħti mill-ħalq milli għal methylthioninium chloride mogħti minn ġol-vina, li jissuggerixxi riskju aktar baxx ta' effetti sistemiċi bħas-sindrome ta' serotonin li jseħħu b'methylthioninium chloride mogħti mill-ħalq milli b'methylthioninium chloride mogħti minn ġol-vina.

Sustanzi metabolizzati minn enzimi ta' cytochrome P450

Hemm informazzjoni klinika limitata dwar l-użu konkomitanti ta' methylthioninium chloride ma' prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn isoenzimi CYP. Studji *in vitro* indikaw li methylthioninium chloride jinibixxi firxa ta' isożimi CYP *in vitro*, inkluż 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, u 3A4/5. Dawn l-interazzjonijiet jista' jkollhom rilevanza klinika bi prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq li jiġu metabolizzati minn waħda minn dawn l-enzimi (eż. warfarin, phenytoin, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, pimozone, quinidine, sirolimus, u tacrolimus).

Dan il-prodott mediċinali jista' jingħata flimkien ma' anestetici/analgeziċi u/jew prodotti mediċinali sedattivi / anksjolitiċi, li ta' spiss jintużaw matul kolonoskopija li jitnehhew permezz ta' reazzjonijiet fil-fwied ta' CYPs bħal: midazolam, propofol, diazepam, diphenhydramine, promethazine, meperidine, u fentanyl. Il-konsegwenzi kliniċi ta' tibdil fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien li huma sottostrati ta' dawn l-enzimi metabolici u trasportaturi mhumix magħrufa iżda ma jistgħux jiġu esklużi.

Methylthioninium chloride jinduċi isożimi CYP 1A2 u 2B6 f'kultura ta' epatoċiti tal-bniedem, filwaqt li ma jinduċix 3A4 f'konċentrazzjonijiet nominali sa 40 µM. Madankollu, dawn l-interazzjonijiet mhumix mistennija li jkollhom xi rilevanza klinika għall-applikazzjoni ta' doża waħda tal-prodott.

Interazzjonijiet tat-trasportaturi

Hemm informazzjoni klinika limitata dwar l-użu konkomitanti ta' methylthioninium chloride ma' prodotti mediċinali li huma inibituri ta' P-gp u OAT3. Abbażi ta' studji *in vitro*, methylthioninium chloride instab li huwa sottostrat possibbli tal-proteini tat-trasport tal-membrana P-gp, OCT2, MATE1 u MATE2-K u OAT3 u prodotti mediċinali li huma inibituri ta' dawn it-trasportaturi għandhom il-potenzjal li jnaqqsu l-effiċjenza tat-tnehhija ta' methylthioninium chloride. Methylthioninium chloride huwa magħruf li huwa inibitur qawwi tat-trasportaturi OCT2, MATE1 u MATE2-K. Il-konsegwenzi kliniċi tal-inibizzjoni mhumix magħrufa. L-ghoti ta' methylthioninium chloride għandu l-potenzjal li jżid temporanjament l-esponiment ta' prodotti mediċinali li jitnehhew primarjament permezz ta' trasport renali li jinvolvi l-passaġġ OCT2/MATE, inklużi cimetidine, metformin u acyclovir. Madankollu, l-impatt kliniku ta' dawn l-interazzjonijiet *in vitro* huwa mistenni li jkun minimu minhabba l-perjodu qasir ta' għoti tal-prodott mediċinali (madwar 3 sigħat).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' methylthioninium chloride f'nisa tqal. Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Minhabba l-effetti tossiċi potenzjali fuq is-sistema riproduttiva, l-evidenza li methylthioninium chloride jista' jgħaddi mill-plaċenta, u l-għażla li wiehed jagħmel kolonoskopija mingħajr l-użu ta' sostenn ta' sustanza ta' viżwalizzazzjoni, Lumeblue huwa kontraindikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv.

Treddigh

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' methylthioninium chloride/metaboliti fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji f'annimali wrew li hemm il-potenzjal ta' eliminazzjoni ta' methylthioninium chloride/metaboliti waqt it-treddigh (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf qabel u wara l-kura b'Lumeblue (ara sezzjoni 4.3).

Qabel mal-prodott mediċinali jingħata lil mara li tkun qed tredda', għandu jiġi kkunsidrat jekk l-investigazzjoni tistax tiġi ttardjata b'mod raġonevoli sakemm il-mara tkun waqfet tredda' jew jekk ikunx meħtieġ li jingħata methylthioninium chloride bħala sustanza ta' viżwalizzazzjoni għall-kolonoskopija tagħha, filwaqt li tiġi kkunsidrata s-sekrezzjoni teoretika tas-sustanza attiva u/jew tal-metabolit fil-halib tas-sider tal-bniedem. Jekk jitqies li hemm bżonn li jingħata, it-treddigh għandu

jitwaqqaf u l-ħalib espress għandu jintrema. Huwa normali li tavża li t-treddiġh jista' jerga' jinbeda 8 ijiem wara l-ġhoti ta' methylthioninium chloride, skont *il-half-life* ta' methylthioninium chloride ta' 15 ± 5 sigħat.

Fertilità

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-impatt ta' methylthioninium chloride fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji f'annimali u *in vitro* b'methylthioninium chloride wrew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. *In vitro*, methylthioninium chloride ntwerla li jnaqqas il-motilità tal-isperma tal-bniedem b'mod li jiddependi mid-doża. Intwerla wkoll li jinibixxi t-tkabbir ta' embrijuni tal-ġrieden ikkultivati b'żewġ ċelloli (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Lumeblue għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Prodotti mediċinali tal-klassi methylthioninium instabu li jikkawżaw sintomi bħal emigranja, sturdament, disturbi fil-bilanċ, ngħas, konfużjoni u disturbi fil-vista. Pazjenti li jkollhom effetti mhux mixtieqa b'impatt potenzjali fuq il-ħila biex isuqu jew ihaddmu magni b'mod sigur, għandhom iżommu lura milli jwettqu dawn l-attivitàjiet sakemm l-effetti mhux mixtieqa jibqgħu jippersistu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Lumeblue ta' spiss jikkawża kromaturja (32.4%) u tibdil fil-kulur tal-ippurġar (13.4%), li gradwalment jonqsu matul il-jiem wara li jingħata. Huwa assoċjat ma' każijiet temporanji ta' nawsja u rimettar.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$), jew mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Id-data pprezentata hawn taht hija bbażata fuq studji kliniċi li saru b'Lumeblue. Huma rappurtati r-reazzjonijiet avversi kollha rreġistrati bi frekwenza akbar minn placebo. Barra minn hekk, fit-tabella li ġejja huma inkluzi reazzjonijiet avversi għall-mediċina bi frekwenza magħrufa, irrappurtati b'methylthioninium chloride mogħti għol-vina fil-kura ta' metemoglobinemija.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Nażofaringite	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni anafilattika ^a	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament ^b	Komuni ħafna
	Disgewżja ^b	Komuni ħafna
	Parasteżija ^b	Komuni ħafna
	Ansjetà ^b	Komuni
	Uġiġh ta' ras ^b	Komuni
	Emigranja	Mhux komuni
	Sindrome ta' serotonin (bl-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali serotonergici, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)	Mhux magħrufa
Disturbi vaskulari	Pressjoni baxxa	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla	Mhux komuni
	Kongestjoni nażali	Mhux komuni
	Rinorrea	Mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Tibdil fil-kulur tal-ippurgar	Komuni ħafna
	Uġiġh addominali	Komuni
	Rimettar ^c	Komuni
	Dardir ^c	Komuni
	Ematemesi	Mhux komuni
	Dijarea	Mhux komuni
	Skumdità addominali	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Tibdil fil-kulur tal-ġilda (blu) ^{b,c}	Komuni ħafna
	Ħruġ ta' għaraq ^b	Komuni ħafna
	Ekkimożi	Mhux komuni
	Ħruġ ta' għaraq bil-lejl	Mhux komuni
	Ħakk	Mhux komuni
	Raxx	Mhux komuni
	Telangjektasja	Mhux komuni
	Sensittività għad-dawl	Mhux magħrufa
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġh fid-dirgħajn u r-riglejn ^b	Komuni ħafna
	Uġiġh fil-ġenb	Mhux komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	Kromaturja	Komuni ħafna
	Poliurja	Mhux komuni
	Disurja	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Uġiġh fis-sider ^b	Komuni
	Uġiġh	Mhux komuni
	Tertir	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Nawsja mill-operazzjoni	Mhux komuni

^a L-inkluzjoni ta' reazzjonijiet anafilattiċi rrapportati fit-tabella tirrifletti rrapportar sporadiku u spontanju fil-letteratura. Ma ġie identifikat l-ebda każ ta' reazzjoni anafilattika waqt studji kliniċi b' Lumeblue.

^b Dawn it-termini huma inkluzi peress li kienu rrapportati bħala komuni ħafna jew komuni fi studji kliniċi

b' methylthioninium chloride permezz ta' għoti minn ġol-vina.

^c Ara s-sezzjoni ta' hawn taħt: Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi speċifiċi għal aktar dettall.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi speċifiċi

Reazzjonijiet avversi frekwenti

Fid-data miġbura dwar is-sigurtà mill-programm kliniku, l-aktar TEAE komuni relatati kienu kromaturja u tibdil fil-kulur tal-ippurgar, kif deskritt hawn fuq. Barra minn hekk, ġie rrapportat tibdil

fil-kulur tal-ġilda fi studji kliniċi b'methylthioninium chloride mogħti permezz ta' użu ġol-vina, u dan jista' jinterferixxi ma' apparat ta' monitoraġġ *in vivo* (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome ta' serotonin

Is-sindrome ta' serotonin ġie rrapportat bl-użu ta' methylthioninium chloride meta nġhata minn użu ġol-vina flimkien ma' prodotti mediċinali serotonergici. Il-pazjenti kkurati b'methylthioninium chloride flimkien ma' prodotti mediċinali serotonergici għandhom jiġu mmonitorjati għall-feġġa tas-sindrome ta' serotonin. Jekk iseħħu sintomi tas-sindrome ta' serotonin, waqqaf il-kura, u ibda l-kura ta' sostenn (ara sezzjoni 4.5).

Dardir u rimettar

In-nawsja u r-rimettar huma reazzjonijiet avversi magħrufa sew assoċjati mal-użu ta' preparazzjonijiet għat-tindif tal-imsaren ibbażati fuq PEG, madankollu fi studji kliniċi, il-pazjenti kienu aktar probabbli li jkollhom nawsja u rimettar meta jirċievu Lumeblue flimkien ma' sustanza ta' preparazzjoni għall-imsaren, milli meta jirċievu l-preparazzjoni għall-imsaren biss.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-informazzjoni disponibbli minn prodotti mediċinali oħra tal-klassi methylthioninium chloride mogħtija permezz ta' rotot minn ġol-vina, jew użi oħra mhux orali f'indikazzjonijiet oħra, turi li doża eċċessiva tista' tirriżulta f'aggravar ta' reazzjonijiet avversi. L-għoti ta' doži ġol-vina kbar (doża kumulattiva ta' ≥ 7 mg/kg) ta' methylthioninium chloride kkawża nawsja, rimettar, tagħfis fis-sider, uġiġh fis-sider, dispnea, takipneja, takikardija, arrest, tagħriq, roġħda, midrijasi, ittebbar blu fl-aħdar tal-awrina, titbiġh blu fil-ġilda u fil-membrani mukużi, uġiġh addominali, sturdament, parasteżija, uġiġh ta' ras, uġiġh, pressjoni għolja, metemoglobinemija ħafifa (sa 7%) u bidliet fl-elettrokardjogramma (l-iċċattjar jew l-inverżjoni tal-mewġa T). Dawn l-effetti damu bejn saġhtejn u 12-il siegħa wara l-għoti.

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi osservat sakemm is-sinjali u s-sintomi jkunu għaddew, inkluż monitoraġġ għal tossiċitajiet kardjopulmonari, ematologiċi u newrologiċi, u l-bidu ta' miżuri ta' sostenn kif meħtieġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Ġiet osservata iperbilirubinemija fi trabi wara l-għoti ta' 20 mg/kg methylthioninium chloride. It-trabi li mietu wara l-għoti ta' 20 mg/kg methylthioninium chloride kienu tnejn. Iż-żewġ ittrabi kellhom ċirkostanzi mediċi kumplessi u methylthioninium chloride kien biss parzjalment responsabbli.

Il-pazjent pedjatriku għandu jinżamm taħt osservazzjoni, il-livell ta' metemoglobina għandu jiġi mmonitorjat u għandhom jittiehdu miżuri ta' sostenn xierqa kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi dijanjostiċi, sustanzi dijanjostiċi oħra, Kodiċi ATC: V04CX

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lumeblue huwa formulazzjoni b'hafna matriċijiet (MMX) li jerġu l-medicina bil-mod u mdewwem fil-forma ta' pilloli, li kull waħda fiha 25 mg ta' methylthioninium chloride b'hala sustanza mnixxa. Il-pilloli huma miksija b'kisja enterika li hija stabbli f'pH aċiduża (fl-istonku) iżda tinqasam f'pH ta' 7 jew aktar, normalment miksija fl-ileu terminali. Ladarba l-kisja tal-pillola tinħall, il-formulazzjoni MMX li terġi l-medicina bil-mod tipprowdi rilaxx bil-mod tal-materjal koloranti ta' methylthioninium chloride, li jirriżulta fid-dispersjoni omogġenja u fit-tul tiegħu fuq il-wieċ tal-mukosa tal-kolon.

Methylthioninium chloride huwa magħruf li hu "materjal koloranti vitali", jiġifieri "materjal koloranti jew sustanza li ttebba' li kapaċi jippenetra ċ-ċelloli ħajjin jew it-tessuti u li ma jinducix bidliet degenerattivi evidenti immedjati".

Methylthioninium chloride jittiehed minn ġol-membrana taċ-ċellola fiċ-ċitoplażma ta' ċelloli li jassorbu b'mod attiv bħal dawġ li jinsabu fl-intestin iż-żgħir u l-kolon, u b'hekk itebbghu l-epitelija ta' dawġ l-organi. Materjali koloranti ta' assorbiment vitali, bħal methylthioninium chloride, itejbu l-istruttura superficjali tal-leżjonijiet billi jisfruttaw il-grad differenzjali ta' assorbiment attiv ta' tbajja' mukużi, b'enfasi fuq il-kuntrast u għalhekk id-differenzi bejn it-tipi ta' ċelloli.

Effikaċja klinika u sigurtà

B'kollox, saru seba' studji kliniċi. L-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali giet evalwata fi studju wieħed pivotali ta' Fażi 3 (CB-17-01/06).

L-istudju CB-17-01/06 kien studju ta' Fażi 3, f'hafna ċentri, multinazzjonali, aleatorju, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, ta' grupp parallel biex jevalwa r-rata ta' detezzjoni ta' adenoma jew karċinoma f'pazjenti li kienu qed jagħmlu kolonoskopija ta' sigurtà jew sorveljanza b'dawl abjad ta' definizzjoni għolja (HDWL) wara titbiġh mukosali tal-kolon u titjib tal-kuntrast b'pilloli ta' methylthioninium chloride (meta mqabbel mal-pilloli tal-plaċebo u kolonoskopija HDWL ta' standard tad-deheb waħedha). Lejn wara nofsinhar tal-jum qabel il-kolonoskopija, l-individwi kollha ngħataw 4 litri ta' preparazzjoni għat-tindif tal-imsaren ibbażata fuq PEG. L-individwi ġew preskritti pilloli 3, 3, u 2 x 25 mg wara t-tieni, it-tielet u r-raba' litru ta' preparazzjoni għall-imsaren, rispettivament. L-individwi xorbu mill-inqas 250 mL ta' preparazzjoni kull 15-il minuta, biex b'hekk it-tehid tal-prodott mediċinali taht studju u l-preparazzjoni għat-tindif tal-imsaren ikun tlesta 4 sigħat wara l-bidu tal-preparazzjoni għat-tindif tal-imsaren. L-istudju kien jinkludi kemm il-fergħa b'doża shiħa (200 mg) kif ukoll il-fergħa b'doża baxxa (100 mg), li kienet inkluża biex tgħin fil-blinding tal-fergħa b'doża shiħa attiva.

Punt ta' tmiem primarju: rata ta' detezzjoni ta' adenoma (ADR)

Il-punt ta' tmiem primarju tal-Istudju CB-17-01/06 kienet l-ADR definita b'hala l-proporzjon ta' individwi b'mill-inqas adenoma jew karċinoma waħda li tkun giet ippruvata b'mod istoloġiku. Adenoma ppruvata b'mod istoloġiku kienet definita b'hala grad 3 sa 4.2 ta' Vjenna, jew adenoma serratata tradizzjonali (TSA) jew adenoma serratata sessili (SSA). Karċinoma ppruvata b'mod istoloġiku kienet definita b'hala grad 4.3 sa 5.b ta' Vjenna. Il-popolazzjoni tal-analiżi primarja kienet definita b'hala l-individwi kollha randomizzati li rċewu mill-inqas doża waħda ta' kura tal-istudju u saritilhom kolonoskopija, irrispettivament mill-istat ta' tlestija. Il-punt ta' tmiem primarju kien analizzat permezz ta' rigressjoni logistika bil-kura, iċ-ċentru, l-età, is-sess, ir-raġuni għal kolonoskopija, u n-numru ta' "excisions" inklużi fil-mudell ta' rigressjoni b'hala effetti fissi. Ir-riżultati tal-punt ta' tmiem primarju huma pprovduti fit-tabella 1 ta' hawn taht.

Tabella 1: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju CB-17-01/06 - punt ta' tmiem primarju: ADR

Rata ta' detezzjoni ta' adenoma (ADR)	Pilloli ta' methylthioninium chloride vs. placebo		
Valur assolut	56.29% vs. 47.81%		
Id-daqs tal-effett	8.48%		
Proporzjon ta' probabbiltà aġġustat (OR, odds ratio)	Stima ta' punti	Limiti ta' intervall ta' fiduċja ta' 95%	valur-p
OR mingħajr rigressjoni loġistika	1.41	[1.09, 1.81]	0.0099
OR b'rigressjoni loġistika	1.46	[1.09, 1.96]	0.0106
OR b'rigressjoni loġistika li teskludi l- "excisions" bħala kovarjant ta' rigressjoni	1.51	[1.15, 1.97]	0.0027

Punt ta' tmiem sekondarju: Rata pożittiva falza (FPR)

Il-FPR giet introdotta biex tikkontrolla r-riżultati pożittivi foloz possibbli tal-istudju, peress li FPR għolja tindika rata oġġla ta' kampjunar fil-grupp tal-pilloli ta' methylthioninium chloride mingħajr zieda konkomitanti fil-"hit rate" biex jiġu identifikati pazjenti b'leżjonijiet pożittivi (adenomi jew karċinomi). F'din l-okkorrenza, giet ipotizzata differenza pożittiva bejn pilloli ta' methylthioninium chloride u placebo (jiġifieri zieda fil-FPR) u gie stabbilit limitu massimu (margni ta' nuqqas ta' inferjorità) ta' 15%.

Tabella 2 u tabella 3 ta' hawn taht jipprezentaw il-FPR kemm fil-livell tal-individwu kif ukoll f'dak tal-"excision". Pilloli ta' methylthioninium chloride kien statistikament mhux inferjuri għal placebo f'FPR kemm fil-livell tal-individwu kif ukoll f'dak tal-"excision". Il-FPR fil-livell tal-individwu kienet numerikament inqas (-6.44%) fil-grupp ta' kura milli fil-grupp ta' placebo. Fil-livell ta' "excision", l-FPR tal-pilloli ta' methylthioninium chloride kienet numerikament ftit oġġla (+2.63%) minn placebo, madankollu dan ma kienx ikkunsidrat klinikament sinifikanti. Din id-*data* turi l-effikaċja tal-pilloli ta' methylthioninium chloride fil-viżwalizzazzjoni ta' leżjonijiet li sussegwentement gew determinati li huma adenoma u karċinoma.

Tabella 2: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju CB-17-01/06 - punt ta' tmiem sekondarju: FPR (livell tal-individwu)

Rata pożittiva falza (FPR) (livell tal-individwu)	Pilloli ta' methylthioninium chloride / placebo		
Valur assolut	23.31% vs. 29.75%		
Proporzjon ta' probabbiltà aġġustat (OR, odds ratio)	Stima ta' punti	Limiti ta' intervall ta' fiduċja ta' 95%	valur-p
Id-daqs tal-effett = differenza fl-FPR ($\geq 15\%$ limitu għar-rifjut ta' ipoteżi nulla)	-6.44	[-13.07, 0.19]	< 0.0001

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju CB-17-01/06 - punt ta' tmiem sekondarju: FPR (livell ta' "excision")

Rata pożittiva falza (FPR) (livell ta' "excision")	Pilloli ta' methylthioninium chloride / placebo		
Valur assolut	49.79% vs. 47.16%		
Proporzjon ta' probabbiltà aġġustat (OR, odds ratio)	Stima ta' punti	Limiti ta' intervall ta' fiduċja ta' 95%	valur-p
Id-daqs tal-effett = differenza fl-FPR ($\geq 15\%$ limitu għar-rifjut ta' ipoteżi nulla)	2.63	[-1.55, 6.81]	< 0.0001

It-tabelli ta' hawn taht jipprezentaw punti ta' tmiem klinikament sinifikanti speċifikati minn qabel u post-hoc mill-istudju pivotali ta' Fażi III (CB17-01/06):

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju CB-17-01/06 - punt ta' tmiem sekondarju: proporzjon ta' individwi b'mill-inqas adenoma wahda

Proporzjon ta' individwi b'mill-inqas adenoma wahda	Pilloli ta' methylthioninium chloride / placebo		
Valur assolut	55.88% vs. 47.18%		
Proporzjon ta' probabbiltà aġġustat (OR, odds ratio)	Stima ta' punti	Limiti ta' intervall ta' fiduċja ta' 95%	valur-p
Id-daqs tal-effett = differenza fil-proporzjon	8.69	[2.41, 14.98]	0.0082
OR minghajr rigressjoni logistika	1.42	[1.10, 1.83]	0.0082

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju CB-17-01/06 - punt ta' tmiem esploratorju: proporzjon ta' individwi b'mill-inqas leżjoni wahda mhux polipojde

Proporzjon ta' individwi b'mill-inqas leżjoni wahda mhux polipojde	Pilloli ta' methylthioninium chloride / placebo		
Valur assolut	43.92% vs. 35.07%		
Proporzjon ta' probabbiltà aġġustat (OR, odds ratio)	Stima ta' punti	Limiti ta' intervall ta' fiduċja ta' 95%	valur-p
Id-daqs tal-effett = differenza fil-proporzjon	8.84%	[2.70, 14.99]	0.0056
OR minghajr rigressjoni logistika	1.45	[1.12, 1.88]	0.0056
OR b'rigressjoni logistika	1.66	[1.21, 2.26]	0.0015

Tabella 6: Analizi post hoc: proporzjon ta' individwi b'mill-inqas adenoma wahda mhux polipojde jew karċinoma

Proporzjon ta' individwi b'mill-inqas adenoma wahda mhux polipojde jew karċinoma	Pilloli ta' methylthioninium chloride / placebo		
Valur assolut	25.77% vs. 19.21%		
Proporzjon ta' probabbiltà aġġustat (OR, odds ratio)	Stima ta' punti	Limiti ta' intervall ta' fiduċja ta' 95%	valur-p
Id-daqs tal-effett = differenza fil-proporzjon	6.57%	[1.31, 11.82]	0.0167
OR minghajr rigressjoni logistika	1.46	[1.08, 1.98]	0.0167

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Studji kliniċi juru li methylthioninium chloride huwa assorbit sew mill-użu orali, u jittiehed malajr mit-tessuti. Il-maġġoranza tad-doża titneħħa mal-awrina, ġeneralment fil-forma ta' leucoethylthioninium chloride.

Assorbiment

Wara l-għoti orali ta' pilloli ta' methylthioninium chloride b'doża totali ta' 200 mg (8 pilloli li jerġu l-medicina bil-mod, 25 mg kull wahda) f'individwi b'saħħithom, l-oġġla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) kienet ta' 1.15 ± 0.26 mcg/mL, b'hin medjan għall-konċentrazzjoni massima (T_{max}) ta' 16-il siegħa (10 – 24 siegħa). Il-bijodisponibbiltà assoluta kienet ikkalkulata li hija ta' madwar 100%.

Bijotrasformazzjoni

Methylthioninium chloride jinibixxi firxa ta' isożimi ta' CYP *in vitro*, inklużi 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, u 3A4/5, u jinduċi l-isożimi 1A2 u 2B6, iżda mhux 3A4, f'kultura ta' epatoċiti tal-bniedem. *In vitro*, methylthioninium chloride jaġixxi bħala substrat u inibitur dgħajjed ta' P-gp, u bħala substrat ta' OAT-3, OCT2, MATE1 u MATE2-K (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Eliminazzjoni

Fi studju kliniku ta' Fażi 1 b'200 mg ta' methylthioninium chloride, it-tnehhija kumulattiva ta' methylthioninium chloride mhux mibdul wara 60 siegħa wara d-doża kienet ta' madwar $39 \pm 16\%$ tad-doża mogħtija. Il-medja tal-*half-life* terminali ($T_{1/2}$) kienet determinata li hija madwar 15-il siegħa.

Popolazzjonijiet speċjali

Fi studji kliniċi, l-analiżijiet tas-sottogruppi bbażati fuq l-età u s-sess ma indikaw l-ebda differenza fis-sigurtà u l-effikaċja. Hemm *data* limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena jew aktar.

Anzjani

Il-pilloli ta' methylthioninium chloride ġew investigati f'individwi li sarilhom skrinjar jew kolonoskopija ta' sorveljanza, b'età medja ta' 58.4 sena (medda ta' bejn 21 u 80 sena) u 250 individwu li kellhom mill-inqas 65 sena, u għalhekk il-popolazzjoni tal-individwi kienet rappreżentattiva tal-popolazzjoni klinika maħsuba, madankollu hemm *data* limitata f'pazjenti ta' ≥ 75 sena. B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà ta' dan il-prodott mediċinali kien fil-biċċa l-kbira simili irrispettivament mill-età. Għalhekk huwa propost li la twissijiet u lanqas aġġustamenti fid-doża ma jkunu meħtieġa fir-rigward tal-età.

Indeboliment tal-kliwi

Analiżi retrospettiva tas-sett tad-*data* tas-sigurtà li tidentifika individwi b'xi grad ta' indeboliment tal-kliwi kkonkludiet li l-inċidenza u t-tendenza ta' TEAE f'individwi li rċevew pilloli ta' methylthioninium chloride kienet konsistenti mal-baži tad-*data* tas-sigurtà miġbura osservata, u għalhekk m'hemmx bżonn ta' twissijiet u lanqas ta' aġġustamenti fid-doża fir-rigward ta' indeboliment tal-kliwi ħafif sa moderat. M'hemmx *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat sa sever, u għalhekk il-prodott mediċinali għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat sa sever (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Analiżi retrospettiva tas-sett tad-*data* tas-sigurtà li tidentifika individwi b'xi grad ta' indeboliment tal-fwied ikkonkludiet li l-inċidenza u t-tendenza ta' TEAE f'individwi li rċevew pilloli ta' methylthioninium chloride kienet konsistenti mal-baži tad-*data* tas-sigurtà miġbura osservata, u għalhekk m'hemmx bżonn ta' twissijiet u lanqas ta' aġġustamenti fid-doża fir-rigward ta' indeboliment tal-fwied ħafif sa moderat. M'hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità minn doži ripetuti

Fi studji dwar it-tossicità minn doži ripetuti, l-ebda livell ta' effett avvers osservat (NOAEL) ma kien ikkunsidrat li kien ta' 600 mg/erbat ijiem. Għalhekk, fi studji mhux kliniċi, l-effetti deheru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku.

Ġenotossicità

Methylthioninium chloride ntweri li huwa mutageniku f'assaġġi ta' mutazzjoni tal-ġeni f'batterji u ċelloli tal-limfoma tal-ġrieden, iżda mhux f'assaġġ tal-mikronukleu tal-ġrieden *in vivo* meta jingħata minn ġol-vina f'doża ta' 62 mg/kg.

Karċinoġeniċità

Xi evidenza ta' attività karċinoġenika ta' methylthioninium chloride fi ġrieden u firien irġiel, evidenza ekwivoka ta' attività karċinoġenika fi ġrieden nisa u l-ebda evidenza ta' attività karċinoġenika f'firien nisa.

Tossikoloġija riproduttiva

Fi studji fuq l-annimali, methylthioninium chloride pproduċa riżultati avversi tal-iżvilupp fil-firien u l-fniek meta ngħata mill-ħalq matul l-organogenezi. Bħala miżura ta' prekawzjoni, l-użu ta' methylthioninium chloride waqt it-tqala huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Studji rappurtati fil-letteratura jissuggerixxu li l-esponiment għal methylthioninium chloride jirriżulta fit-tnaqqis tal-motilità tal-isperma *in vitro* u f'effetti teratoġeniċi fuq l-effetti fuq l-iżvilupp embrijo-fetali fil-firien u l-fniek. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett konsistenti tal-ġhoti ta' methylthioninium chloride fuq miżuri tas-sistema riproduttiva f'firien irġiel jew nisa wara kura orali ta' 3 xhur.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Stearic acid 50 (E570)
Soya lecithin (E322)
Microcrystalline cellulose (E460)
Hypromellose 2208 (E464)
Mannitol (E421)
Talc (E553b)
Silica colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tal-pillola

Aċidu metakriliku - methyl methacrylate copolymer (1:1)
Aċidu metakriliku - methyl methacrylate copolymer (1:2)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Triethyl citrate (E1505)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-fojl tal-polyamide/aluminju/PVC b'fojl push-through tal-aluminju.

Il-pakketti fihom 8 pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1470/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Awwissu 2020
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20045, Lainate
Milan,
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**Kartuna****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lumebblue 25 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
methylthioninium chloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terġi l-mediċina bil-mod fiha 25 mg methylthioninium chloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
8 pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
Ibla' shiġa. Tfarraġ u tomġodx il-pilloli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1470/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lumeblue

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
--

Folja

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lumeblue 25 mg pilloli li jerġu l-medicina bil-mod
methylthioninium chloride

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Cosmo Technologies Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lumeblue 25 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod methylthioninium chloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara. Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Lumeblue u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tiehu Lumeblue
3. Kif għandek tiehu Lumeblue
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Lumeblue
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lumeblue u għalxiex jintuża

Lumeblue fih methylthioninium chloride (magħruf ukoll bħala methylene blue). Din il-mediċina hija materjal koloranti blu.

Din il-mediċina tintuża fl-adulti biex il-kolon (il-musrana l-kbira) jiġi mtebba temporanjament qabel kolonoskopija, li fiha jiddaħħal strument flessibbli fir-rektum biex wieħed jara ġewwa l-imsaren. L-ittebbar jippermetti lit-tabib jara l-kisi tal-kolon b'mod aktar ċar u jtejjeb l-iskoperta ta' anormalitajiet.

2. X'għandek tkun taf qabel tiehu Lumeblue

Tihux Lumeblue

- jekk inti allergiku għall-**methylthioninium chloride**, il-karawett jew is-sojja jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- jekk qalulek li għandek **defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)**;
- jekk inti **tqila** jew taħseb **li tista' tkun tqila**, jew **qed tredde**, peress li t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li m'għandekx bżonn tiehu din il-mediċina qabel l-operazzjoni tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina:

- Jekk qed tiehu ċerta mediċina kontra d-dipressjoni jew mediċina għal mard psikjatriku. Bhal:
 - mediċini kontra d-dipressjoni tal-inibitur tal-assorbiment mill-gdid ta' serotonin selettiv (SSRI) bħal fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram u zimeldine;
 - bupropion, venlafaxine, mirtazapine, clomipramine, buspirone;
 - mediċini kklassifikati bħala inibituri ta' monamine oxidase (spiss użati għall-kura tad-dipressjoni).

L-ghoti ta' injezzjoni ta' methylthioninium chloride (gol-vina) f'pazjenti li kienu qed jiehdu dawn il-mediċini xi drabi rriżulta f'kumplikazzjoni ta' periklu għall-ħajja msejha sindrome ta' serotonin. Mhux magħruf jekk is-sindrome ta' serotonin jistax isehh meta methylthioninium chloride jingħata bħala pillola. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi x'għandek tagħmel jekk inti qed tiehu mediċina kontra d-dipressjoni jew mediċina oħra għal mard psikjatriku.

Din il-medicina tista' tikkaguna reazzjoni ta' fotosensittività fil-ġilda (reazzjoni bħal ta' xemxata) meta esposta għal għejun ta' dawl qawwi, bħal terapija bid-dawl, dawl fis-swali tal-operazzjonijiet u ossimetri tal-polz. Għandhom jittiehdu miżuri ta' protezzjoni kontra l-esponiment għal dawl.

L-awrina u l-ippurgar tiegħek jistgħu jsiru ta' lewn blu fl-aħdar; u l-ġilda tista' ssir ta' lewn blu meta tingħata l-kura b'din il-medicina. Din il-bidla fil-kulur hija mistennija u tgħib wara li jintemm it-trattament.

Din il-medicina tista' taffettwa r-riżultati tal-istrumenti tal-monitoraġġ użati għall-kejl tal-livelli tal-ossigenu fid-demm jew il-profondità tal-anesteżija.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina m'għandhiex tingħata lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena peress li mhux magħruf jekk il-medicina hijiex sigura u effettiva f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Lumeblue

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Medicini oħra u Lumeblue meħuda flimkien jistgħu jaffettwaw kif jaħdmu jew jiġu pproċessati u mneħħija mill-ġisem.

Minbarra l-medicini kontra d-dipressjoni u l-medicini l-oħra għal mard psikjatriku msemija taħt "Twissijiet u Prekawzjonijiet", għandek tgħid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina jekk qed tiehu wkoll jew ħadt dan l-aħħar:

- Medicini għall-kura ta' taħbit irregolari tal-qalb bħal amiodarone, digoxin u quinidine
- Warfarin, għall-prevenzjoni ta' emboli tad-demm
- Medicini għall-kura tal-kanċer bħal alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib u topotecan
- Medicini għall-prevenzjoni ta' rifjut ta' trapjant ta' organu bħal ciclosporin, sirolimus u tacrolimus
- Medicini għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV bħal ritonavir u saquinavir
- Medicini għall-kura ta' emigranja bħal dihydroergotamine u ergotamine
- Medicini użati għall-kura ta' ansjetà jew għal nuqqas ta' rqad, bħal diazepam
- Medicini sedattivi bħal midazolam u propofol
- Medicini antiistamini għall-kura ta' allergiji bħal diphenhydramine jew promethazine
- Probenecid għall-kura ta' gotta
- Phenytoin għall-kura ta' epilessija
- Pimozide għall-kura ta' psikozi jew skizofrenja
- Medicini għall-kura ta' uġiġħ sever bħal alfentanil, fentanyl u pethidine (magħrufa wkoll bħala meperidine)
- Cimetidine għall-kura ta' ulċeri fl-istonku u rifluss gastriku
- Metformin għall-kura ta' dijabete ta' tip 2
- Aciclovir għall-kura ta' infezzjonijiet tal-virus ta' herpes simplex (eż. ħżiża fil-kesha, felul ġenitali) u infezzjonijiet tal-virus tal-variċella-zoster (eż. ġidri r-riħ, ħruq ta' Sant'Antnin)

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, tużax din il-medicina minhabba li mhux magħruf jekk din il-medicina tistax tagħmel hsara lit-tarbija mhux imwiċċda tiegħek.

Jekk qed tredda', itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li m'għandekx bżonn tiehu din il-medicina jekk ikollok bżonn kolonoskopija waqt it-treddiġh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiex probabbli li t-tehid ta' Lumeblue jaffettwa l-hila tieghek li ssuq jew thaddem magni. Madankollu, jekk ikollok xi effett sekondarju li jista' jfixxkel il-hila tieghek li ssuq jew thaddem magni b'mod sigur, bhal emigranja, thossok stordut, jew disturbi fil-vista tieghek, m'ghandekx issuq jew thaddem magni sakemm thossok ahjar.

Lumeblue fih soya lecithin

Jekk inti allergiku għall-karawett jew għas-sojja, tihux din il-medicina.

3. Kif ghandek tiehu Lumeblue

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek. Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Il-medicina tigi bhala pilloli. Dawn ghandhom jinbelghu shaħ minhabba li ghandhom kisja speċjali biex jigi żgurat li jghaddu mill-istonku tieghek u jinkisru biss fl-imsaren tieghek biex jirrilaxxaw lil methylthioninium chloride li jtebba l-kolon blu. M'ghandekx tfarrakhom jew tomogħdhom.

Se tinghata pakkett li fih 8 pilloli (total ta' 200 mg methylthioninium chloride). Dawn ghandhom jittiehdu kollha fuq perjodu ta' saghtejn, il-lejl qabel il-kolonoskopija tieghek. It-tabib tieghek se jispjegalek kif ghandek tiehu l-pilloli, li normalment jittiehdu flimkien ma' preparazzjoni għat-tindif tal-imsaren (medicina biex tnaddaf il-kolon tieghek).

Hu l-pilloli kif qallek it-tabib tieghek.

L-istruzzjonijiet normali huma:

1. Wara li tixrob tal-inqas litru wiehed tal-preparazzjoni għat-tindif (jew ilma) tal-imsaren hu l-ewwel doża ta' 3 pilloli.
2. Stenna siegħa u wara hu t-tieni doża ta' 3 pilloli.
3. Stenna siegħa ohra, imbagħad hu d-doża finali ta' 2 pilloli.

Jekk tiehu Lumeblue aktar milli suppost

Il-kaxxa fiha doża waħda shiħa ta' Lumeblue. Għalhekk ma tistax tiehu Lumeblue aktar milli suppost. Madankollu, jekk tiehu aktar pilloli milli suppost, jista' jkollok xi wħud mill-effetti sekondarji elenkati fis-sezzjoni 4. Jekk taħseb li ħadt aktar milli suppost minn din il-medicina, għid lit-tabib jew lill-infermier tieghek kemm jista' jkun malajr.

Jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin, għandek tgħid lit-tabib tieghek minnufih:

- Thossok imdardar jew tirremetti, jew ikollok uġiħ fl-istonku
- Tahbit mgħaġġel mhux normali tal-qalb, jew uġiħ fis-sider
- Thoss tagħfis f'sidrek jew tbat biex tiehu n-nifs (eż. qtugħ ta' nifs)
- Konfużjoni, sturdament, jew uġiħ ta' ras
- Ħruġ ta' għaraq, roġħda, thossok bla saħħa, gilda aktar pallida mis-soltu, jew il-gilda taqleb għal blu
- Żieda fil-metemoglobina (forma mhux normali ta' emoglobina fid-demmi);
- Pressjoni tad-demmi għolja.

Jekk tinsa tiehu doża waħda jew aktar ta' Lumeblue

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu, hu d-doża li jkun imiss ta' pilloli skont l-iskeda tat-tindif tal-imsaren mogħtija lilek mit-tabib tiegħek, jista' jkun utli li tissettja allarm biex ifakkrek meta għandek tiehu l-mediċina.

Jekk tiegħaf tiehu Lumeblue

Fil-kolonoskopija tiegħek, għid lit-tabib tiegħek li ma ħadtx il-pilloli kollha.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li għejjin huma komuni, iżda għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tinkwieta dwar xi effett sekondarju li jkollok:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Tibdil fil-kulur tal-awrina
- Tibdil fil-kulur tal-ippurgar
- Sturdament
- Tibdil fis-sens tat-togħma tiegħek
- Sensazzjoni ta' tmewwit, tnemnim jew tingiż
- Uġiġh jew skumdità f'idejk jew f'saqajk
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda għal blu
- Ħruġ ta' għaraq

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Dardir
- Rimettar
- Uġiġh fl-istonku jew fis-sider
- Uġiġh ta' ras
- Ansjetà

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Sintomi bħal ta' riħ, inkluz imnieher imblukkat jew iqattar
- Emigranja
- Pressjoni tad-demmi baxxa
- Sogħla
- Tirremetti d-demmi
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda bħal tbengiġl,
- Ħruġ ta' għaraq bil-lejl
- Hakk fil-ġilda
- Raxx
- Vini mifruxin f'għamla ta' għanqbuda
- Uġiġh fid-dahar jew fil-ġnub
- Ammonti kbar b'mod mhux normali ta' awrina, jew uġiġh jew diffikultà meta tgħaddi l-awrina
- Uġiġh ġenerali
- Tertir

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Sinjali tas-sindrome ta' serotonin, bħal spażmi fil-muskoli, guffaġni, roġħda, konfużjoni jew bidliet oħra fl-istat mentali

- Sinjali ta' reazzjoni anafilattika, bħal raxx bil-ħakk, nefha fil-gerżuma jew fl-ilsien, qtugħ ta' nifs.
- Sensittività għad-dawl

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lumeblue

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-fuljett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikollu xi ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lumeblue

- Is-sustanza attiva hi methylthioninium chloride. Kull pillola li terħi l-medicina bil-mod fiha 25 mg methylthioninium chloride.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: stearic acid 50 (E570), soya lecithin (E322) – ara sezzjoni 2 taħt “Lumeblue fih soya lecithin”, microcrystalline cellulose (E460), hypromellose 2208 (E464), mannitol (E421), talc (E553b), silica colloidal anhydrous (E551), magnesium stearate (E470b)
Kisja tar-rita: methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer, talc (E553b), titanium dioxide (E171), triethyl citrate (E1505)

Kif jidher Lumeblue u l-kontenut tal-pakkett

Lumeblue pilloli li jerħu l-medicina bil-mod huma pilloli ta' lewn abjad jagħti fil-griz għal blu ċar, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, miksija b'mod enteriku. Il-pilloli li jerħu l-medicina bil-mod jiġu f'pakketti b'folji li fihom 8 pilloli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20045, Lainate
Milan,
L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>