

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lumeblue, 25 mg, comprimidos de libertação prolongada

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido de libertação prolongada contém 25 mg de cloreto de metiltionina.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido de libertação prolongada contém 3 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimidos com revestimento entérico, redondos, esbranquiçados a azul claro e biconvexos, com dimensões aproximadas de 9,5 mm x 5,3 mm.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Lumeblue é indicado como agente de diagnóstico que melhora a visualização de lesões colorretais em doentes adultos submetidos a colonoscopia de rastreio ou vigilância (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

*Adultos, incluindo idosos ( $\geq 65$  anos)*

A dose total recomendada é de 200 mg de cloreto de metiltionina, correspondente a oito comprimidos de 25 mg.

A dose total do medicamento deve ser tomada por via oral, durante ou após a ingestão de um volume baixo (p. ex., 2 l) ou um volume elevado (p. ex., 4 l) do preparado de limpeza intestinal à base de polietilenoglicol (PEG) de 4 l e deve ser administrada na noite anterior à colonoscopia, para garantir que os comprimidos têm tempo suficiente para chegar ao cólon e libertar localmente o cloreto de metiltionina antes da colonoscopia.

*Populações especiais*

#### Idosos

Não é necessário um ajuste da dose para doentes idosos (com idade  $\geq 65$  anos) (ver secção 5.2).

#### Compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes que apresentem compromisso renal ligeiro. O medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentem compromisso renal moderado a grave, uma vez que não existem dados disponíveis da utilização do medicamento neste

grupo de doentes e que o cloreto de metiltionina é eliminado maioritariamente por via renal (ver secção 5.2).

#### Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes que apresentem compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não existe experiência de utilização em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia do medicamento em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Para ser administrado por via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem os triturar, partir ou mastigar. Os comprimidos estão revestidos com uma película gastrorresistente que facilita a distribuição do corante no cólon. A quebra da película gastrorresistente através da trituração ou mastigação dos comprimidos pode provocar a libertação precoce do corante na parte superior do trato gastrointestinal, com possibilidade de perda de eficácia do tratamento.

O doente deve tomar o medicamento com um volume baixo (p. ex., 2 l) ou um volume elevado (p. ex., 4 l) do regime de limpeza intestinal à base de PEG de 4 l escolhido pelo profissional de saúde, de acordo com o esquema posológico seguinte:

- A primeira dose de 3 comprimidos deve ser tomada depois de beber pelo menos 1 l do preparado de limpeza intestinal;
- A segunda dose de 3 comprimidos deve ser tomada 1 hora depois da primeira dose;
- A última dose de 2 comprimidos deve ser tomada 1 hora depois da segunda dose.

Os comprimidos devem ser tomados por via oral com o preparado de limpeza intestinal escolhido pelo profissional de saúde ou com volumes de água equivalentes e o esquema posológico proposto é compatível com preparados intestinais de dose completa ou de dose dividida.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s), a amendoins ou soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) conhecida;
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Síndrome serotoninérgica

Foram comunicados casos de síndrome serotoninérgica com a utilização de cloreto de metiltionina quando administrado por via intravenosa em associação com medicamentos serotoninérgicos. Desconhece-se se existe risco de síndrome serotoninérgica quando o cloreto de metiltionina é administrado oralmente como preparação para colonoscopia. Os doentes tratados com cloreto de metiltionina em associação com medicamentos serotoninérgicos deverão ser monitorizados para o aparecimento da síndrome serotoninérgica. Caso ocorram sintomas de síndrome serotoninérgica, a utilização do medicamento deve ser descontinuada e o tratamento de suporte deve ser iniciado (ver secção 4.5).

### Fotossensibilidade

O cloreto de metiltionina pode causar uma reação de fotossensibilidade cutânea quando exposto a fontes de iluminação fortes, tais como fototerapia, a iluminação de salas de cirurgia ou localmente, a partir de dispositivos com iluminação, como, por exemplo, pulsioxímetros.

Os doentes devem ser aconselhados a tomarem medidas protetivas contra a exposição à luz, uma vez que pode ocorrer fotossensibilidade após a administração de cloreto de metiltionina.

### Coloração geral

O cloreto de metiltionina confere uma coloração azul-esverdeada à urina e fezes, bem como uma coloração azul à pele, o que pode dificultar um diagnóstico de cianose.

### Interferência com dispositivos de monitorização *in vivo*

#### *Leituras imprecisas de pulsioxímetros*

A presença de cloreto de metiltionina no sangue pode resultar em estimativas falsas da leitura de saturação de oxigénio por pulsioxímetros. Caso seja necessário realizar uma medição da saturação de oxigénio após a administração do medicamento, é aconselhável verificar a saturação de oxigénio por co-oximetria, quando disponível.

#### *Monitorização do índice biespectral*

Foram comunicados casos de diminuição do índice biespectral (BIS) após a administração de medicamentos da classe do cloreto de metiltionina. Se Lumeblue for administrado durante uma cirurgia, deverão ser utilizados métodos alternativos para avaliar a intensidade da anestesia.

### Advertências relacionadas com os excipientes utilizados

Este medicamento contém lecitina de soja. Se o doente for alérgico ao amendoim ou à soja, este medicamento não deve ser utilizado (ver secção 4.3).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Foram comunicados os seguintes casos de interações medicamentosas com medicamentos que contêm cloreto de metiltionina.

### Medicamentos serotoninérgicos

Foram registadas reações graves no sistema nervoso central (SNC) em casos de administração de cloreto de metiltionina por via intravenosa a doentes que tomavam determinados medicamentos psiquiátricos (ver secção 4.4). Os casos registados ocorreram em doentes que tomavam medicamentos psiquiátricos serotoninérgicos específicos, nomeadamente um inibidor seletivo de recaptção da serotonina (ISRS), um inibidor seletivo da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), inibidores da monoaminoxidase ou clomipramina. Desconhece-se se existe risco de síndrome serotoninérgica quando o cloreto de metiltionina é administrado oralmente como preparação para colonoscopia.

Em estudos clínicos, a exposição sistémica máxima ao cloreto de metiltionina (concentração plasmática máxima [ $C_{max}$ ]) foi inferior na administração de cloreto de metiltionina por via oral do que na administração por via intravenosa, o que sugere um risco mais baixo de ocorrência de efeitos sistémicos, como síndrome serotoninérgica, na administração oral de cloreto de metiltionina do que na administração por via intravenosa.

## Agentes metabolizados pelas enzimas do citocromo P450

Existe informação clínica limitada relativa ao uso concomitante de cloreto de metiltionina com medicamentos metabolizados por isoenzimas CYP. Estudos *in vitro* indicaram que o cloreto de metiltionina inibe uma série de isoenzimas CYP *in vitro*, incluindo a 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5. Estas interações podem ter relevância clínica com medicamentos de índice terapêutico estreito que são metabolizados por uma destas enzimas (por exemplo, varfarina, fenitoína, alfentanil, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, pimizida, quinidina, sirolimus e tacrolimus). Este medicamento pode ser coadministrado com anestésicos/analgésicos e/ou medicamentos sedativos/ansiolíticos, frequentemente utilizados durante a colonoscopia e eliminados por reações hepáticas dos CYP, como midazolam, propofol, diazepam, difenidramina, prometazina, meperidina e fentanil. As consequências clínicas de alterações nas concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados, que são substratos destas enzimas metabólicas e transportadores, são desconhecidas, mas não podem ser excluídas.

O cloreto de metiltionina induz as isoenzimas CYP 1A2 e 2B6 em culturas de hepatócitos humanos, enquanto não induz 3A4 em concentrações nominais de até 40 µm. No entanto, não é expectável que estas interações tenham relevância clínica para a aplicação de dose única do medicamento.

### Interações com transportadores

Existe informação clínica limitada relativa ao uso concomitante de cloreto de metiltionina com medicamentos inibidores de gp-P e OAT3. Com base em estudos *in vitro* realizados, verificou-se que o cloreto de metiltionina é um possível substrato das proteínas de transporte membranar gp-P, OCT2, MATE1 e MATE2-K e OAT3 e os medicamentos inibidores destes transportadores têm o potencial para diminuir a eficácia da excreção de cloreto de metiltionina. Sabe-se que o cloreto de metiltionina é um potente inibidor dos transportadores OCT2, MATE1 e MATE2-K. As consequências clínicas da inibição são desconhecidas. A administração de cloreto de metiltionina tem o potencial para aumentar de forma transiente a exposição de medicamentos eliminados essencialmente por transporte renal que envolve a via OCT2/MATE, incluindo a cimetidina, metformina e aciclovir. No entanto, o impacto clínico destas interações *in vitro* deverá ser mínimo devido ao curto período de administração do medicamento (aproximadamente 3 horas).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de cloreto de metiltionina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido à potencial toxicidade reprodutiva, à evidência de que o cloreto de metiltionina pode passar para a placenta e à opção de realizar uma colonoscopia sem o apoio de um agente de visualização, Lumeblue é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes.

### Amamentação

Existe informação insuficiente sobre a excreção de cloreto de metiltioninó/metabolitos no leite humano. Estudos em animais demonstraram que existe potencial para excreção de cloreto de metiltioninó/metabolitos durante a amamentação (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Lumeblue (ver secção 4.3).

Antes de administrar o medicamento a uma mulher que esteja a amamentar, deve-se considerar se a investigação pode ser razoavelmente adiada até que a mulher deixe de amamentar ou se é necessário administrar cloreto de metiltionina como agente de visualização para a sua colonoscopia, tendo em conta a secreção teórica da substância ativa e/ou metabolitos no leite humano. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida e o leite materno recolhido eliminado. É

habitual aconselhar que a amamentação seja reiniciada 8 dias após a administração de cloreto de metiltionina, com base na meia-vida do cloreto de metiltionina de  $15 \pm 5$  horas.

### Fertilidade

Não existe informação disponível sobre o impacto do cloreto de metiltionina na fertilidade humana. Estudos em animais e *in vitro* com cloreto de metiltionina demonstraram toxicidade reprodutiva. *In vitro*, o cloreto de metiltionina revelou reduzir a motilidade do espermatozoide humano de uma forma dependente da dose. Também demonstrou inibir o crescimento de embriões de ratinhos de duas células de cultura (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de cloreto de metiltionina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Os medicamentos da classe da metiltionina demonstraram causar sintomas como enxaqueca, tonturas, problemas de equilíbrio, sonolência, estado de confusão e perturbações oculares. Os doentes que sintam efeitos indesejáveis com potencial impacto na capacidade de conduzir e utilizar máquinas com segurança deverão abster-se de realizar estas atividades enquanto os efeitos indesejáveis persistirem.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Lumeblue causa frequentemente cromatúria (32,4%) e descoloração das fezes (13,4%), que diminuem gradualmente nos dias seguintes. Está associado a náuseas e vômitos transientes.

#### Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); muito raras ( $< 1/10\,000$ ); ou desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem de gravidade decrescente.

Os dados apresentados abaixo baseiam-se em estudos clínicos realizados com Lumeblue. Todas as reações adversas registadas com uma frequência superior ao placebo são comunicadas. Além disso, as reações adversas a medicamentos de frequência conhecida comunicadas com o cloreto de metiltionina administrado por via intravenosa no tratamento da metahemoglobinemia estão incluídas na tabela seguinte.

| <b>Classe de sistema de órgãos</b>                                  | <b>Reação adversa</b>                                                                                            | <b>Frequência</b> |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Infeções e infestações                                              | Rinofaringite                                                                                                    | Pouco frequentes  |
| Doenças do sistema imunitário                                       | Reação anafilática <sup>a</sup>                                                                                  | Desconhecida      |
| Doenças do sistema nervoso                                          | Tonturas <sup>b</sup>                                                                                            | Muito frequentes  |
|                                                                     | Disgeusia <sup>b</sup>                                                                                           | Muito frequentes  |
|                                                                     | Parestesia <sup>b</sup>                                                                                          | Muito frequentes  |
|                                                                     | Ansiedade <sup>b</sup>                                                                                           | Frequentes        |
|                                                                     | Cefaleias <sup>b</sup>                                                                                           | Frequentes        |
|                                                                     | Enxaqueca                                                                                                        | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Síndrome serotoninérgica (com a utilização concomitante de medicamentos serotoninérgicos, ver secções 4.4 e 4.5) | Desconhecida      |
| Vasculopatias                                                       | Hipotensão                                                                                                       | Pouco frequentes  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino                    | Tosse                                                                                                            | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Congestão nasal                                                                                                  | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Rinorreia                                                                                                        | Pouco frequentes  |
| Doenças gastrointestinais                                           | Descoloração das fezes                                                                                           | Muito frequentes  |
|                                                                     | Dor abdominal                                                                                                    | Frequentes        |
|                                                                     | Vómitos <sup>c</sup>                                                                                             | Frequentes        |
|                                                                     | Náuseas <sup>c</sup>                                                                                             | Frequentes        |
|                                                                     | Hematémese                                                                                                       | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Diarreia                                                                                                         | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Desconforto abdominal                                                                                            | Pouco frequentes  |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                          | Descoloração da pele (azul) <sup>b,c</sup>                                                                       | Muito frequentes  |
|                                                                     | Sudorese <sup>b</sup>                                                                                            | Muito frequentes  |
|                                                                     | Equimose                                                                                                         | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Suores noturnos                                                                                                  | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Prurido                                                                                                          | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Erupção cutânea                                                                                                  | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Telangiectasia                                                                                                   | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Fotossensibilidade                                                                                               | Desconhecida      |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos               | Dor nas extremidades <sup>b</sup>                                                                                | Muito frequentes  |
|                                                                     | Dor nos flancos                                                                                                  | Pouco frequentes  |
| Doenças renais e urinárias                                          | Cromatúria                                                                                                       | Muito frequentes  |
|                                                                     | Poliúria                                                                                                         | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Disúria                                                                                                          | Pouco frequentes  |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração          | Dor torácica <sup>b</sup>                                                                                        | Frequentes        |
|                                                                     | Dor                                                                                                              | Pouco frequentes  |
|                                                                     | Arrepios                                                                                                         | Pouco frequentes  |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Náuseas processuais                                                                                              | Pouco frequentes  |

<sup>a</sup> A inclusão de reações anafiláticas comunicadas na tabela reflete comunicações esporádicas e espontâneas na literatura. Não foi identificado nenhum caso de reação anafilática durante os estudos clínicos de Lumeblue.

<sup>b</sup> Estes termos foram incluídos por terem sido comunicados como muito frequentes ou frequentes em estudos clínicos com o cloreto de metiltionina via administração intravenosa.

<sup>c</sup> Para mais informações, ver secção abaixo: Descrição de reações adversas específicas.

### Descrição de reações adversas específicas

#### *Reações adversas frequentes*

Nos dados de segurança reunidos do programa clínico, os eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) mais frequentes notificados foram cromatúria e descoloração das fezes, conforme descrito

acima. Além disso, foram comunicados casos de descoloração da pele em estudos clínicos com cloreto de metiltionina administrado por via intravenosa, o que pode interferir com dispositivos de monitorização *in vivo* (ver secção 4.4).

#### *Síndrome serotoninérgica*

Foram comunicados casos de síndrome serotoninérgica com a utilização de cloreto de metiltionina quando administrado por via intravenosa em associação com medicamentos serotoninérgicos. Os doentes tratados com cloreto de metiltionina em associação com medicamentos serotoninérgicos deverão ser monitorizados para o aparecimento da síndrome serotoninérgica. Caso ocorram sintomas de síndrome serotoninérgica, descontinue o tratamento e inicie o tratamento de suporte (ver secção 4.5).

#### *Náuseas e vômitos*

Náuseas e vômitos são reações adversas bem reconhecidas associadas à utilização de preparados de limpeza intestinal à base de PEG; no entanto, em estudos clínicos, os doentes eram mais propensos a sentir náuseas e vômitos ao tomar Lumeblue em associação com um agente de preparação intestinal do que ao tomar apenas o preparado intestinal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

As informações disponíveis de outros medicamentos da classe do cloreto de metiltionina administrados por via intravenosa ou outras vias não orais noutras indicações mostram que a sobredosagem pode resultar numa exacerbação de reações adversas. A administração de doses intravenosas elevadas (dose cumulativa  $\geq 7$  mg/kg) de cloreto de metiltionina causou náuseas e vômitos, sensação de aperto no peito, dor torácica, dispneia, taquipneia, taquicardia, apreensão, sudorese, tremores, midríase, coloração azul-esverdeada da urina, coloração azul da pele e membranas mucosas, dor abdominal, tonturas, parestesia, cefaleias, confusão, hipertensão, meta-hemoglobinemia ligeira (até 7%) e alterações a nível do eletrocardiograma (aplanamento ou inversão da onda T). Estes efeitos duraram 2 a 12 horas após a administração.

Em caso de sobredosagem, o doente deverá ser observado até que os sinais e sintomas tenham desaparecido, incluindo monitorização de toxicidades cardiopulmonares, hematológicas e neurológicas, devendo ser instauradas medidas de suporte consoante o necessário.

#### População pediátrica

Foi observada hiperbilirrubinemia em lactentes após a administração de 20 mg/kg de cloreto de metiltionina. Ocorreu a morte de 2 lactentes após a administração de 20 mg/kg de cloreto de metiltionina. Ambos os lactentes apresentavam circunstâncias médicas complexas e o cloreto de metiltionina foi apenas parcialmente responsável pelas mortes.

O doente pediátrico deve ser mantido sob observação, devendo ser monitorizado o nível de meta-hemoglobina e tomadas as medidas de suporte adequadas consoante o necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**



Grupo farmacoterapêutico: agentes de diagnóstico, outros agentes de diagnóstico, código ATC: V04CX

### Mecanismo de ação

Lumeblue é uma formulação de matrizes múltiplas (MMX) de liberação retardada e prolongada na forma de comprimidos, cada um contendo 25 mg de cloreto de metiltionina como substância seca. Os comprimidos são revestidos com um revestimento entérico que é estável num pH ácido (no estômago), mas decompõe-se num pH igual ou superior a 7, normalmente atingido no íleo terminal. Uma vez dissolvido o revestimento da película, a formulação MMX de liberação prolongada permite uma liberação lenta do corante cloreto de metiltionina, o que resulta na respetiva dispersão homogênea e prolongada na superfície da mucosa do cólon.

Sabe-se que o cloreto de metiltionina é um "corante vital", o que significa "um corante ou agente de coloração capaz de penetrar em células ou tecidos vivos sem induzir alterações degenerativas evidentes imediatas".

O cloreto de metiltionina é assimilado através da membrana celular para o citoplasma de células que absorvem de forma ativa, como as que se encontram no intestino delgado e no cólon, colorando assim o epitélio desses órgãos. Os corantes vitais com capacidade de absorver, como o cloreto de metiltionina, melhoram a estrutura superficial das lesões, explorando os diferentes graus de absorção ativa de tinta das mucosas, destacando o contraste e, portanto, as diferenças entre os tipos de células.

### Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados sete estudos clínicos. A eficácia deste medicamento foi avaliada num estudo principal de Fase III (CB-17-01/06).

O estudo CB-17-01/06, de Fase III, multicêntrico, multinacional, aleatorizado, duplo-cego, controlado com placebo e de grupos paralelos destinou-se a avaliar a taxa de deteção de adenomas ou carcinomas em doentes submetidos a colonoscopia de segurança ou vigilância por colonoscopia com luz branca de alta definição (LBAD) após coloração da mucosa do cólon e aumento do contraste com comprimidos de cloreto de metiltionina (em comparação com comprimidos de placebo e apenas colonoscopia LBAD padrão). Todos os indivíduos ingeriram o preparado de limpeza intestinal à base de PEG de 4 litros, com início ao final da tarde do dia anterior à colonoscopia. Foi receitada aos indivíduos a toma de 3, 3 e 2 comprimidos de 25 mg após o segundo, terceiro e quarto litro do preparado intestinal, respetivamente. Os indivíduos beberam pelo menos 250 ml do preparado a cada 15 minutos, de modo que a ingestão do medicamento do estudo e do preparado de limpeza intestinal foi concluída 4 horas após o início do preparado de limpeza intestinal. O estudo incluiu um braço de dose total (200 mg) e um braço de baixa dose (100 mg), que foi incluído para auxiliar a ocultação do braço ativo de dose total.

#### *Critério de avaliação primário: taxa de deteção de adenomas (TDA)*

O critério de avaliação primário do estudo CB-17-01/06 foi a TDA definida como a proporção de indivíduos com pelo menos um adenoma ou carcinoma histologicamente provado. O adenoma histologicamente provado foi definido como de grau 3 a 4,2 segundo a classificação de Viena, ou adenoma serrado tradicional (AST) ou adenoma serrado séssil (ASS). O carcinoma histologicamente provado foi definido como de grau 4,3 a 5.b segundo a classificação de Viena. A população primária de análise foi definida como todos os indivíduos aleatorizados que receberam pelo menos uma dose do tratamento do estudo e foram submetidos a colonoscopia, independentemente do estado de conclusão. O critério de avaliação primário foi analisado através de uma regressão logística com tratamento, centro, idade, sexo, motivo da colonoscopia e número de excisões incluídas no modelo de regressão como efeitos fixos.

Os resultados do critério de avaliação primário são apresentados na tabela 1 a seguir.

**Tabela 1: Resultados da eficácia do estudo CB-17-01/06 - critério de avaliação primário: TDA**

| Taxa de deteção de adenomas (TDA)                                          | Comprimidos de cloreto de metiltionina vs. placebo |                                         |         |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|
| Valor absoluto                                                             | 56,29% vs. 47,81%                                  |                                         |         |
| Magnitude do efeito                                                        | 8,48%                                              |                                         |         |
| Risco relacional (RR) ajustado                                             | Estimação pontual                                  | Limites de intervalo de confiança a 95% | Valor-p |
| RR sem regressão logística                                                 | 1,41                                               | [1,09, 1,81]                            | 0,0099  |
| RR com regressão logística                                                 | 1,46                                               | [1,09, 1,96]                            | 0,0106  |
| RR com regressão logística excluindo excisões como covariável de regressão | 1,51                                               | [1,15, 1,97]                            | 0,0027  |

*Critério de avaliação secundário: taxa de falsos positivos (TFP)*

A TFP foi introduzida para controlar possíveis resultados do estudo como falsos positivos, nos quais uma alta TFP indicaria uma taxa de amostragem mais alta no grupo dos comprimidos de cloreto de metiltionina sem um aumento concomitante na "taxa de acertos" na deteção de doentes com lesões positivas (adenomas ou carcinomas). Nesta incidência, assumiu-se uma diferença positiva entre os comprimidos de cloreto de metiltionina e o placebo (isto é, aumento da TFP) e foi definido um limiar máximo (margem de não inferioridade) de 15%.

As tabelas 2 e 3 abaixo apresentam a TFP ao nível de indivíduo e de excisão. Estatisticamente, os comprimidos de cloreto de metiltionina não foram inferiores ao placebo na TFP tanto ao nível de indivíduo como de excisão. A TFP ao nível de indivíduo foi quantitativamente inferior (-6,44%) no grupo que recebeu tratamento do que no grupo que recebeu placebo. Ao nível de excisão, a TFP dos comprimidos de cloreto de metiltionina foi ligeiramente maior quantitativamente (+2,63%) do que a do placebo, porém, este facto não foi considerado clinicamente significativo. Estes dados demonstram a eficácia dos comprimidos de cloreto de metiltionina na visualização de lesões posteriormente confirmadas como adenoma e carcinoma.

**Tabela 2: Resultados da eficácia do estudo CB-17-01/06 - critério de avaliação secundário: TFP (nível de indivíduo)**

| Taxa de falsos positivos (TFP) (nível de indivíduo)                                            | Comprimidos de cloreto de metiltionina/placebo |                                         |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| Valor absoluto                                                                                 | 23,31% vs. 29,75%                              |                                         |          |
| Risco relacional (RR) ajustado                                                                 | Estimação pontual                              | Limites de intervalo de confiança a 95% | Valor-p  |
| Magnitude do efeito = diferença da TFP ( $\geq 15\%$ de limiar para rejeição da hipótese nula) | -6,44                                          | [-13,07, 0,19]                          | < 0,0001 |

**Tabela 3: Resultados da eficácia do estudo CB-17-01/06 - critério de avaliação secundário: TFP (nível de excisão)**

| Taxa de falsos positivos (TFP) (nível de excisão) | Comprimidos de cloreto de metiltionina/placebo |                         |         |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|---------|
| Valor absoluto                                    | 49,79% vs. 47,16%                              |                         |         |
| Risco relacional (RR) ajustado                    | Estimação pontual                              | Limites de intervalo de | Valor-p |

|                                                                                                |      |                 |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------|----------|
|                                                                                                |      | confiança a 95% |          |
| Magnitude do efeito = diferença da TFP ( $\geq 15\%$ de limiar para rejeição da hipótese nula) | 2,63 | [-1,55, 6,81]   | < 0,0001 |

As tabelas abaixo apresentam outros critérios de avaliação predeterminados e de relevância clínica post hoc do estudo principal de Fase III (CB17-01/06):

**Tabela 4: Resultados da eficácia do estudo CB-17-01/06 - critério de avaliação secundário: proporção de indivíduos com pelo menos um adenoma**

| Proporção de indivíduos com pelo menos um adenoma | Comprimidos de cloreto de metiltionina/placebo |                                         |         |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|
| Valor absoluto                                    | 55,88% vs. 47,18%                              |                                         |         |
| Risco relacional (RR) ajustado                    | Estimação pontual                              | Limites de intervalo de confiança a 95% | Valor-p |
| Magnitude do efeito = diferença na proporção      | 8,69                                           | [2,41, 14,98]                           | 0,0082  |
| RR sem regressão logística                        | 1,42                                           | [1,10, 1,83]                            | 0,0082  |

**Tabela 5: Resultados da eficácia do estudo CB-17-01/06 - critério de avaliação exploratório: proporção de indivíduos com pelo menos uma lesão não polipoide**

| Proporção de indivíduos com pelo menos uma lesão não polipoide | Comprimidos de cloreto de metiltionina/placebo |                                         |         |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|
| Valor absoluto                                                 | 43,92% vs. 35,07%                              |                                         |         |
| Risco relacional (RR) ajustado                                 | Estimação pontual                              | Limites de intervalo de confiança a 95% | Valor-p |
| Magnitude do efeito = diferença na proporção                   | 8,84%                                          | [2,70, 14,99]                           | 0,0056  |
| RR sem regressão logística                                     | 1,45                                           | [1,12, 1,88]                            | 0,0056  |
| RR com regressão logística                                     | 1,66                                           | [1,21, 2,26]                            | 0,0015  |

**Tabela 6: Análise post hoc: proporção de indivíduos com pelo menos um adenoma ou carcinoma não polipoide**

| Proporção de indivíduos com pelo menos um adenoma ou carcinoma não polipoide | Comprimidos de cloreto de metiltionina/placebo |                                         |         |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|
| Valor absoluto                                                               | 25,77% vs. 19,21%                              |                                         |         |
| Risco relacional (RR) ajustado                                               | Estimação pontual                              | Limites de intervalo de confiança a 95% | Valor-p |
| Magnitude do efeito = diferença na proporção                                 | 6,57%                                          | [1,31, 11,82]                           | 0,0167  |
| RR sem regressão logística                                                   | 1,46                                           | [1,08, 1,98]                            | 0,0167  |

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Estudos clínicos demonstram que o cloreto de metiltionina é bem absorvido por via oral e rapidamente assimilado pelos tecidos. A maior parte da dose é excretada na urina, geralmente sob a forma de cloreto de leucometiltionina.

## Absorção

Após a administração oral de comprimidos de cloreto de metiltionina numa dose total de 200 mg (8 comprimidos de libertação prolongada, com 25 mg cada) a indivíduos saudáveis, o pico de concentração plasmática ( $C_{\max}$ ) foi de  $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ , com um tempo médio para atingir o pico de concentração ( $T_{\max}$ ) de 16 horas (10 – 24 horas). A biodisponibilidade absoluta foi calculada como sendo de aproximadamente 100%.

## Biotransformação

O cloreto de metiltionina inibe uma série de isoenzimas CYP *in vitro*, incluindo a 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5 e induz as isoenzimas CYP 1A2 e 2B6, mas não a 3A4, em culturas de hepatócitos humanos. *In vitro*, o cloreto de metiltionina atua como substrato e inibidor fraco da gp-P e como substrato da OAT-3, OCT2, MATE1 e MATE2-K (ver secções 4.4 e 4.5).

## Eliminação

Num estudo clínico de Fase I com 200 mg de cloreto de metiltionina, a excreção cumulativa de Lumeblue inalterado 60 horas após a dose foi de aproximadamente  $39 \pm 16\%$  da dose administrada. A meia-vida terminal média ( $T_{1/2}$ ) foi determinada como sendo de aproximadamente 15 horas.

## Populações especiais

Em estudos clínicos, as análises de subgrupos com base na idade e sexo não indicaram qualquer diferença na segurança e eficácia. Os dados disponíveis sobre doentes com idade  $\geq 75$  anos são limitados.

### *Idosos*

Os comprimidos de cloreto de metiltionina foram investigados em indivíduos submetidos a colonoscopia de rastreio ou vigilância, com uma média de idade de 58,4 anos (intervalo de 21 a 80 anos) e 250 indivíduos com pelo menos 65 anos de idade, portanto, a população de indivíduos era representativa da população clínica visada. No entanto, os dados disponíveis sobre doentes com idade  $\geq 75$  anos são limitados. Em geral, o perfil de segurança deste medicamento foi basicamente semelhante independentemente da idade. Portanto, não se consideram necessárias quaisquer advertências ou ajustes da dose relativamente à idade.

### *Compromisso renal*

A análise retrospectiva do conjunto de dados de segurança que identificou indivíduos com algum grau de compromisso renal concluiu que a incidência e o padrão de EAET em indivíduos que receberam comprimidos de cloreto de metiltionina eram consistentes com a base de dados de segurança reunidos observada e, portanto, não são necessárias advertências nem ajustes da dose relativamente a doentes que apresentem compromisso renal ligeiro. Não existem dados disponíveis sobre doentes com compromisso renal moderado a grave e, por conseguinte, o medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes que apresentem compromisso renal moderado a grave (ver secção 4.2).

### *Compromisso hepático*

A análise retrospectiva do conjunto de dados de segurança que identificou indivíduos com algum grau de compromisso hepático concluiu que a incidência e o padrão de EAET em indivíduos que receberam comprimidos de cloreto de metiltionina eram consistentes com a base de dados de segurança reunidos observada e, portanto, não são necessárias advertências nem ajustes da dose relativamente a doentes que apresentem compromisso hepático ligeiro a moderado. Não existem dados disponíveis relativamente a doentes com compromisso hepático grave.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos de toxicidade de dose repetida, o nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) foi considerado como sendo de 600 mg/quatro dias. Portanto, apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

#### Genotoxicidade

O cloreto de metiltionina revelou-se mutagénico em ensaios de mutação genética realizados com bactérias e células de linfoma de ratinhos, mas, num ensaio *in vivo* de micronúcleos de ratinho, não demonstrou ser mutagénico quando administrado por via intravenosa na dose de 62 mg/kg.

#### Carcinogenicidade

O cloreto de metiltionina revelou alguns indícios de atividade carcinogénica em ratinhos e ratos machos, indícios ambíguos de atividade carcinogénica em ratinhos fêmeas, e não se observaram indícios de atividade carcinogénica em ratos fêmeas.

#### Toxicidade reprodutiva

Em estudos em animais, o cloreto de metiltionina produziu resultados adversos para o desenvolvimento em ratos e coelhos quando administrado oralmente durante a organogénese. Como medida de precaução, a utilização de cloreto de metiltionina é contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

Estudos comunicados na literatura sugerem que a exposição ao cloreto de metiltionina resulta na redução da motilidade do esperma *in vitro* e efeitos teratogénicos no desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos. No entanto, não se observaram efeitos consistentes da administração de cloreto de metiltionina nas medidas do sistema reprodutivo em ratos macho ou fêmea após 3 meses de tratamento oral.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Núcleo do comprimido

Ácido esteárico 50 (E570)  
Lecitina de soja (E322)  
Celulose microcristalina (E460)  
Hipromelose 2208 (E464)  
Manitol (E421)  
Talco (E553b)  
Sílica coloidal anidra (E551)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento do comprimido

Copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo (1:1)  
Copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metilo (1:2)  
Talco (E553b)  
Dióxido de titânio (E171)  
Citrato de trietilo (E1505)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de folha de poliamida/alumínio/PVC com folha de alumínio violável por compressão.  
As embalagens contêm 8 comprimidos de libertação prolongada.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1470/001

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de agosto de 2020  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

#### **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

#### **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

#### **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

#### **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

Embalagem exterior

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lumeblue, comprimidos de libertação prolongada de 25 mg  
cloreto de metiltionina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido de libertação prolongada contém 25 mg de cloreto de metiltionina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lecitina de soja. Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos de libertação prolongada  
8 comprimidos de libertação prolongada.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Engolir inteiro. Não triturar ou mastigar os comprimidos.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1470/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Lumeblue

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lumeblue, comprimidos de liberação prolongada de 25 mg  
cloreto de metiltionina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Cosmo Technologies Ltd

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Lumeblue, comprimidos de libertação prolongada de 25 mg cloreto de metiltionina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial. Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é Lumeblue e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lumeblue
3. Como tomar Lumeblue
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Lumeblue
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é Lumeblue e para que é utilizado

Lumeblue contém cloreto de metiltionina (também conhecido como azul-de-metileno). Este medicamento é um corante azul.

Este medicamento é utilizado em adultos para colorar temporariamente o cólon (intestino grosso) antes de uma colonoscopia, na qual um instrumento flexível é introduzido no reto para visualizar o interior do intestino. A coloração permite ao médico ver o revestimento do cólon com maior nitidez e melhora a deteção de anomalias.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar Lumeblue

##### Não tome Lumeblue

- se tem alergia ao **cloreto de metiltionina**, **amendoim** ou **soja** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se lhe foi diagnosticado **déficite de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)**;
- se está **grávida** ou pensa **estar grávida**, ou se está a **amamentar**, pois o seu médico pode decidir que não precisa de tomar este medicamento antes do seu procedimento.

#### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento:

- Se estiver a tomar determinados medicamentos antidepressivos ou um medicamento para doenças psiquiátricas, tais como:
  - inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), antidepressivos como fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e zimeldina;
  - bupropiona, venlafaxina, mirtazapina, clomipramina, buspirona;
  - medicamentos classificados como inibidores da monoamina oxidase (frequentemente utilizados para tratamento da depressão).

A administração de uma injeção de cloreto de metiltionina (na veia) em doentes que também tomavam estes medicamentos resultou, em alguns casos, numa complicação com risco de vida chamada síndrome serotoninérgica. Desconhece-se se a síndrome serotoninérgica pode ocorrer quando o cloreto de metiltionina é administrado sob a forma de comprimido. O seu médico

decidirá como proceder se estiver a tomar um antidepressivo ou outro medicamento para doenças psiquiátricas.

Este medicamento pode causar uma reação de fotossensibilidade na pele (reação semelhante a uma queimadura solar) quando exposto a fontes de iluminação fortes, tais como fototerapia, a iluminação de salas de cirurgia ou pulsioxímetros. Devem ser tomadas medidas protetivas contra a exposição à luz.

A sua urina e fezes podem ficar com uma coloração azul-esverdeada; a pele pode ficar azulada quando recebe tratamento com este medicamento. Esta descoloração é esperada e desaparecerá após o final do tratamento.

Este medicamento pode afetar os resultados dos instrumentos de monitorização utilizados para medir os níveis de oxigénio no sangue ou a profundidade da anestesia.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes menores de 18 anos, pois desconhece-se se o medicamento é seguro e eficaz nesta faixa etária.

### **Outros medicamentos e Lumeblue**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

A toma simultânea de Lumeblue com outros medicamentos pode afetar a forma como cada um deles atua ou é processado e eliminado do organismo.

Além dos antidepressivos e dos outros medicamentos para doenças psiquiátricas mencionados em "Advertências e precauções", antes de tomar este medicamento, deverá informar o seu médico caso também esteja a tomar ou tenha tomado recentemente:

- Medicamentos para o tratamento de arritmias cardíacas, como amiodarona, digoxina e quinidina
- Varfarina, para a prevenção de coágulos sanguíneos
- Medicamentos para o tratamento do cancro, como alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib e toptecano
- Medicamentos para prevenir a rejeição de órgãos transplantados, como ciclosporina, sirolimus e tacrolimus
- Medicamentos para o tratamento da infeção pelo VIH, como ritonavir e saquinavir
- Medicamentos para o tratamento de enxaquecas, como di-hidroergotamina e ergotamina
- Medicamentos para o tratamento da ansiedade e das insónias, como diazepam
- Medicamentos sedativos, como midazolam e propofol
- Medicamentos anti-histamínicos para o tratamento de alergias, como difenidramina ou prometazina
- Probenecida para o tratamento de gota
- Fenitoína para o tratamento da epilepsia
- Pimozida para o tratamento de psicose ou esquizofrenia
- Medicamentos para o tratamento de dor intensa, como alfentanil, fentanil e petidina (também conhecida como meperidina)
- Cimetidina para o tratamento de úlceras gástricas e refluxo ácido
- Metformina para o tratamento de diabetes tipo 2
- Aciclovir para o tratamento de infeções pelo vírus Herpes simplex (por exemplo, herpes vulgar, verrugas genitais) e infeções pelo vírus Varicella zóster (por exemplo, varicela, zona)

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, não utilize este medicamento, pois desconhece-se se este medicamento pode prejudicar o feto.



Se está a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico pode decidir que não precisa de tomar este medicamento caso necessite de realizar uma colonoscopia enquanto está a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

É pouco provável que a toma de Lumeblue afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, se sentir efeitos indesejáveis que possam prejudicar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas com segurança, como enxaquecas, tonturas ou perturbações oculares, não deve conduzir ou utilizar máquinas até se sentir melhor.

### **Lumeblue contém lecitina de soja**

Não tome este medicamento se for alérgico ao **amendoim** ou **soja**.

## **3. Como tomar Lumeblue**

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O medicamento é fornecido em comprimidos. Estes devem ser engolidos inteiros, porque têm um revestimento especial para garantir que passam pelo estômago e só se dissolvem nos intestinos, por forma a libertar o cloreto de metiltionina que confere a coloração azul ao cólon. Não deve triturar nem mastigar os comprimidos.

Ser-lhe-á entregue uma embalagem contendo 8 comprimidos (200 mg de cloreto de metiltionina no total). Estes deverão ser tomados na totalidade ao longo de um período de 2 horas, na noite anterior à colonoscopia. O seu médico irá explicar-lhe como deve tomar os comprimidos, que geralmente são tomados em associação com um preparado de limpeza intestinal (um medicamento para limpar o cólon).

### **Tome os comprimidos de acordo com as instruções do seu médico.**

As instruções habituais são:

1. Após beber pelo menos 1 litro do preparado de limpeza intestinal (ou água), tome a primeira dose de 3 comprimidos.
2. Aguarde 1 hora e tome a segunda dose de 3 comprimidos.
3. Aguarde mais uma hora e tome a última dose de 2 comprimidos.

### **Se tomar mais Lumeblue do que deveria**

A caixa contém uma dose completa de Lumeblue. Portanto, não existe risco de tomar mais Lumeblue do que deveria. No entanto, caso tome mais comprimidos do que deveria, poderá sentir alguns dos efeitos indesejáveis apresentados na secção 4. Se pensa que tomou mais medicamento do que deveria, informe o seu médico ou enfermeiro o quanto antes.

Se tiver algum dos seguintes sintomas, deverá informar o seu médico de imediato:

- Enjoos ou vômitos, ou dor de estômago
- Batimentos cardíacos anormalmente rápidos ou dor torácica
- Aperto no peito ou dificuldade ao respirar (por exemplo, falta de ar)
- Confusão, tonturas ou cefaleia

- Sudorese, tremores, sensação de fraqueza, pele mais pálida do que o normal ou coloração azul da pele
- Aumento da meta-hemoglobina (uma forma anômala de hemoglobina no sangue);
- Hipertensão arterial.

### **Caso se tenha esquecido de tomar uma ou mais doses de Lumeblue**

Não tome uma dose dupla para compensar os comprimidos de que se esqueceu. Tome a dose seguinte de acordo com o esquema de limpeza intestinal que lhe foi dado pelo seu médico; poderá ser útil definir um alarme para lembrá-lo de quando deve tomar o medicamento.

### **Se parar de tomar Lumeblue**

No momento da colonoscopia, informe o seu médico de que não tomou todos os comprimidos. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis são frequentes, mas informe o seu médico ou enfermeiro se estiver preocupado com algum efeito indesejável que possa ter:

### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

- Descoloração da urina
- Descoloração das fezes
- Tonturas
- Alterações do paladar
- Picadas, dormência ou formigueiro
- Dor ou desconforto nas mãos ou pés
- Descoloração azulada da pele
- Sudorese (Transpiração)

### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- Náuseas
- Vômitos
- Dor de estômago ou torácica
- Cefaleias (Dores de cabeça)
- Ansiedade

### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- Sintomas semelhantes aos da constipação, incluindo nariz entupido ou corrimento nasal
- Enxaqueca
- Tensão arterial baixa
- Tosse
- Vômitos de sangue
- Descoloração da pele, semelhante a hematomas
- Suores noturnos
- Comichão na pele
- Erupção na pele
- Microvarizes (aranhas)
- Dor nas costas ou flancos

- Aumento anormal da quantidade de urina ou dor ou dificuldade ao urinar
- Dor geral
- Arrepios

**Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

- Sinais de síndrome serotoninérgica, como espasmos musculares, dificuldades de controlo motor, tremores, confusão ou outras alterações mentais
- Sinais de reação anafilática, como erupção na pele com comichão, inflamação da garganta ou língua, falta de ar
- Sensibilidade à luz

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Lumeblue**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar sinais de manipulação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Lumeblue**

- A substância ativa é cloreto de metiltionina. Cada comprimido de libertação prolongada contém 25 mg de cloreto de metiltionina.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: ácido esteárico 50 (E570), lecitina de soja (E322) – ver secção 2 em "Lumeblue contém lecitina de soja", celulose microcristalina (E460), hipromelose 2208 (E464), manitol (E421), talco (E553b), sílica coloidal anidra (E551), estearato de magnésio (E470b)  
Revestimento da película: Copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo, talco (E553b), dióxido de titânio (E171), citrato de trietilto (E1505)

**Qual o aspeto de Lumeblue e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de libertação prolongada Lumeblue são comprimidos com revestimento entérico, redondos, esbranquiçados a azul claro e biconvexos. Os comprimidos de libertação prolongada são fornecidos em blisters contendo 8 comprimidos.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>