ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lumeblue 25 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine 25 mg de clorură de metiltioniniu.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut

Lumeblue conţine 3 mg de lecitină de soia pe comprimat cu eliberare prelungită.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.
Comprimate de culoare albă până la albastru deschis, rotunde, de formă biconvexă, acoperite cu strat enteric, cu dimensiuni aproximative de 9,5 mm x 5,3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Lumeblue este indicată ca medicament în scop diagnostic care ameliorează vizualizarea a leziunilor colorectale la pacienţi adulţi care urmează să efectueze colonoscopie ca metodă de screening sau de supraveghere (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi, inclusiv vârstnici (≥ 65 de ani)
Doza totală recomandată este de 200 mg de clorură de metiltioniniu, echivalentă cu opt comprimate de 25 mg.

Doza totală de medicament trebuie administrată oral în timpul sau după ingestia unui volum scăzut (de exemplu, 2 l) sau unui volum crescut (de exemplu, 4 l) dintr-un preparat pentru curăţarea a intestinului care conţine polietilenglicol (PEG) şi trebuie administrată în întregime în seara precedentă colonoscopiei, pentru a asigura timpul necesar comprimatelor pentru a ajunge în colon şi pentru a elibera local clorura de metiltioniniu înaintea efectuării colonoscopiei.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienţi vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani) (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară. Medicamentul trebuie utilizat cu prudență la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau acută, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienţi, iar clorura de metiltioniniu se elimină în principal t pe cale renală (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu există date referitoare la pacienţi cu insuficienţă hepatică acută (vezi pct. 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea administrării medicamentului la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Lumeblue este destinată administrării orale.

Comprimatele trebuie înghiţite întregi, fără a le sfărâma, rupe sau mesteca. Comprimatele sunt acoperite cu o peliculă gastro-rezistentă care facilitează transportul substanţei colorante în colon. Ruperea peliculei gastro-rezistente prin sfărâmarea sau mestecarea comprimatelor poate cauza eliberarea precoce a substanţei colorante în partea superioară a tractului gastro-intestinal, existând posibilitatea pierderii eficacităţii medicamentului.

Pacientului trebuie să-și administreze medicamentul împreună cu schema de curățare a intestinului care conţine PEG cu volum scăzut (de exemplu, 2 l) sau cu volum crescut (de exemplu, 4 l), aleasă de profesionistul în domeniul sănătății în conformitate cu schema terapeutică de mai jos:

- Prima doză de 3 comprimate trebuie administrată după consumarea a cel puţin 1 de preparat pentru curăţarea intestinului;
- A doua doză de 3 comprimate trebuie administrată la 1 oră după prima doză;
- Ultima doză de 2 comprimate trebuie administrată la 1 oră după a doua doză.

Comprimatele trebuie administrate oral împreună cu preparatul pentru curăţarea intestinului ales de profesionistul în domeniul sănătății sau cu cantităţi echivalente de apă, schema de dozare propusă fiind compatibilă cu administrarea unei doze integrale sau parţiale din preparatul pentru curăţarea intestinului.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e), alune sau soia, sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- Pacienţi cudeficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD);
- În timpul sarcinii sau alăptării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Sindromul serotoninergic

Apariţia sindromului serotoninergic a fost raportată cu administrarea clorurii de metiltioniniu la pe cale intravenoasă în asociere cu medicamente cu efecte serotoninergice. Riscul de apariție a sindromului serotoninergic la administrarea orală a clorurii de metiltioniniu în etapa de pregătire pentru colonoscopie nu este cunoscut. Pacienţii cărora li se administrează clorură de metiltioniniu în asociere cu medicamente cu efecte serotoninergice trebuie monitorizaţi pentru a apariţia sindromului serotoninergic. Dacă apar simptome ale sindromului serotoninergic, trebuie întreruptă administrarea Lumeblue şi inițiat tratament de susținere (vezi pct. 4.5)

Fotosensibilitate

Clorura de metiltioniniu poate cauza o reacţie cutanată de fotosensibilitate în cazul expunerii la surse de lumină puternice, cum sunt cele utilizate în fototerapie, cele din blocurile operatorii sau, local, prin dispozitivele care emit lumină cum sunt pulsoximetrele.

Pacienții trebuie informați să-și ia măsuri de protecție împotriva expunerii la lumină, întrucât poate apărea fotosensibilitate după administrarea clorurii de metiltioniniu

Colorație generală

Clorura de metiltioniniu colorează urina , materiiloe fecale în albastru-verde și pielea în albastru , ceea ce poate împiedica diagnosticarea unei afecţiuni precum cianoza.

Interferenţa cu dispozitive de monitorizare *in vivo*

Înregistrarea unor valori inexacte de către pulsoximetru
Prezenţa clorurii de metiltioniniu în sânge poate determina subestimarea valorii saturaţiei în oxigen de către pulsoximetru. Dacă este necesară măsurarea valorii saturaţiei în oxigen după administrarea Lumeblue, se recomandă trebuie verificată saturaţia în oxigen cu un CO-oximetru dacă este disponibil.

Monitorizarea indicelui bispectral
După administrării administrarea produselor care conţin clorură de metiltioniniu, a fost raportată scăderea indicelui bispectral (BIS). În cazul în care Lumeblue este administrată în timpul unei operaţii chirurgicale, trebuie implementate metode alternative de evaluare a profunzimii anesteziei.

Atenţionare privind excipienţii

Lumeblue conţine lecitină din soia. Dacă un pacient este alergic la arahide sau soia, acest medicament nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.3).

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Următoarele interacţiuni au fost raportate în cazul medicamentelor care conţin clorură de metiltioniniu.

Medicamente serotoninergice

Au fost înregistrate reacţii grave la nivelul sistemului nervos central (SNC) la administrarea pe cale intravenoasă a clorurii de metiltioniniu la pacienții cărora li se administrau medicamente pentru afecțiuni psihice (vezi pct. 4.4). Cazurile raportate au apărut la pacienţi cărora li se administrau medicamente serotonergice specifice pentru afecțiuni psihice, în special un inhibitor selectiv al recapării serotoninei (ISRS), un inhibitor al recapării serotoninei şi norepinefrinei (IRSN), inhibitori ai monoaminoxidazei sau clomipramină. Nu se cunosc riscuri ale sindromului serotoninergic în cazul administrării orale a clorurii de metiltioniniu în etapa de pregătire pentru colonoscopie.
În studiile clinice, expunerea sistemică maximă la clorura de metiltioniniu (concentraţie maximă de plasmă [C_{max}]) era mai mică în cazul clorurii de metiltioniniu administrată oral decât în cazul clorurii de metiltioniniu administrată intravenos, ceea ce sugerează un risc scăzut de apariţie a efectelor sistemice, precum sindromul serotoninergic în cazul administrării orale a clorurii de metiltioniniu comparativ cu administrarea intravenoasă a acesteia.

Medicamente metabolizate prin intermediul enzimelor citocromului P450

Există un număr limitat de informaţii clinice referitoare la administrarea clorurii de metiltioniniu în asociere cu medicamente metabolizate prin intermediul izoenzimelor CYP. Studiile *in vitro* au indicat faptul că clorura de metiltioniniu inhibă o serie de izoenzime CYP *in vitro*, inclusiv 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 şi 3A4/5. Aceste interacţiuni pot fi clinic semnificative în cazul medicamentelor cu

indice terapeutic îngust, care sunt metabolizate prin intermediul uneia dintre aceste enzime (de exemplu, warfarină, fenitoină, alfentanil, ciclosporină, dihidroergotamină, ergotamină, pimozidă, chinidină, sirolimus şi tacrolimus).

Lumeblue poate fi administrată concomitent cu anestezice/analgezice şi/sau sedative/medicamente anxiolitice, utilizate adesea în timpul colonoscopiei şi eliminate prin reacţii hepatice CYP, cum ar fi: midazolam, propofol, diazepam, difenhidramină, prometazină, meperidină şi fentanil. Nu se cunosc consecinţe clinice ale schimbărilor suferite de concentraţiile de plasmă ale medicamentelor coadministrate care reprezintă substraturi ale acestor enzime metabolice și transportatori metabolici, însă acestea nu pot fi excluse.

Clorura de metiltioniniu este inductor pentru izoenzimele CYP 1A2 şi 2B6 în culturi de hepatocite umane, însă nu este inductor pentru izoenzima 3A4 în concentraţii nominale de până la 40 μM. Totuşi, nu este de așteptat ca aceste interacţiuni să fie relevante din punct de vedere clinic după administrarea unei doze unice de Lumeblue.

Interacțiunile cu transportatori
Există un număr limitat de informaţii clinice referitore la utilizarea concomitentă a Lumeblue cu medicamente care conţin inhibitori ai P-gp şi OAT3. Pe baza studiilor in *vitro*, s-a constatat că clorura de metiltioniniu ar putea fi un substrat al proteinelor de transport cu membrană P-gp, OCT2, MATE1, MATE2-K şi OAT3, iar medicamentele care inhibă aceşti transportori pot reduce eficacitatea excreţiei clorurii de metiltioniniu. Clorura de metiltioniniu este cunoscută drept inhibitor puternic al transportorilor OCT2, MATE1 şi MATE2-K. Consecinţe clinice ale inhibării nu sunt cunoscute. Administrarea Lumeblue are potenţialul de a creşte tranzitoriu expunerea la medicamente care sunt eliminate în principal pe cale renală prin intermediul transportorilor OCT2/MATE, inclusiv cimetidina, metformina şi aciclovirul. Totuşi, este de aşteptat ca impactul clinic al acestor interacţiuni *in vitro* să fie minim datorită scurtei durate de administrare a Lumeblue (aproximativ 3 ore).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea clorurii de metiltioniniu la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialității toxicității reproductive, dovezilor de trecere a clorurii de metiltioniniu prin placentă şi opţiunii de a efectua o colonoscopie fără utilizarea unei substanţe de contrast, Lumeblue este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace.

Alăptarea

Nu există suficiente informaţii cu privire la excreţia clorurii de metiltioniniu / metaboliţilor acesteia în laptele uman. Studiile la animale au indicat faptul că există posibilitatea de excreţie a clorurii de metiltioniniu / metaboliţilor acesteia în timpul alăptării (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă înainte şi după administrarea tratamentului cu Lumeblue (vezi pct. 4.3).

Înainte de a administra Lumeblue unei femei care alăptează, trebuie avută în vedere fie amânarea în mod rezonabil a examinarii până când femeia încetează să mai alăpteze sau dacă este necesară administrarea clorurii de metiltioniniu ca substanţă de contrast pentru efectuarea colonoscopiei, luând în considerare excreția teoretică de substanţă activă şi/sau metaboliţi în laptele uman. Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea trebuie întreruptă, iar laptele deja pompat trebuie eliminat. De regulă, se recomandă ca alăptarea să fie reluată la 8 zile după administrarea clorurii de metiltioniniu, având în vedere faptul că durata de înjumătăţire a clorurii de metiltioniniu este de 15 ±5 ore.

Fertilitatea

Nu există informaţii cu privire la impactul clorurii de metiltioniniu asupra fertilităţii la om. Studiile la animale şi *in vitro* cu clorură de metiltioniniu au prezentat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere. *In vitro,* s-a dovedit faptul că clorura de metiltioniniu reduce motilitatea spermei umane în funcţie de doza administrată. De asemenea, s-a dovedit că aceasta inhibă dezvoltarea embrionilor de şoareci cu două tipuri de celule (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Lumeblue are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a dovedit că medicamentele care conţin metiltioniniu cauzează simptome cum sunt migrenă, amețeală, vertij, somnolenţă, stări de confuzie şi tulburări de vedere. Pacienţii care prezintă reacţii adverse cu impact potenţial asupra capacităţii acestora de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în siguranţă nu trebuie să efectueze aceste activităţi atât timp cât reacţiile adverse persistă.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Lumeblue cauzează frecvent, cromaturie (32,4%) şi decolorarea materiilor fecale (13,4%), simptome care dispar treptat pe parcursul următoarelor zile. Lumeblue este asociată cu stări de greaţă ocazionale şi vărsături.

Lista tabelară a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse sunt clasificate conform următoarei convenţii: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cazul fiecărei clase de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezente în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Datele indicate în continuare se bazează pe studii clinice realizate folosind Lumeblue. Sunt raportate toate reacţiile adverse înregistrare la o frecvenţă mai mare decât cea în cazul administrării medicamentului placebo. În plus, reacţiile adverse ale medicamentelor cu frecvenţă cunoscută, raportate în cazul administrării intravenoase a clorurii de metiltioniniu pentru tratamentul methemoglobinemiei, sunt incluse în tabelul următor.

Aparate, sisteme şi organe	Reacţie adversă	Frecvenţă
Infecţii şi infestări	Rinofaringită	Mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacţie anafilactică[a]	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Ameţeală[b]	Foarte frecvente
	Disgeuzie[b]	Foarte frecvente
	Parestezie[b]	Foarte frecvente
	Anxietate[b]	Frecvente
	Cefalee[b]	Frecvente
	Migrenă	Mai puţin frecvente
	Sindrom serotoninergic (la utilizarea concomitentă cu medicamente serotoninergice, vezi pct. 4.4 şi 4.5)	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Tuse	Mai puţin frecvente
	Congestie nazală	Mai puţin frecvente
	Rinoree	Mai puţin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Materii fecale decolorate	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
	Vărsături[c]	Frecvente
	Greaţă[c]	Frecvente
	Hematemeză	Mai puţin frecvente
	Diaree	Mai puţin frecvente
	Disconfort abdominal	Mai puţin frecvente
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Decolorarea pielii (albastră)[b,c]	Foarte frecvente
	Transpiraţie[b]	Foarte frecvente
	Echimoze	Mai puţin frecvente
	Transpiraţii nocturne	Mai puţin frecvente
	Prurit	Mai puţin frecvente
	Erupţie cutanată tranzitorie	Mai puţin frecvente
	Telangiectazie	Mai puţin frecvente
	Fotosensibilitate	Cu frecvenţă necunoscută
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Durere de nivelul extremităţilor[b]	Foarte frecvente
	Durere în flancuri	Mai puţin frecvente
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Cromaturie	Foarte frecvente
	Poliurie	Mai puţin frecvente
	Disurie	Mai puţin frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Durere toracică[b]	Frecvente
	Durere	Mai puţin frecvente
	Frisoane	Mai puţin frecvente
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Greaţă în timpul desfăşurării unei proceduri medicale	Mai puţin frecvente

[a] Includerea reacţiilor anafilactice în tabel reflectă apariţia sporadică şi spontană a acestora în literatura de specialitate. Nu s-a identificat nicio reacţie anafilactică în timpul studiilor clinice cu Lumeblue.
[b] Aceşti termeni sunt incluşi deoarece s-au raportat cazuri foarte frecvente sau frecvente în studiile clinice cu clorură de metiltioninium administrată intravenoasă.
[c] Vezi pct. de mai jos: Descrierea reacţiilor adverse specifice pentru mai multe detalii.

Descrierea reacţiilor adverse specifice

Reacţii adverse frecvente
Printre datele de siguranţă colectate în cadrul programului clinic, cele mai frecvente reacţii TEAE au fost cromaturia şi materiile fecale decolorate, conform descrierii de mai sus. În plus, decolorarea pielii

a fost raportată în cazul studiilor clinice în care s-a administrat clorură de metiltioniniu intravenoasă, lucru care poate interfera cu dispozitivele de monitorizare *in vivo* (vezi pct. 4.4).

Sindromul serotoninergic
Apariţia sindromului serotoninergic a fost raportată în cazul utilizării clorurii de metiltioniniu la administrarea intravenoasă a acesteia în asociere cu medicamente cu efecte serotoninergice. Pacienţii trataţi cu clorură de metiltioniniu în asociere cu medicamente cu efecte serotoninergice trebuie să fie monitorizaţi pentru apariţia sindromului serotoninergic. Dacă apar simptome ale sindromului serotoninergic, întrerupeţi tratamentul şi începeţi tratamentul de susținere (vezi pct. 4.5).

Greaţă şi vărsături
Greaţa şi vărsăturile sunt reacţii adverse bine cunoscute, asociate cu utilizarea soluțiilor care curăţă intestinele care conţin PEG; totuşi, în studii clinice, pacienţii erau mai predispuși să prezinte greaţă şi vărsături în momentul administrării Lumeblue în asociere cu un preparat utilizat pentru curăţarea intestinelor decât în momentul administrării exclusiv a preparatul pentru curăţarea intestinelor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Informaţiile disponibile privind administrarea pe cale intravenoasă a altor clase de medicamente care conțin care conţin clorură de metiltioniniu, sau administrate pe alte căi decât cea orală și în alte indicații, demonstrează că supradozajul poate duce la agravarea reacţiilor adverse. Administrarea intravenoasă a unor doze mari (doză cumulativă ≥ 7 mg/kg) de clorură de metiltioniniu a cauzat greaţă, vărsături, constricţie toracică, durere toracică, dispnee, tahipnee, tahicardie, anxietate, transpiraţie, tremur, midriază, culoarea verde-albăstruie a urinei, colorarea în albastru a pielii şi membranelor mucoase, durere abdominală, ameţeală, parestezie, cefalee, stare de confuzie, hipertensiune arterială, methemoglobinemie uşoară (până la 7%) şi modificări apărute pe electrocardiogramă (aplatizarea sau inversarea undei T). Aceste efecte au persistat între 2 şi 12 ore în urma administrării.

În cazul supradozajului cu Lumeblue, pacientul trebuie supravegheat până când semnele şi simptomele dispar, inclusiv monitorizarea toxicităților cardiopulmonare, hematologice și neurologice, şi pentru a se implementa măsuri de ajutor, dacă este necesar.

Copii şi adolescenţi

Au fost observate cazuri de hiperbilirubinemie apărute la sugari după administrarea a 20 mg/kg de clorură de metiltioniniu. S-a înregistrat decesul a 2 sugari după administrarea a 20 mg/kg de clorură de metiltioniniu. Ambii sugari prezentau afecţiuni medicale complexe, clorura de metiltioniniu fiind doar parţial responsabilă pentru decesul acestora.
Copiii şi adolescenţii trebuie ţinuși sub supraveghere, concentrația de methemoglobină trebuie monitorizată şi trebuie implementate măsurile de susținere adecvate,dacă este necesar.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenţi de diagnostic, alţi agenţi de diagnostic, codul ATC: V04CX

Mecanism de acţiune

Lumeblue are o structură multi-matrice (MMX) cu eliberare întârziată şi prelungită sub formă de comprimate, fiecare conţinând 25 mg de clorură de metiltioniniu substanţă uscată. Comprimatele sunt acoperite cu un înveliș enteric, care este stabil într-un mediu cu pH acid (în stomac), însă se dizolvă la pH 7 sau peste, proces care are loc, în mod obişnuit, în ileonul terminal. Odată ce pelicula s-a dizolvat, structura MMX cu eliberare prelungită asigură eliberarea lentă a substanţei colorante conţinute de clorura de metiltioniniu, ceea ce determină dispersarea uniformă şi prelungită pe suprafaţa mucoasei colonului.

Clorura de metiltioniniu este cunoscută sub denumirea de „substanţă colorantă vitală", adică „o substanţă colorantă sau de contrast care poate să pătrundă în celulele sau ţesuturile vii şi care nu provoacă imediat modificări degenerative evidente". Clorura de metiltioniniu pătrunde prin membrana celulară şi ajunge în citoplasma celulelor absorbante active, precum cele care se găsesc în intestinul subţire şi în colon, colorând astfel ţesutul epitelial al acestor organe. Substanţele colorante vitale, absorbante, precum clorura de metiltioniniu, amplifică structura superficială a leziunilor prin exploatarea diferitelor grade de absorbţie a substanţei colorante de către mucoasa activă, evidenţiind contrastul şi, prin urmare, diferenţele dintre tipurile de celule.

Eficacitate şi siguranţă clinică

În total, s-au desfăşurat şapte studii clinice folosind Lumeblue. Eficacitatea acestui medicament a fost evaluată într-un studiu fundamental de fază 3 (CB-17-01/06).

Studiul CB-17-01/06 a fost un studiu de fază 3, multicentric, multinaţional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, desfăşurat pe grupuri paralele pentru a evalua rata de detectare a adenomului sau carcinomului la pacienţi supuşi colonoscopiei de siguranţă sau monitorizare cu lumină albă de înaltă definiţie (HDWL) după colorarea mucoasei colonului şi amplificarea contrastului folosind comprimate cu Lumeblue (în comparaţie cu comprimate placebo şi efectuarea unei colonoscopii standard HDWL de calitate superioară). Toţi subiecţii au primit 4 litri de preparat pentru curăţarea intestinelor care conţine PEG în după-amiaza târzie dinaintea zilei în care era programată colonoscopia. Subiecţilor li s-a prescris să ia odată câte 3, 3 şi apoi 2 comprimate de 25 mg după al doilea, al treilea şi, respectiv, al patrulea litru de preparat pentru curăţarea intestinelor consumat. Subiecţii au băut cel puţin 250 ml de preparat pentru curăţarea intestinelor la fiecare 15 minute, astfel încât aportul medicamentului de studiu şi al preparatului pentru curăţarea intestinelor să fie finalizat în decurs de 4 ore de la începerea consumării preparatului pentru curăţarea intestinelor. Studiul a cuprins atât un braț cu doză completă (200 mg), cât și un braț cu doză mică (100 mg), care a fost inclus pentru a ajuta la orbirea brațului activ al dozei complete.

Obiectiv principal: rata de detectare a adenomului (ADR)

Obiectivul principal al studiului CB-17-01/06 a fost definirea raportului ADR ca proporţie a subiecţilor care prezintă cel puţin un adenom sau carcinom detectat histologic. Adenomul detectat histologic a fost definit ca fiind de gradul 3 până la 4.2 conform clasificării Viena sau ca fiind un adenom serat tradiţional (TSA) sau un adenom serat sesil (SSA). Carcinomul detectat histologic a fost definit ca fiind de gradul 4.3 până la 5.b conform clasificării Viena. Populaţia principală de analiză a fost definită ca fiind toţi subiecţii randomizaţi cărora li s-a administrat cel puţin o doză din tratamentul de studiu şi care au fost supuşi colonoscopiei, indiferent de starea de finalizare. Obiectivul principal a fost analizat prin regresie logistică ţinând cont de tratamentul aplicat, centrul în care s-a desfăşurat studiul, vârstă, sex, motivul efectuării colonoscopiei şi numărul de excizii incluse în modelul de regresie ca factori ficşi.
Rezultatele obiectivului principal sunt furnizate în tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Rezultate referitoare la eficacitatea studiului CB-17-01/06 - obiectivul principal: ADR

Rata de detectare a adenomului (ADR)	**Lumeblue vs. placebo**		
Valoare absolută	56,29% vs. 47,81%		
Magnitudinea efectului	8,48%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
OR fără regresie logistică	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR cu regresie logistică	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR cu regresie logistică, excluzând exciziile ca făcând parte din covarianţa modelului de regresie	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Obiectiv secundar: rată fals pozitivă (RFP)

Rata RFP a fost introdusă pentru a controla potenţialele rezultate fals pozitive ale studiului, acest lucru însemnând că o rată RFP ridicată ar putea indica o rată mai mare de recoltare în cadrul grupului căruia i s-a administrat Lumeblue, fără a se observa o creştere concomitentă a „ratei de succes" în vederea detectării pacienţilor cu leziuni pozitive (adenoame sau carcinoame). În această situaţie, s-a creat un scenariu ipotetic privind existenţa unei diferenţe pozitive între Lumeblue şi placebo (adică creşterea ratei RFP), iar pragul maxim (marja de non-inferioritate) a fost setat la 15%.
Tabelul 2 şi tabelul 3 de mai jos prezintă rata RFP atât la nivel de subiect, cât şi la nivel de excizie. Din punct de vedere statistic, Lumeblue nu prezenta o rată RFP inferioară faţă de placebo nici la nivel de subiect şi nici la nivel de excizie. La nivel de subiect, rata RFP a fost mai mică din punct de vedere numeric (-6,44%) în cadrul grupului de tratament decât în cadrul grupului placebo. La nivel de excizie, rata RFP a Lumeblue a fost puţin mai mare din punct de vedere numeric (+2,63%) decât în cazul grupului placebo, aspect ce nu a fost totuşi considerat a fi semnificativ la nivelul studiului clinic. Aceste date demonstrează eficacitatea Lumeblue în ceea ce priveşte vizualizarea leziunilor determinate ulterior ca fiind adenoame şi carcinoame.

Tabelul 2: Rezultate referitoare la eficacitatea studiului CB-17-01/06 - obiectivul secundar: RFP (nivel subiect)

Rată fals pozitivă (RFP) (nivel subiect)	**Lumeblue / placebo**		
Valoare absolută	23,31% vs. 29,75%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferenţă a RFP (prag ≥15% pentru respingerea ipotezei nule)	-6,44	[-13,07, 0,19]	<0,0001

Tabelul 3: Rezultate referitoare la eficacitatea studiului CB-17-01/06 - obiectivul secundar: RFP (nivel excizie)

Rată fals pozitivă (RFP) (nivel excizie)	**Lumeblue / placebo**		
Valoare absolută	49,79% vs. 47,16%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferenţă a RFP (prag ≥ 15% pentru respingerea ipotezei nule)	2,63	[-1,55, 6,81]	<0,0001

Tabelul de mai jos prezintă obiective suplimentare semnificative din punct de vedere clinic, prespecificate şi post-hoc, din cadrul studiului fundamental de fază III (CB17-01/06):

Tabelul 4: Rezultate referitoare la eficacitatea studiului CB-17-01/06 - obiectivul secundar: proporţia de subiecţi cu cel puţin un adenom

Proporţia de subiecţi cu cel puţin un adenom	**Lumeblue / placebo**		
Valoare absolută	55,88% vs. 47,18%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferenţa de proporţie	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR fără regresie logistică	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabelul 5: Rezultate referitoare la eficacitatea studiului CB-17-01/06 - obiectivul explorator: proporţia de subiecţi cu cel puţin o leziune non-polipoidă

Proporţia de subiecţi cu cel puţin o leziune non-polipoidă	**Lumeblue / placebo**		
Valoare absolută	43,92% vs. 35,07%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferenţa de proporţie	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR fără regresie logistică	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR cu regresie logistică	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabelul 6: Analiză post-hoc: proporţia de subiecţi cu cel puţin un adenom sau carcinom non-polipoid

Proporţia de subiecţi cu cel puţin un adenom sau carcinom non-polipoid	**Lumeblue / placebo**		
Valoare absolută	25,77% vs. 19,21%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferenţa de proporţie	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR fără regresie logistică	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Studiile clinice indică faptul că clorura de metiltioniniu este absorbită corespunzător pe cale orală şi că pătrunde rapid în ţesuturi. Majoritatea dozei este excretată în urină, de obicei sub formă de clorură de leucometiltioniniu.

Absorbţie

În urma administrării orale a Lumeblue într-o doză totală de 200 mg (8 comprimate cu eliberare prelungită, a câte 25 mg fiecare) în cazul subiecţilor sănătoşi, concentraţia maximă a plasmei (C_{max}) era 1,15 ± 0,26 µg/ml, cu o durată medie de atingere a concentraţiei maxime (T_{max}) de 16 ore (10 – 24 de ore). Biodisponibilitatea absolută a fost calculată la aproximativ 100%.

Metabolizare

Clorura de metiltioniniu inhibă o gamă de izoenzime CYP *in vitro*, inclusiv 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 şi 3A4/5, şi induce izoenzimele CYP 1A2 şi 2B6, dar nu şi 3A4, în culturi de hepatocite

umane. *In vitro*, clorura de metiltioniniu acţionează ca substrat şi inhibitor slab al P-gp, şi ca substrat al OAT-3, OCT2, MATE1 şi MATE2-K (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Eliminare

Într-un studiu clinic de faza 1 cu administrarea a 200 mg de Lumeblue, excreţia cumulativă a clorurii de metiltioniniu nemodificate la 60 de ore după administrarea dozei a fost de aproximativ 39 ± 16% din doza administrată. Durata de înjumătăţire terminală medie ($T_{1/2}$) a fost determinată ca fiind de aproximativ 15 ore.

Populaţii speciale
În cadrul studiilor clinice desfăşurate, analizele subgrupelor bazate pe vârstă şi sex nu au indicat nicio diferenţă privind siguranţa şi eficacitatea. Există un număr limitat de date aferente pacienţilor cu vârsta ≥ 75 de ani.

Vârstnici
S-au făcut studii privind administrarea Lumeblue la subiecţi care urmează să efectueze colonoscopie ca metodă de screening sau de monitorizare, cu vârsta medie de 58,4 ani (între 21 şi 80 de ani) şi pe 250 de subiecţi cu vârsta de cel puţin 65 de ani, astfel încât grupele de subiecţi să fie reprezentative pentru populaţia clinică vizată; totuşi, există un număr limitat de date aferente pacienţilor cu vârsta ≥ 75 de ani. Per ansamblu, profilul de siguranţă al acestui medicament a fost în linii mari similar, indiferent de vârstă. Prin urmare, nu s-a propus necesitatea atenţionărilor sau reglajelor dozei în raport cu vârsta.

Insuficienţă renală
În urma analizei retrospective a setului de date privind siguranţa care identifică subiecţi cu anumite grade de insuficienţă renală s-a tras concluzia că incidenţa şi forma reacţiilor TEAE în cazul subiecţilor cărora li s-a administrat Lumeblue au fost constante în baza de date privind siguranţa colectate şi, prin urmare, nu sunt necesare atenţionări sau reglaje ale dozei în ceea ce priveşte cazurile cu formă uşoară de insuficienţă renală. Nu există date referitoare la pacienţi cu formă moderată sau gravă de insuficienţă renală şi, prin urmare, medicamentul trebuie utilizat cu atenţie în cazul pacienţilor cu formă moderată sau gravă de insuficienţă renală (vezi pct. 4.2).

Insuficienţă hepatică
În urma analizei retrospective a setului de date privind siguranţa care identifică subiecţi cu anumite grade de insuficienţă hepatică s-a tras concluzia că incidenţa şi modelul reacţiilor TEAE în cazul subiecţilor cărora li s-a administrat Lumeblue au fost constante în baza de date privind siguranţa colectate şi, prin urmare, nu sunt necesare atenţionări sau reglaje ale dozei în ceea ce priveşte cazurile cu formă moderată de insuficienţă hepatică. Nu există date referitoare la pacienţii cu formă gravă de insuficienţă hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Toxicitate la doze repetate

În cadrul studiilor privind toxicitatea la doze repetate cu Lumeblue, nivelul la care nu se observă efecte adverse (NOAEL) a fost considerat ca fiind de 600 mg/patru zile. Prin urmare, în studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari faţă de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanţă mică pentru utilizarea clinică.

Genotoxicitate

S-a dovedit că clorura de metiltioniniu are proprietăţi mutagene în testele privind mutaţia genelor bacteriene şi a celulelor de limfom la şoareci, dar nu şi în cazul testării *in vivo* a micronucleelor la şoareci, atunci când s-a administrat intravenos o doză de 62 mg/kg.

Carcinogenicitate

Există câteva dovezi privind activitatea carcinogenă a clorurii de metiltioniniu în cazul şoarecilor şi şobolanilor masculi, dovezi interpretabile privind activitatea carcinogenă la şoareci femele, dar nicio dovadă a acestei activităţi în cazul şobolanilor femele.

Toxicologie reproductivă

În cadrul studiilor realizate pe animale, clorura de metiltioniniu a produs rezultate negative privind dezvoltarea în cazul şobolanilor şi iepurilor atunci când s-a administrat oral în timpul organogenezei. Ca măsură de precauţie, utilizarea clorurii de metiltioniniu în timpul sarcinii este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Studiile raportate în literatura de specialitate sugerează faptul că expunerea la clorura de metiltioniniu duce la reducerea motilităţii spermei *in vitro* şi la efecte teratogene asupra dezvoltării embriofetale la şobolani şi iepuri. Totuşi, nu au existat efecte coerente ale administrării clorurii de metiltioniniu asupra sistemului reproducător în cazul şobolanilor masculi şi femele după 3 luni de la administrarea orală a tratamentului.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Miezul comprimatului

Acid stearic 50 (E570)
Lecitină de soia (E322)
Celuloză microcristalină (E460)
Hipromeloză 2208 (E464)
Manitol (E421)
Talc (E553b)
Siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Învelişul comprimatului

Acid metacrilic - copolimer metacrilat de metil (1:1)
Acid metacrilic - copolimer metacrilat de metil (1:2)
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Citrat de trietil (E1505)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blister cu peliculă de poliamidă/aluminiu/PVC şi folie de aluminiu penetrabilă.

Pachetele conţin 8 comprimate cu eliberare prelungită.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/20/1470/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 19 august 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIȚII ŞI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lumeblue 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
clorură de metiltioniniu

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine 25 mg de clorură de metiltioniniu.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine lecitină de soia. A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimate cu eliberare prelungită
8 comprimate cu eliberare prelungită.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A se înghiţi întregi. Nu sfărâmaţi şi nu mestecaţi comprimatele.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1470/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Lumeblue

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lumeblue 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
clorură de metiltioniniu

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cosmo Technologies Ltd

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru pacient

Lumeblue 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
clorură de metiltioniniu

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Lumeblue şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Lumeblue
3. Cum să luaţi Lumeblue
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Lumeblue
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Lumeblue şi pentru ce se utilizează

Lumeblue conţine clorură de metiltioniniu (cunoscută şi sub denumirea de albastru de metilen). Acest medicament este un colorant albastru.

Acest medicament este utilizat la adulţi pentru a colora temporar colonul (intestinul gros) înaintea efectuării colonoscopiei, procedură care necesită introducerea unui instrument flexibil în rect pentru a putea vedea în interiorul intestinului. Colorarea îi permite medicului să vizualizeze mai clar membrana care căptușește colonul şi îmbunătățește depistarea anomaliilor.

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Lumeblue

Nu luaţi Lumeblue
- dacă sunteţi alergic la **clorură de metiltioniniu**, **arahide** sau **soia** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă vi s-a spus că aveţi **deficienţă de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD)**;
- dacă sunteţi **gravidă** sau credeţi că **aţi putea fi gravidă**, sau dacă **alăptaţi,** caz în care medicul dumneavoastră poate decide că nu este necesar să luaţi acest medicament înaintea efectuării procedurii. **Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:
- Dacă luaţi anumite medicamente antidepresive sau un medicament specific pentru o afecţiune psihică. De exemplu:
  - antidepresive cu inhibitor selectiv al recapării serotoninei (SSRI), cum ar fi fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, citalopram, escitalopram şi zimelidină;
  - bupropionă, venlafaxină, mirtazapină, clomipramină, buspironă;
  - medicamente clasificate ca inhibitori ai monoaminoxidazei (utilizate des pentru tratarea depresiei).

  Injectarea (în venă) a clorurii de metiltioniniu la pacienţi care iau şi aceste medicamente a avut ocazional drept rezultat apariţia unei complicaţii potenţial mortale, denumită sindrom

serotoninergic. Nu se cunosc informaţii referitoare la apariţia sindromului serotoninergic în cazul administrării clorurii de metiltioniniu sub formă de comprimat. Medicul dumneavoastră va decide cum trebuie să procedeze în cazul în care luaţi un antidepresiv sau un alt medicament specific pentru o afecţiune psihică.

Copii şi adolescenţi
Lumeblue nu trebuie administrată în cazul copiilor şi adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani deoarece nu se cunosc informaţii referitoare la siguranţa şi eficacitatea medicamentului pentru această grupă de vârstă.

Lumeblue împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

Luarea împreună a altor medicamente şi a Lumeblue poate afecta modul în care acţionează fiecare dintre acestea sau modul în care sunt procesate şi eliminate din corp.

Pe lângă antidepresivele şi celelalte medicamente pentru afecţiuni psihice menţionate la pct."Atenţionări şi precauţii", înainte de a lua acest medicament, trebuie să informaţi medicul dacă luaţi sau dacă vi s-au administrat recent:
- Medicamente pentru tratarea aritmiei, precum amiodaronă, digoxină şi chinidină
- Warfarină, pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge
- Medicamente pentru tratarea cancerului, precum alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib şi topotecan
- Medicamente pentru prevenirea respingerii transplantului de organe, precum ciclosporină, sirolimus şi tacrolimus
- Medicamente pentru tratarea infecţiei cu HIV, precum ritonavir şi saquinavir
- Medicamente pentru tratarea migrenelor, precum dihidroergotamină, ergotamină
- Medicamente utilizate pentru tratarea anxietăţii sau insomniei, precum diazepam
- Medicamente sedative, precum midazolam şi propofol
- Medicamente antihistaminice pentru tratarea alergiilor, precum difenhidramină sau prometazină
- Probenecid pentru tratarea gutei
- Fenitoină pentru tratarea epilepsiei
- Pimozidă pentru tratarea psihozei sau schizofreniei
- Medicamente pentru tratarea durerilor severe, precum alfentanil, fentanil şi petidină (cunoscut şi drept meperidină)
- Cimetidină pentru tratarea ulcerelor gastrice şi refluxului gastroesofagian
- Metformină pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2
- Aciclovir pentru tratarea infecţiilor cu virus herpes simplex (de exemplu herpes bucal, negi genitali) şi a infecţiilor cu virus varicelo–zosterian (de ex. varicelă, zona zoster)

Sarcina şi alăptarea
Dacă sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, nu utilizaţi Lumeblue deoarece nu se cunosc informaţii în ceea ce priveşte potenţialele riscuri la care este expus fătul.
Dacă alăptaţi, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
Medicul dumneavoastră poate decide că nu este necesar să luaţi acest medicament în cazul în care trebuie să faceţi o colonoscopie în perioada de alăptare.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Este puţin probabil ca administrarea Lumeblue să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuşi, dacă prezentaţi reacţii adverse care v-ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în siguranţă, de exemplu, dacă aveţi migrene, stări de ameţeală sau probleme de vedere, se recomandă să nu conduceţi vehicule şi să nu folosiţi utilaje până când nu vă simţiţi mai bine.

Lumeblue conţine lecitină de soia
Nu luaţi acest medicament dacă sunteţi alergic la **alune** sau **soia**.

3. Cum să luaţi Lumeblue

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Medicamentul este furnizat sub formă de comprimate. Acestea trebuie să fie înghiţite întregi deoarece sunt acoperite cu un înveliş special care garantează trecerea în siguranţă prin stomac şi dizolvarea lor doar în intestinele dumneavoastră pentru a elibera clorura de metiltioniniu care colorează colonul în albastru. Nu trebuie să le sfărâmaţi sau să le mestecaţi.

Vi se va oferi un pachet cu 8 comprimate (în total 200 mg de clorură de metiltioniniu). Toate acestea trebuie preluate în decurs de 2 ore, în noaptea dinaintea colonoscopiei. Medicul dumneavoastră vă va explica cum trebuie să luaţi comprimatele, care se administrează, de regulă, împreună cu un preparat pentru curăţarea intestinelor (un medicament pentru golirea colonului).

Luaţi comprimatele în conformitate cu instrucţiunile medicului.

Instrucţiunile obişnuite sunt:

1. După ce aţi băut cel puţin 1 litru din preparatul pentru curăţarea intestinelor (sau apă), luaţi prima doză de 3 comprimate.

2. Aşteptaţi 1 oră, apoi luaţi a doua doză de 3 comprimate.

3. Aşteptaţi încă o oră, apoi luaţi doza finală de 2 comprimate.

Dacă luaţi mai multă Lumeblue decât trebuie
Cutia conţine o doză completă de Lumeblue. Prin urmare, nu puteţi lua mai multă Lumeblue decât trebuie. Totuşi, dacă luaţi mai multe comprimate decât trebuie, este posibil să prezentaţi câteva dintre reacţiile adverse indicate la pct. 4. În cazul în care consideraţi că aţi luat mai mult medicament decât trebuia, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale cât mai repede posibil.
Dacă prezentaţi oricare dintre următoarele simptome, trebuie să informaţi imediat medicul dumneavoastră:
- Vă simţiţi sau vă este rău, sau vă doare stomacul
- Bătăi anormal de rapide ale inimii sau durere în piept
- Constricţie în piept sau respiraţie dificilă (de exemplu dispnee)
- Stare de confuzie, ameţeală sau durere de cap
- Transpiraţie, frisoane, stare de slăbiciune, piele mai palidă ca de obicei sau piele de culoare albastră
- Creşterea valorii methemoglobinei (o formă anormală a hemoglobinei în sânge);
- Tensiune arterială mare.

Dacă uitaţi să luaţi una sau mai multe doze de Lumeblue
Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate, luaţi următoarea doză de comprimate în conformitate cu programul de curăţare a intestinelor indicat de medic; poate fi de ajutor să programaţi o alarmă pentru a vă reaminti ora la care trebuie să luaţi medicamentul.

Dacă încetaţi să luaţi Lumeblue
În ziua colonoscopiei, spuneţi-i medicului dumneavoastră că nu aţi luat toate comprimatele.
Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacţii adverse apar frecvent, însă informaţi medicul sau asistenta medicală dumneavoastră dacă sunteţi îngrijorat/ă cu privire la acestea:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)
- Urină decolorată
- Materii fecale decolorate
- Ameţeală
- Modificări ale perceperii gustului
- Senzaţie de amorţeală, furnicături sau înțepături
- Durere sau disconfort la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Colorarea în albastru a pielii
- Transpiraţie

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)
- Greaţă
- Vărsături
- Durere de stomac sau în piept
- Durere de cap
- Anxietate

Mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)
- Simptome de răceală, inclusiv congestie nazală sau curgerea nasului
- Migrenă
- Tensiune arterială micăTuse
- Vărsături cu sânge
- Decolorări ale pielii, asemănătoare cu vânătăile
- Transpiraţii nocturne
- Mâncărime a pielii
- Erupţie trecătoare pe piele
- Vase de sânge dilatate în pânză de păianjen
- Durere în partea posterioară sau în părţile laterale ale corpului
- Producerea unor cantităţi de urină anormal de mari sau durere şi dificultate la urinare
- Durere generală
- Frisoane
- Semne ale sindromului serotoninergic, precum spasme musculare, neîndemânare, frisoane, stare de confuzie sau alte tulburări mentale
- Semne ale unei reacţii anafilactice, precum erupţie trecătoare pe piele şi mâncărime a pielii, umflarea gâtului sau a limbii,scurtarea respirației.

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lumeblue

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că ambalajul este deteriorat sau dacă acesta prezintă urme de manipulare.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Lumeblue
Substanţa activă este clorura de metiltioniniu. Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conţine 25 mg de clorură de metiltioniniu.
- Celelalte componente sunt:
* Miezul comprimatului: acid stearic 50 (E570), lecitină de soia (E322) – vezi pct. 2 de la „Lumeblue conţine lecitină de soia”, celuloză microcristalină (E460), hipromeloză 2208 (E464), manitol (E421), talc (E553b), siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu (E470b)
* Învelişul: acid metacrilic - copolimer metacrilat de metil, talc (E553b), dioxid de titan (E171), citrat de trietil (E1505)

Cum arată Lumeblue şi conţinutul ambalajului
Comprimatele cu Lumeblue cu eliberare prelungită sunt de culoare alb- deschis până la albastru deschis, rotunde, de formă biconvexă, acoperite cu strat enteric. Comprimatele cu eliberare prelungită sunt furnizate în pachete de tip blister a câte 8 bucăţi.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2
Irlanda

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu