

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lumeblue 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 25 mg metiltioninijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 3 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Gastrorezistentna tableta belkaste do svetlo modre barve, okrogle in bikonveksne oblike s približnimi merami 9,5 mm × 5,3 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lumeblue je indicirano kot diagnostično sredstvo za lažji prikaz lezij debelega črevesa in danke pri odraslih bolnikih, pri katerih je predvidena presejalna ali nadzorovalna kolonoskopija (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, vključno s starejšimi (≥ 65 let)

Priporočeni skupni odmerek je 200 mg metiltioninijevega klorida, kar ustreza osmim 25 mg tabletam.

Celotni odmerek zdravila je treba vzeti peroralno med ali po vnosu majhne količine (npr. 2 litrov) ali velike količine (npr. 4 litrov) pripravka za čiščenje črevesja na osnovi polietilenglikola (PEG) in ga je treba zaključiti večer pred kolonoskopijo, da se zagotovi dovolj časa, da tablete dosežejo debelo črevo in se metiltioninijev klorid lokalno sprosti pred kolonoskopijo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara delovanja ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro je treba zdravilo uporabljati previdno, saj za to skupino bolnikov ni podatkov, metiltioninijev klorid pa se pretežno izloča skozi ledvice (glejte poglavje 5.2).

Okvara delovanja jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro delovanja jeter odmerka ni treba prilagajati. Izkušeni pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete je treba pogoltniti cele, brez drobljenja, lomljenja ali žvečenja. Tablete so obložene z gastrozistentnim filmom, ki olajša dovod barvila v debelo črevo. Uničenje gastrozistentnega filma z drobljenjem ali žvečenjem tablet lahko povzroči zgodnje sproščanje barvila v zgornjem delu prebavnega trakta, z morebitno izgubo terapevtskega učinka.

Bolnik mora vzeti zdravilo skladno z režimom čiščenja črevesja z majhno količino (npr. 2 litra) ali veliko količino (npr. 4 litre) pripravka na osnovi polietilenglikola, ki ga je določil zdravstveni delavec, skladno s spodnjo shemo odmerjanja:

- prvi odmerek 3 tablet je treba zaužiti po tem, ko bolnik popije vsaj 1 liter pripravka za čiščenje črevesja;
- drugi odmerek 3 tablet je treba vzeti 1 uro po prvem odmerku;
- zadnji odmerek 2 tablet je treba vzeti 1 uro po drugem odmerku.

Tablete je treba vzeti peroralno s pripravkom za čiščenje črevesja, ki ga izbere zdravstveni delavec, ali z enakovredno količino vode, pri čemer mora biti predlagana shema odmerjanja skladna s polnim odmerkom ali deljenimi odmerki pripravka za čiščenje črevesja.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, arašide ali sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Bolniki z znanim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD);
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so metiltioninijev klorid prejemali intravensko v kombinaciji s serotonergičnimi zdravili, so poročali o serotoninskem sindromu. Ni znano, ali obstaja tveganje za serotoninski sindrom, če se metiltioninijev klorid daje peroralno pri pripravi na kolonoskopijo. Pri bolnikih, zdravljenih z metiltioninijevim kloridom sočasno s serotonergičnimi zdravili, je treba spremljati pojav serotoninskega sindroma. Če se pojavijo simptomi serotoninskega sindroma, je treba prekiniti z uporabo zdravila in uvesti podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.5).

Občutljivost na svetlobo

Metiltioninijev klorid lahko povzroči fotosenzitivno reakcijo kože pri izpostavljenosti virom močne svetlobe, kot so fototerapija, viri svetlobe v operacijskih dvoranh ali lokalni viri iz naprav za osvetlitev, kot so pulzni oksimetri.

Bolnikom je treba svetovati, da naj uvedejo zaščitne ukrepe proti izpostavljenosti svetlobi, saj lahko po dajanju metiltioninijevega klorida pride do občutljivosti na svetlobo.

Splošna obarvanost

Metiltioninijev klorid povzroči modro-zeleno obarvanost urina, blata in modro obarvanost kože, kar lahko ovira diagnosticiranje cianoze.

Vpliv na *in vivo* naprave za spremljanje

Nepravilni odčitki pulznega oksimetra

Prisotnost metiltioninijevega klorida v krvi lahko pri uporabi pulzne oksimetrije povzroči odčitavanje prenizke vrednosti nasičenosti s kisikom. Če je po dajanju zdravila treba izmeriti nasičenost s kisikom, je slednjo priporočljivo preveriti s CO-oksimetrijo, če je na voljo.

Spremljanje bispektralnega indeksa

Po dajanju zdravil iz skupine metiltioninijevega klorida so poročali o padcu bispektralnega indeksa (BIS). Če se zdravilo Lumeblue daje med kirurškim posegom, je treba uporabiti druge metode za določanje globine anestezije.

Opozorilo za pomožno snov

Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Če je bolnik alergičen na arašide ali sojo, se to zdravilo ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri zdravilih, ki vsebujejo metiltioninijev klorid, so poročali o naslednjih interakcijah zdravil.

Serotonergična zdravila

O resnih reakcijah centralnega živčnega sistema so poročali pri intravenski uporabi metiltioninijevega klorida pri bolnikih, ki so jemali določena psihiatrična zdravila (glejte poglavje 4.4). Poročani primeri so se pojavili pri bolnikih, ki so jemali določena serotonergična psihiatrična zdravila, in sicer selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralec ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), zaviralce monoaminooksidaze ali klomipramin. Ni znano, ali obstaja tveganje za serotoninški sindrom, če se metiltioninijev klorid daje peroralno pri pripravi na kolonoskopijo.

V kliničnih študijah je bila največja sistemska izpostavljenost metiltioninijevemu kloridu (največja koncentracija v plazmi [C_{max}]) pri peroralno uporabljenem metiltioninijevem kloridu nižja kot pri intravensko uporabljenem metiltioninijevem kloridu, kar kaže na manjše tveganje za nastanek sistemskih učinkov pri peroralno uporabljenem metiltioninijevem kloridu kot pri intravenskem dajanju metiltioninijevega klorida.

Snovi, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450

O sočasni uporabi metiltioninijevega klorida z zdravili, ki se presnavljajo z izoencimi CYP, je malo kliničnih podatkov. *In vitro* študije so pokazale, da metiltioninijev klorid zavira spekter izoencimov CYP *in vitro*, vključno z 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4/5. Te interakcije bi lahko bile klinično pomembne pri zdravilih z ozkim terapevtskim indeksom, ki se presnavljajo z enim od teh encimov (npr. varfarin, fenitoin, alfentanil, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, pimozid, kinidin, sirolimus in takrolimus).

Zdravilo se lahko uporablja sočasno z anestetiki/analgetiki in/ali sedativnimi/anksiolitičnimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo med kolonoskopijo in se odstranijo z reakcijami jetrnih citokromov CYP, kot so midazolam, propofol, diazepam, difenhidramin, prometazin, meperidin in fentanil. Klinične

posledice sprememb plazemskih koncentracij pri sočasni uporabi zdravil, ki so substrati teh presnovnih encimov in prenašalcev, niso znane, vendar jih ni mogoče izključiti.

Metiltioninijev klorid inducira izoencime CYP 1A2 in 2B6 v človeški hepatocitni kulturi, medtem ko ne inducira izoencima 3A4 pri nazivnih koncentracijah do 40 µm. Vendar pa te interakcije pri enkratnem odmerku zdravila predvidoma ne bodo klinično pomembne.

S prenašalci povezane interakcije

O sočasni uporabi metiltioninijevega klorida z zdravili, ki so zaviralci P-gp in OAT3, je malo kliničnih podatkov. Na podlagi študij *in vitro* je bilo ugotovljeno, da je metiltioninijev klorid možen substrat membranskih transportnih beljakovin P-gp, OCT2, MATE1 in MATE2-K ter OAT3, zdravila, ki so zaviralci teh prenašalcev, pa imajo zmanjšajo učinkovitost izločanja metiltioninijevega klorida. Metiltioninijev klorid je znan kot močan zaviralec prenašalcev OCT2, MATE1 in MATE2-K. Klinične posledice zaviranja niso znane. Uporaba metiltioninijevega klorida lahko prehodno poveča izpostavljenost zdravilom, ki se primarno izločajo s prenosom prek ledvic po poti OCT2/MATE, vključno s cimetidinom, metforminom in aciklovirjem. Vendar pa naj bi bil klinični učinek teh interakcij *in vitro* minimalen zaradi kratkega obdobja uporabe zdravila (približno 3 ure).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi metiltioninijevega klorida pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zaradi morebitnega škodljivega vpliva na razmnoževanje, dokaza, da metiltioninijev klorid lahko prehaja skozi placento, in možnosti za izvedbo kolonoskopije brez uporabe podpornega sredstva za prikazovanje je zdravilo Lumeblue kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju metiltioninijevega klorida/presnovkov v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da obstaja možnost izločanja metiltioninijevega klorida/presnovka med dojenjem (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Pred in med zdravljenjem z zdravilom Lumeblue je treba prenehati z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Pred uporabo zdravila pri ženski, ki doji, je treba razmisliti o tem, ali je preiskavo mogoče razumno odložiti, dokler ženska ne opusti dojenja, oziroma ali je uporaba metiltioninijevega klorida kot sredstva za vizualizacijo pri kolonoskopiji potrebna ob upoštevanju teoretičnega izločanja učinkovine in/ali presnovka v materino mleko. Če je uporaba potrebna, je treba dojenje prekiniti, izčrpano mleko pa je treba zavreči. Navadno svetujemo, da se z dojenjem ponovno začne 8 dni po uporabi metiltioninijevega klorida na podlagi podatka, da znaša razpolovni čas metiltioninijevega klorida 15 ± 5 ur.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu metiltioninijevega klorida na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih *in vitro* z metiltioninijevim kloridom so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje. *In vitro* je bilo dokazano, da metiltioninijev klorid zmanjšuje gibljivost semenčic v človeški spermi v odvisnosti od odmerka. Prav tako je bilo dokazano, da zavira rast gojenih dvoceličnih mišjih zarodkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lumeblue ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Ugotovili so, da zdravila iz skupine metiltionina povzročajo simptome, kot so migrena, omotica, motnje ravnotežja, zaspanost, zmedenost in motnje vida. Bolniki, pri katerih se pojavijo neželeni učinki, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, se morajo vzdržati teh aktivnosti, dokler neželeni učinki ne izginejo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Lumeblue pogosto povzroča kromaturijo (32,4%) in obarvanost blata (13,4%), ki v naslednjih dneh postopoma izzveni. Zdravilo je povezano s prehodno navzeo in bruhanjem.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost neželenih učinkov je bila določena skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) ali neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake razvrstitve glede na pogostnost si neželeni učinki sledijo v padajočem vrstnem redu po resnosti.

Spodaj navedeni podatki temeljijo na kliničnih študijah z zdravilom Lumeblue. Poročani so vsi neželeni učinki, zabeleženi z večjo pogostnostjo kot pri placebo. V naslednji preglednici so navedeni tudi neželeni učinki znane pogostnosti, o katerih so poročali pri intravenski uporabi metiltioninijevega klorida pri zdravljenju methemoglobinemije.

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	Nazofaringitis	Občasni
Bolezni imunskega sistema	Anafilaktična reakcija ^a	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	Omotica ^b	Zelo pogosti
	Disgevizija ^b	Zelo pogosti
	Parestezija ^b	Zelo pogosti
	Tesnoba ^b	Pogosti
	Glavobol ^b	Pogosti
	Migrena	Občasni
	Serotoninski sindrom (s sočasno uporabo serotonergičnih zdravil, glejte poglavji 4.4 in 4.5).	Neznana pogostnost
Žilne bolezni	Hipotenzija	Občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Kašelj	Občasni
	Zamašen nos	Občasni
	Rinoreja	Občasni
Bolezni prebavil	Sprememba barve blata	Zelo pogosti
	Bolečine v trebuhu	Pogosti
	Bruhanje ^c	Pogosti
	Navzea ^c	Pogosti
	Hematemeza	Občasni
	Driska	Občasni
	Neprijeten občutek v trebuhu	Občasni
Bolezni kože in podkožja	Sprememba barve kože (modro) ^{b, c}	Zelo pogosti
	Znojenje ^b	Zelo pogosti
	Ekhimoza	Občasni
	Nočno potenje	Občasni
	Srbež	Občasni

	Izpuščaj	Občasni
	Teleangiiektazija	Občasni
	Občutljivost na svetlobo	Neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Bolečina v okončinah ^b	Zelo pogosti
	Bolečine v ledvenem predelu	Občasni
Bolezni sečil	Kromaturija	Zelo pogosti
	Poliurija	Občasni
	Disurija	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Bolečina v prsnem košu ^b	Pogosti
	Bolečina	Občasni
	Mrzlica	Občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Navzea ob postopku	Občasni

^a Vključitev anafilaktičnih reakcij, navedenih v preglednici, odraža posamezno in spontano poročanje v literaturi. V kliničnih študijah zdravila Lumeblue niso ugotovili nobenega primera anafilaktične reakcije.

^b Ti izrazi so vključeni, saj so bili v kliničnih študijah z intravensko dajanim metiltioninijevim kloridom navedeni kot zelo pogosti ali pogosti.

^c Za več informacij glejte poglavje spodaj: Opis izbranih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pogosti neželeni učinki

V kumulativnih podatkih o varnosti iz kliničnega programa sta bila najpogostejša neželena učinka, nastala zaradi zdravljenja, kromaturija in sprememba barve blata, kot je opisano zgoraj. Poleg tega so v kliničnih študijah z metiltioninijevim kloridom, uporabljenim intravensko, poročali o spremembi barve kože, kar lahko vpliva na naprave za spremljanje *in vivo* (glejte poglavje 4.4).

Serotoninski sindrom

Pri bolnikih, ki so metiltioninijev klorid prejemali intravensko v kombinaciji s serotonergičnimi zdravili, so poročali o serotoninskem sindromu. Pri bolnikih, zdravljenih z metiltioninijevim kloridom sočasno s serotonergičnimi zdravili, je treba spremljati pojav serotoninskega sindroma. Če se pojavijo simptomi serotoninskega sindroma, je treba prekiniti z zdravljenjem in uvesti podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.5).

Navzea in bruhanje

V kliničnih študijah sta bila navzea in bruhanje pogosta neželena učinka, povezana z uporabo pripravkov za čiščenje črevesja na osnovi PEG, vendar pa sta se v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Lumeblue, navzea in bruhanje v kombinaciji s pripravkom za pripravo črevesja pojavljala pogosteje kot samo pri danem pripravku.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Razpoložljive informacije o drugih zdravilih iz skupine metiltioninijevega klorida, ki se dajejo intravensko ali z drugo neperoralno uporabo pri drugih indikacijah, kažejo, da lahko preveliko odmerjanje povzroči poslabšanje neželenih učinkov. Uporaba velikih intravenskih odmerkov (skupni odmerek ≥ 7 mg/kg) metiltioninijevega klorida je povzročila navzeo, bruhanje, tiščanje v prsnem košu, bolečine v prsnem košu, dispnejo, tahipnejo, tahikardijo, aprehenzijo, znojenje, tresavico, midriazo,

modrozeleno obarvanje urina, modro obarvanje kože in sluznic, bolečine v trebuhu, omotico, parestezijo, glavobol, zmedenost, hipertenzijo, blago methemoglobinemijo (do 7 %) in spremembe elektrokardiograma (sploščenje ali inverzija T-vala). Ti učinki so bili prisotni od 2 do 12 ur po dajanju zdravila.

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila je treba bolnika opazovati, dokler znaki in simptomi ne izginejo, vključno s spremljanjem kardiopulmonalnih, hematoloških in nevroloških toksičnih učinkov, ter po potrebi uvesti podporne ukrepe.

Pediatrična populacija

Pri dojenčkih so po odmerku 20 mg/kg metiltioninijevega klorida opazili hiperbilirubinemijo. Smrt je nastopila pri 2 dojenčkih po odmerku 20 mg/kg metiltioninijevega klorida. Oba dojenčka sta imela kompleksne zdravstvene okoliščine in je bil metiltioninijev klorid zgolj delno odgovoren.

Pri pediatričnih bolnikih je treba nadzorovati raven methemoglobina in po potrebi uvesti ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diagnostična zdravila, druga diagnostična zdravila, oznaka ATC: V04CX

Mehanizem delovanja

Zdravilo Lumeblue je formulacija MMX z odloženim in podaljšanim sproščanjem v obliki tablet. Vsaka tableta vsebuje 25 mg metiltioninijevega klorida v suhi snovi. Tablete so obložene z gastrozistentnim filmom, ki je stabilen pri kislem pH (v želodcu) in se začne razgrajevati pri pH-vrednosti 7 ali višji, kar se navadno zgodi v terminalnem ileumu. Ko se filmska obloga raztopi, formulacija MMX s podaljšanim sproščanjem omogoči počasno sproščanje barvila z metiltioninijevim kloridom, zaradi česar pride do njegove enakomerne in podaljšane disperzije na površini sluznice kolona.

Metiltioninijev klorid je znan kot »vitalno barvilo«, kar pomeni »barvilo ali sredstvo za obarvanje, ki lahko prebije žive celice ali tkiva in ne inducira takoj vidnih degenerativnih sprememb«.

Metiltioninijev klorid potuje skozi celično membrano v citoplazmo aktivno absorbirajočih celic, npr. tistih, ki jih najdemo v tankem črevesju in kolonu, ter tako obarvajo epitelij teh organov. Vitalna, absorpcijska barvila, kot je metiltioninijev klorid, ojačajo površinsko strukturo lezij z izkoriščanjem različnih stopenj obarvanja sluznice, poudarijo kontrast in posledično razlike med tipi celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Skupno je bilo opravljenih sedem kliničnih študij zdravila. Učinkovitost tega zdravila je bila ovrednotena v eni ključni študiji faze 3 (CB-17-01/06).

Študija CB-17-01/06 je bila multicentrična, večnacionalna, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija faze 3 s paralelno skupino za oceno stopnje odkrivanja adenoma ali karcinoma pri bolnikih, pri katerih se opravlja varnostna ali nadzorovalna kolonoskopija z belo svetlobo v visoki ločljivosti (HDWL) po obarvanju sluznice v kolonu in ojačitvi kontrasta s tabletami metiltioninijevega klorida (v primerjavi s tabletami s placebom in samo s standardno kolonoskopijo HDWL). Vsi preiskovanci so pozno popoldan na dan pred kolonoskopijo prejeli 4 litre pripravka za čiščenje črevesja na osnovi PEG. Bolniki so prejeli 3, 3 oziroma 2 tableti (25 mg tableta) po zaužitju drugega, tretjega oziroma četrtega litra pripravka za čiščenje črevesja. Bolniki so vsakih 15 minut spili vsaj

250 ml pripravka, tako da je bil vnos zdravila, ki je bil predmet študije, in pripravka za čiščenje črevesja zaključen 4 ure po uvedbi pripravka za čiščenje črevesja. Študija je zajemala vejo s celotnim odmerkom (200 mg) in vejo z nizkim odmerkom (100 mg), ki je bila vključena za pomoč pri slepljenju veje s celotnim odmerkom.

Primarni opazovani dogodek: stopnja odkrivanja adenomov (ADR - adenoma detection rate)

Primarni opazovani dogodek CB-17-01/06 je bila ADR, opredeljena kot delež bolnikov z vsaj enim histološko dokazanim adenomom ali karcinomom. Histološko potrjen adenom je bil opredeljen kot stopnje 3 do 4,2 po dunajski klasifikaciji, kot tradicionalni serirani adenom (TSA) ali sesilni serirani adenom (SSA). Histološko potrjen karcinom je bil opredeljen kot stopnje 4,3 do 5.b po dunajski klasifikaciji. Populacija primarne analize je bila opredeljena kot vsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek proučevanega zdravila in je bila pri njih opravljena kolonoskopija, ne glede na status dokončanja. Primarni opazovani dogodek je bil analiziran na podlagi logistične regresije, pri čemer so bili v model regresije kot fiksni učinki zajeti zdravljenje, center, starost, spol, razlog za kolonoskopijo in število ekscizij.

Rezultati primarne končne točke so podani v Preglednici 1 spodaj.

Preglednica 1: Rezultati učinkovitosti na podlagi študije CB-17-01/06 – primarni opazovani dogodek: ADR

Stopnja odkrivanja adenomov (ADR)	Tablete metiltioninijevega klorida v primerjavi s placebom		
Absolutna vrednost	56,29% v primerjavi s 47,81%		
Stopnja učinka	8,48%		
Prilagojeno razmerje obetov (RO)	Ocenjena vrednost	Meje 95-% intervala zaupanja	Vrednost p
RO brez logistične regresije	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
RO z logistično regresijo	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
RO z logistično regresijo, brez ekscizij kot regresijsko spremenljivko	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Sekundarni opazovani dogodek: lažno pozitivna stopnja (FPR - false positive rate)

Lažno pozitivna stopnja (FPR) je bila uvedena za nadzor možnih lažno pozitivnih rezultatov študij, pri čemer bi visoka FPR pokazala višjo stopnjo vzorčenja v skupini, pri kateri so bile uporabljene tablete metiltioninijevega klorida, brez sočasnega povečanja »stopnje zadetkov« za odkrivanje bolnikov s pozitivnimi lezijami (adenomi ali karcinomi). V tem primeru je bila določena pozitivna razlika med tabletami metiltioninijevega klorida in placebom (tj. povečanje FPR), najvišja mejna vrednost (meja neinferiornosti) pa je bila določena pri 15%.

V Preglednici 2 in Preglednici 3 v nadaljevanju je predstavljena lažno pozitivna stopnja tako na ravni bolnika kot na ravni ekscizije. Tablete metiltioninijevega klorida statistično glede FPR niso bile slabše od placeba niti na ravni bolnika niti na ravni ekscizije. FPR na ravni bolnika je bila številčno nižja (-6,44%) pri zdravljeni skupini kot pri skupini, ki je prejela placebo. Na ravni ekscizije je bila FPR za tablete metiltioninijevega klorida številčno nekoliko višja (+2,63%) kot pri placebu, vendar se to ni štelo za klinično pomembno. Ti podatki kažejo učinkovitost tablet metiltioninijevega klorida pri vizualizacijah lezij, ki so bile naknadno prepoznane kot adenom in karcinom.

Preglednica 2: Rezultati učinkovitosti na podlagi študije CB-17-01/06 – sekundarni opazovani dogodek: FPR (raven bolnika)

Lažno pozitivna stopnja (FPR) (raven bolnika)	Tablete metiltioninijevega klorida/placebo
Absolutna vrednost	23,31% v primerjavi z 29,75%

Prilagojeno razmerje obetov (RO)	Ocenjena vrednost	Meje 95-% intervala zaupanja	Vrednost p
Stopnja učinka = razlika v FPR (≥ 15 % mejna vrednost za zavrnitev ničelne hipoteze)	-6,44	[-13,07, 0,19]	< 0,0001

Preglednica 3: Rezultati učinkovitosti na podlagi študije CB-17-01/06 – sekundarni opazovani dogodek: FPR (raven ekscizije)

Lažno pozitivna stopnja (FPR) (raven ekscizije)	Tablete metiltioninijevega klorida/placebo		
Absolutna vrednost	49,79% v primerjavi s 47,16%		
Prilagojeno razmerje obetov (pRO)	Ocenjena vrednost	Meje 95-% intervala zaupanja	Vrednost p
Stopnja učinka = razlika v FPR (≥ 15 % mejna vrednost za zavrnitev ničelne hipoteze)	2,63	[-1,55, 6,81]	< 0,0001

Preglednice v nadaljevanju podajajo dodatne vnaprej in post hoc določene klinično pomembne končne točke iz ključne študije faze III (CB-17-01/06):

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti iz študije CB-17-01/06 – sekundarni opazovani dogodek: delež bolnikov z vsaj enim adenomom

Delež bolnikov z vsaj enim adenomom	Tablete metiltioninijevega klorida/placebo		
Absolutna vrednost	55,88% v primerjavi s 47,18%		
Prilagojeno razmerje obetov (RO)	Ocenjena vrednost	Meje 95-% intervala zaupanja	Vrednost p
Stopnja učinka = razlika v deležu	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
RO brez logistične regresije	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz študije CB-17-01/06 – raziskovalna opazovani dogodek: delež bolnikov z vsaj eno nepolipoidno lezijo

Delež bolnikov z vsaj eno nepolipoidno lezijo	Tablete metiltioninijevega klorida/placebo		
Absolutna vrednost	43,92% v primerjavi s 35,07%		
Prilagojeno razmerje obetov (RO)	Ocenjena vrednost	Meje 95-% intervala zaupanja	Vrednost p
Stopnja učinka = razlika v deležu	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
RO brez logistične regresije	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
RO z logistično regresijo	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Preglednica 6: Post hoc analiza: delež bolnikov z vsaj enim nepolipoidnim adenomom ali karcinomom

Delež bolnikov z vsaj enim nepolipoidnim adenomom ali karcinomom	Tablete metiltioninijevega klorida/placebo		
Absolutna vrednost	25,77% v primerjavi z 19,21%		
Prilagojeno razmerje obetov (RO)	Ocenjena vrednost	Meje 95-% intervala zaupanja	Vrednost p
Stopnja učinka = razlika v deležu	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
RO brez logistične regresije	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Klinične študije kažejo, da se metiltioninijev klorid dobro absorbira pri peroralni uporabi in ga tkiva hitro absorbirajo. Večina odmerka se izloči z urinom, običajno v obliki levkometiltioninijevega klorida.

Absorpcija

Po peroralnem dajanju tablet metiltioninijevega klorida s skupnim odmerkom 200 mg (8 tablet s podaljšanim sproščanjem, vsaka po 25 mg) je bila največja koncentracija pri zdravih preiskovancih (C_{max}) $1,15 \pm 0,26$ mcg/ml, povprečni čas do najvišje koncentracije (T_{max}) pa je znašal 16 ur (10 – 24 ur). Izračunana absolutna biološka uporabnost je približno 100%.

Biotransformacija

Metiltioninijev klorid v humani hepatocitni kulturi zavira vrsto *in vitro* izoencimov CYP, vključno z 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4/5, ter inducira izoencima CYP 1A2 in 2B6, ne pa izoencima 3A4. Metiltioninijev klorid učinkuje *in vitro* kot substrat in šibek zaviralec P-gp ter substrat OAT-3, OCT2, MATE1 in MATE2-K (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Izločanje

V fazi 1 klinične študije z 200 mg metiltioninijevega klorida je kumulativni izloček nespremenjenega metiltioninijevega klorida 60 ur po odmerku znašal približno $39 \pm 16\%$ danega odmerka. Povprečni terminalni razpolovni čas ($T_{1/2}$) je znašal približno 15 ur.

Posebne skupine bolnikov

V kliničnih študijah analize podskupin na podlagi starosti in spola niso pokazale nobene razlike v varnosti in učinkovitosti. Podatkov pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je malo.

Starejši

Tablete metiltioninijevega klorida so bile predmet preučevanja pri bolnikih v postopku izvajanja presejalne ali nadzorovalne kolonoskopije s povprečno starostjo 58,4 leta (razpon 21 do 80 let) in pri 250 bolnikih, starih najmanj 65 let, torej je populacija bolnikov predstavljala predvideno klinično populacijo, vendar pa je malo podatkov za bolnike, stare ≥ 75 let. Na splošno je bil varnostni profil tega zdravila podoben ne glede na starost. Zato se predlaga, da niso potrebna nobena opozorila niti prilagoditve odmerka, vezana na starost.

Okvara ledvic

Iz retrospektivne analize podatkov o varnosti, ki opredeljuje bolnike z določeno stopnjo okvare ledvic, izhaja, da sta bila pojavnost in vzorec najpogostejših neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli tablete metiltioninijevega klorida, skladna z opazovano zbirko podatkov o varnosti, zato niso potrebna opozorila in prilagoditve odmerkov, vezani na blago okvaro ledvic. Podatkov pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic ni, zato je treba to zdravilo uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Iz retrospektivne analize podatkov o varnosti, ki opredeljuje bolnike z določeno stopnjo okvare jeter, izhaja, da sta bila pojavnost in vzorec najpogostejših neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli tablete metiltioninijevega klorida, skladna z opazovano zbirko podatkov o varnosti, zato niso potrebna opozorila in prilagoditve odmerkov, vezani na blago do zmerno okvaro jeter. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih 600 mg/štiri dni ni bila ugotovljena raven, pri kateri ni nobenih škodljivih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level). V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Genotoksičnost

Pri preskusih genskih mutacij je bilo dokazano, da je metiltioninijev klorid mutagen pri bakterijah in celicah mišjega limfoma, ne pa pri *in vivo* preskusih mišjih mikronukleusov z intravenskim odmerkom 62 mg/kg.

Rakotvornost

Na voljo je nekaj dokazov o rakotvornosti metiltioninijevega klorida pri samcih miši in podgan, dvoumnih dokazov o rakotvornosti pri mišjih samicah in brez dokazov o rakotvornosti pri samicah podgan.

Vpliv na razmnoževanje

V študijah na živalih je metiltioninijev klorid pri peroralni uporabi med organogenezo povzročil neželene učinke na razvoj pri podganah in kuncih. Kot previdnostni ukrep je uporaba metiltioninijevega klorida med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Študije, o katerih so poročali v literaturi, kažejo, da izpostavljenost metiltioninijevemu kloridu povzroči zmanjšanje gibljivosti semenčic *in vitro* in teratogeno vpliva na embrio-fetalne razvojne učinke pri podganah in kuncih. Vendar pa po trimesečnem peroralnem dajanju zdravila samcem in samicam podgan ni bilo konsistentnih učinkov na reproduktivni sistem zaradi dajanja metiltioninijevega klorida.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Stearinska kislina 50 (E570)
Sojin lecitin (E322)
Mikrokristalna celuloza (E460)
Hipromeloza 2208 (E464)
Manitol (E421)
Smukey (E553b)
Brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
Magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

Metakrilna kislina – metil metakrilat kopolimer (1 : 1)
Metakrilna kislina – metil metakrilat kopolimer (1 : 2)
Smukey (E553b)
Titanov dioksid (E171)
Trietil citrat (E1505)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliamida/aluminija/PVC-ja z aluminijasto pretisno folijo.

Pakiranje vsebuje 8 tablet s podaljšanim sproščanjem.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1470/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. avgust 2020

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo, 1
I-20045, Lainate
Milano,
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Karton****1. IME ZDRAVILA**

Lumeblue 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
metiltioninijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 25 mg metiltioninijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sojin lecitin. Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tablete s podaljšanim sproščanjem
8 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Pogoltnite celo tableto. Tablet ne drobite ali žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1470/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lumeblue

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Lumeblue 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
metiltioninijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cosmo Technologies Ltd

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo:

Lumeblue 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem metiltioninijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lumeblue in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lumeblue
3. Kako jemati zdravilo Lumeblue
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lumeblue
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lumeblue in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lumeblue vsebuje metiltioninijev klorid (znan tudi kot metilensko modro). To zdravilo je modro barvilo.

To zdravilo se uporablja pri odraslih bolnikih za začasno obarvanje kolona (debelega črevesa) pred kolonoskopijo, pri katerem se v danko vstavi gibljivi instrument za pregled črevesja. Obarvanje omogoča, da zdravnik bolj jasno vidi sluznico debelega črevesa in izboljša zaznavanje nepravilnosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lumeblue

Ne jemljite zdravila Lumeblue

- če ste alergični na **metiltioninijev klorid**, **arašide** ali **sojo** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če vam je zdravnik povedal, da imate **pomanjkanje glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD)**;
- če ste **noseči** ali menite, **da bi lahko bili noseči**, ali **dojite**, ker se bo morda zdravnik odločil, da vam pred postopkom ni treba vzeti tega zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- Če jemljete zdravila za zdravljenje depresije ali zdravila za duševno bolezen. Na primer:
 - antidepresivi, ki so selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina (SSRI), kot so fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin, sertralin, citalopram, escitalopram in zimeldin;
 - bupropion, venlafaksin, mirtazapin, klomipramin, buspiron;
 - zdravila, razvrščena kot zaviralci monoaminooksidaze (pogosto se uporabljajo za zdravljenje depresije).

Pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila in prejemajo tudi injekcije metiltioninijevega klorida (v veno), je včasih prišlo do življenjsko nevarnega zapleta, imenovanega serotoninjski sindrom. Ni znano, ali se serotoninjski sindrom lahko pojavi, če se metiltioninijev klorid daje v obliki tablet. Zdravnik se bo odločil, kaj storiti, če jemljete antidepresive ali drugo zdravilo za duševno bolezen.

To zdravilo lahko povzroči fotosenzitivnostno reakcijo kože (reakcijo, podobno sončni opeklini) pri izpostavljenosti močnim virom svetlobe, npr. pri svetlobni terapiji, lučeh v operacijskih dvoranh in pulznih oksimetrih. Treba se je zaščititi pred izpostavljenostjo svetlobi.

Vaš urin in vaše blato se lahko obarvata modrozeleno; koža se lahko pri zdravljenju s tem zdravilom obarva modro. To obarvanje je pričakovano in bo izginilo po končanem zdravljenju.

To zdravilo lahko vpliva na rezultate instrumentov, ki se uporabljajo za merjenje ravni kisika v krvi ali spremljanje globine anestezije.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, saj ni znano, ali je zdravilo varno in učinkovito v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Lumeblue

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Druga zdravila in zdravilo Lumeblue lahko pri sočasnem jemanju vplivajo na delovanje posamičnega zdravila ali na njegovo predelavo in odstranitev iz telesa.

Poleg antidepresivov in drugih zdravil za duševne bolezni, navedenih v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, morate zdravniku, preden vzamete to zdravilo, povedati, če jemljete ali ste pred kratkim jemali:

- zdravila za zdravljenje motenj srčnega utripa, kot so amjodaron, digoksin in kinidin;
- varfarin za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov;
- zdravila za zdravljenje raka, kot so alektinib, everolimus, lapatinib, nilotinib in topotekan;
- zdravila za preprečevanje zavrnitve presaditve organov, kot so ciklosporin, sirolimus in takrolimus;
- zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, kot sta ritonavir in sakvinavir;
- zdravila za zdravljenje migrene, kot sta dihidroergotamin, ergotamin;
- zdravila za zdravljenje tesnobe ali nespečnosti, kot je diazepam;
- pomirjevala, kot sta midazolam in propofol;
- antihistaminike za zdravljenje alergij, kot sta difenhidramin ali prometazin;
- probenecid za zdravljenje putike;
- fenitoin za zdravljenje epilepsije;
- pimoizid za zdravljenje psihoze ali shizofrenije;
- zdravila za zdravljenje hudih bolečin, kot so alfentanil, fentanil in petidin (znan tudi kot meperidin);
- cimetidin za zdravljenje razjed želodca in refluksa želodčne vsebine;
- metformin za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2;
- aciklovir za zdravljenje okužb z virusom herpes simpleks (npr. herpes, genitalne bradavice) in okužbe z virusom varicella zoster (npr. norice, pasovec)

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, ne uporabite tega zdravila, ker ni znano, ali lahko to zdravilo škoduje nerojenemu otroku.

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik se lahko odloči, da tega zdravila ne potrebujete, če potrebujete kolonoskopijo med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi jemanje zdravila Lumeblue vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če opazite kateri koli neželeni učinek, ki bi lahko negativno vplival na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, kot so migrena, vrtoglavica ali motnje vida, potem ne smete voziti ali upravljati strojev, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo Lumeblue vsebuje sojin lecitin

Ne jemljite tega zdravila, če ste alergični na **arašide** ali **sojo**.

3. Kako jemati zdravilo Lumeblue

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo je na voljo v obliki tablet. Te je treba pogoltniti cele, ker imajo posebno oblogo, ki zagotavlja, da bodo prešle skozi želodec in se razkrojile šele v črevesju, kjer se bo sprostil metiltioninijev klorid, ki bo debelo črevo obarval modro. Tablet ne smete drobiti ali žvečiti.

Prejeli boste pakiranje, ki vsebuje 8 tablet (skupaj 200 mg metiltioninijevega klorida). Vse tablete je treba vzeti v razponu 2 ur, večer pred vašo kolonoskopijo. Zdravnik vam bo pojasnil, kako vzeti tablete, ki se običajno jemljejo skupaj s pripravkom za čiščenje črevesja (zdravilo za izpraznitev črevesja).

Vzemite tablete, kot vam je naročil zdravnik.

Običajna navodila so:

1. Po zaužitju vsaj 1 litra pripravka za čiščenje črevesja (ali vode) zaužijte prvi odmerek, ki šteje 3 tablete.
2. Počakajte 1 uro, nato vzemite drugi odmerek, ki šteje 3 tablete.
3. Počakajte še eno uro, nato vzemite končni odmerek, ki šteje 2 tableti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lumeblue, kot bi smeli

Škatla vsebuje en celoten odmerek zdravila Lumeblue. Zato ne morete vzeti večjega odmerka zdravila Lumeblue, kot bi smeli. Če ste kljub vsemu vzeli večji odmerek zdravila, kot bi smeli, se bodo morda pojavili nekateri neželeni učinki, ki so navedeni v 4. poglavju. Če menite, da ste vzeli večji odmerek zdravila, kot bi smeli, čim prej obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Če opazite katerega koli od naslednjih simptomov, o tem nemudoma obvestite zdravnika:

- občutek slabosti (siljenje na bruhanje) ali bruhanje ali bolečine v trebuhu;
- nenormalno hitro bitje srca ali bolečine v prsnem košu;
- stiskanje v prsih ali težave z dihanjem (npr. zadihanost);
- zmedenost, omotica ali glavobol;
- potenje, tresavica, občutek šibkosti, svetlejša koža kot navadno ali pomodrela koža;
- povečanje vsebnosti methemoglobina (nenormalna oblika hemoglobina v krvi);
- visok krvni tlak.

Če ste pozabili vzeti enega ali več odmerkov zdravila Lumeblue

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek; naslednji odmerek tablet vzemite glede na razpored čiščenja črevesja, ki vam ga je dal vaš zdravnik; morda vam bo v pomoč, če nastavite alarm, da vas opomni, kdaj morate vzeti zdravilo.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lumeblue

Pri kolonoskopiji povejte svojemu zdravniku, da niste vzeli vseh tablet.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Naslednji neželeni učinki so pogosti, vendar obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če vas skrbi za kateri koli neželeni učinek, ki se pojavi pri vas:

Zelo pogosti (lahko vplivajo na več kot 1 osebo od 10)

- Sprememba barve urina
- Sprememba barve blata
- Omotica
- Spremembe okusa
- Občutek mravljinčenja, ščemenje ali zbadanje
- Bolečina ali občutek nelagodja v rokah ali nogah
- Modro obarvanje kože
- Znojenje

Pogosti (lahko vplivajo na največ 1 osebo od 10)

- Slabost
- Bruhanje
- Bolečina v trebuhu ali prsnem košu
- Glavobol
- Tesnoba

Občasni (lahko vplivajo na največ 1 osebo od 100)

- Prehladu podobni simptomi, vključno z zamašenim nosom ali izcedkom iz nosu
- Migrena
- Nizek krvni tlak
- Kašelj
- Bruhanje krvi
- Modricam podobno obarvanje kože
- Nočno potenje
- Srbečica
- Izpuščaj
- Pajkaste žile
- Bolečina v hrbtu ali na strani
- Neobičajno velike količine urina ali bolečine ali težave pri uriniranju
- Bolečine na splošno
- Mrzlica

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- Znaki serotonin skega sindroma, kot so mišični krči, okorelost, tresavica, zmedenost ali druge duševne spremembe
- Znaki anafilaktične reakcije, kot so srbeč kožni izpuščaj, oteklost grla ali jezika, oteženo dihanje
- Občutljivost na svetlobo

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lumeblue

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je embalaža poškodovana ali je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lumeblue

- Učinkovina je metiltioninijev klorid. Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 25 mg metiltioninijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: stearinska kislina 50 (E570), sojin lecitin (E322) – glejte poglavje 2 pod »Zdravilo Lumeblue vsebuje sojin lecitin«, mikrokristalna celuloza (E460), hipromeloza 2208 (E464), manitol (E421), smukec (E553b), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b)
Filmska obloga: kopolimer metakrilne kisline in metil metakrilata, smukec (E553b), titanov dioksid (E171), trietilcitrat (E1505)

Izgled zdravila Lumeblue in vsebina pakiranja

Zdravilo Lumeblue tablete s podaljšanim sproščanjem so bele do svetlo modre, okrogle, bikonveksne gastrozistentne tablete. Tablete s podaljšanim sproščanjem so na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 8 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Cosmo S.p.A.
Via C. Colombo, 1
I-20045, Lainate
Milano,
Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>