

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lumebblue 25 mg comprimate cu eliberare prelungită

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Lumebblue conține 3 mg de lecitină de soia pe comprimat cu eliberare prelungită.

Pentru lista tuturor excipienților, 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 Indicații terapeutice

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

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

*Adulți, 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 curățarea a intestinului care conține polietilenglicol (PEG) și trebuie administrată în întregime în seara precedentă colonoscopiei, pentru a asigura timpul necesar comprimatelor pentru a ajunge în colon și pentru a elibera local clorura de metiltioniniu înaintea efectuării colonoscopiei.

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

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

##### *Insuficiență renală*

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

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu există date referitoare la pacienți cu insuficiență hepatică acută (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării medicamentului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Lumeblue este destinată administrării orale.

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

Pacientului trebuie să-și administreze medicamentul împreună cu schema de curățare a intestinului care conține 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 puțin 1 de preparat pentru curățarea 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 curățarea intestinului ales de profesionistul în domeniul sănătății sau cu cantități echivalente de apă, schema de dozare propusă fiind compatibilă cu administrarea unei doze integrale sau parțiale din preparatul pentru curățarea intestinului.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e), alune sau soia, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Pacienți cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD);
- În timpul sarcinii sau alăptării (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sindromul serotoninergic

Apariția 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. Pacienții cărora li se administrează clorură de metiltioniniu în asociere cu medicamente cu efecte serotoninergice trebuie monitorizați pentru apariția sindromului serotoninergic. Dacă apar simptome ale sindromului serotoninergic, trebuie întreruptă administrarea Lumeblue și inițiat tratament de susținere (vezi pct. 4.5)

## Fotosensibilitate

Clorura de metiltioniniu poate cauza o reacție 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, materiile fecale în albastru-verde și pielea în albastru, ceea ce poate împiedica diagnosticarea unei afecțiuni precum cianoza.

## Interferența cu dispozitive de monitorizare *in vivo*

### *Înregistrarea unor valori inexacte de către pulsoximetru*

Prezența clorurii de metiltioniniu în sânge poate determina subestimarea valorii saturației în oxigen de către pulsoximetru. Dacă este necesară măsurarea valorii saturației în oxigen după administrarea Lumebly, se recomandă trebuie verificată saturația în oxigen cu un CO-oximetru dacă este disponibil.

### *Monitorizarea indicelui bispectral*

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

## Atenționare privind excipienții

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Următoarele interacțiuni au fost raportate în cazul medicamentelor care conțin clorură de metiltioniniu.

### Medicamente serotoninerigice

Au fost înregistrate reacții 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 pacienți cărora li se administrau medicamente serotonergice specifice pentru afecțiuni psihice, în special un inhibitor selectiv al recăpării serotoninei (ISRS), un inhibitor al recăpării serotoninei și norepinefrinei (IRSN), inhibitori ai monoaminoxidazei sau clomipramină. Nu se cunosc riscuri ale sindromului serotonergic în cazul administrării orale a clorurii de metiltioniniu în etapa de pregătire pentru colonoscopie.

În studiile clinice, expunerea sistemică maximă la clorura de metiltioniniu (concentrație 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 apariție a efectelor sistemice, precum sindromul serotonergic 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 informații 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 și 3A4/5. Aceste interacțiuni 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 și tacrolimus).

Lumebblue poate fi administrată concomitent cu anestezice/analgice și/sau sedative/medicamente anxiolitice, utilizate adesea în timpul colonoscopiei și eliminate prin reacții hepatice CYP, cum ar fi: midazolam, propofol, diazepam, difenhidramină, prometazină, meperidină și fentanil. Nu se cunosc consecințe clinice ale schimbărilor suferite de concentrațiile 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 și 2B6 în culturi de hepatocite umane, însă nu este inductor pentru izoenzima 3A4 în concentrații nominale de până la 40 μM. Totuși, nu este de așteptat ca aceste interacțiuni să fie relevante din punct de vedere clinic după administrarea unei doze unice de Lumebblue.

#### Interacțiunile cu transportatori

Există un număr limitat de informații clinice referitoare la utilizarea concomitentă a Lumebblue cu medicamente care conțin inhibitori ai P-gp și 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 și OAT3, iar medicamentele care inhibă acești transportori pot reduce eficacitatea excreției clorurii de metiltioniniu. Clorura de metiltioniniu este cunoscută drept inhibitor puternic al transportorilor OCT2, MATE1 și MATE2-K. Consecințe clinice ale inhibării nu sunt cunoscute. Administrarea Lumebblue are potențialul de a crește tranzitoriu expunerea la medicamente care sunt eliminate în principal pe cale renală prin intermediul transportorilor OCT2/MATE, inclusiv cimetidina, metformina și aciclovirul. Totuși, este de așteptat ca impactul clinic al acestor interacțiuni *in vitro* să fie minim datorită scurtei durate de administrare a Lumebblue (aproximativ 3 ore).

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

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

### Alăptarea

Nu există suficiente informații cu privire la excreția clorurii de metiltioniniu / metaboliților acesteia în laptele uman. Studiile la animale au indicat faptul că există posibilitatea de excreție a clorurii de metiltioniniu / metaboliților acesteia în timpul alăptării (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă înainte și după administrarea tratamentului cu Lumebblue (vezi pct. 4.3).

Înainte de a administra Lumebblue unei femei care alăptează, trebuie avută în vedere fie amânarea în mod rezonabil a examinării până când femeia încetează să mai alăpteze sau dacă este necesară administrarea clorurii de metiltioniniu ca substanță de contrast pentru efectuarea colonoscopiei, luând în considerare excreția teoretică de substanță activă și/sau metaboliți 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 înjumătățire a clorurii de metiltioniniu este de 15 ± 5 ore.

## Fertilitatea

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

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Lumeblue are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a dovedit că medicamentele care conțin metiltioniniu cauzează simptome cum sunt migrenă, amețeală, vertij, somnolență, stări de confuzie și tulburări de vedere. Pacienții care prezintă reacții adverse cu impact potențial asupra capacității acestora de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în siguranță nu trebuie să efectueze aceste activități atât timp cât reacțiile adverse persistă.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cazul fiecărei clase de frecvență, reacțiile adverse sunt prezente în ordinea descrescătoare a gravității.

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

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă</b>	<b>Frecvență</b>
Infecții și infestări	Rinofaringită	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică <sup>a</sup>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală <sup>b</sup>	Foarte frecvente
	Disgeuzie <sup>b</sup>	Foarte frecvente
	Parestezie <sup>b</sup>	Foarte frecvente
	Anxietate <sup>b</sup>	Frecvente
	Cefalee <sup>b</sup>	Frecvente
	Migrenă	Mai puțin frecvente
	Sindrom serotoninergic (la utilizarea concomitentă cu medicamente serotoninergice, vezi pct. 4.4 și 4.5)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente
	Congestie nazală	Mai puțin frecvente
	Rinoree	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Materii fecale decolorate	Foarte frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
	Vărsături <sup>c</sup>	Frecvente
	Greață <sup>c</sup>	Frecvente
	Hematemeză	Mai puțin frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente
	Disconfort abdominal	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Decolorarea pielii (albastră) <sup>b,c</sup>	Foarte frecvente
	Transpirație <sup>b</sup>	Foarte frecvente
	Echimoze	Mai puțin frecvente
	Transpirații nocturne	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
	Telangiectazie	Mai puțin frecvente
	Fotosensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de nivelul extremităților <sup>b</sup>	Foarte frecvente
	Durere în flancuri	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cromaturie	Foarte frecvente
	Poliurie	Mai puțin frecvente
	Disurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere toracică <sup>b</sup>	Frecvente
	Durere	Mai puțin frecvente
	Frisoane	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Greață în timpul desfășurării unei proceduri medicale	Mai puțin frecvente

<sup>a</sup> Includerea reacțiilor anafilactice în tabel reflectă apariția sporadică și spontană a acestora în literatura de specialitate. Nu s-a identificat nicio reacție anafilactică în timpul studiilor clinice cu Lumebloc.

<sup>b</sup> Acești termeni sunt incluși deoarece s-au raportat cazuri foarte frecvente sau frecvente în studiile clinice cu clorură de metiltioniniu administrată intravenoasă.

<sup>c</sup> Vezi pct. de mai jos: Descrierea reacțiilor adverse specifice pentru mai multe detalii.

### Descrierea reacțiilor adverse specifice

#### *Reacții adverse frecvente*

Printre datele de siguranță colectate în cadrul programului clinic, cele mai frecvente reacții TEAE au fost cromaturia și 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*

Apariția sindromului serotoninergic a fost raportată în cazul utilizării clorurii de metiltioniniu la administrarea intravenoasă a acesteia în asociere cu medicamente cu efecte serotoninergice. Pacienții tratați cu clorură de metiltioniniu în asociere cu medicamente cu efecte serotoninergice trebuie să fie monitorizați pentru apariția sindromului serotoninergic. Dacă apar simptome ale sindromului serotoninergic, întrerupeți tratamentul și începeți tratamentul de susținere (vezi pct. 4.5).

#### *Greață și vărsături*

Greața și vărsăturile sunt reacții adverse bine cunoscute, asociate cu utilizarea soluțiilor care curăță intestinele care conțin PEG; totuși, în studii clinice, pacienții erau mai predispuși să prezinte greață și vărsături în momentul administrării Lumeblue în asociere cu un preparat utilizat pentru curățarea intestinelor decât în momentul administrării exclusiv a preparatului pentru curățarea 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**

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

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

#### Copii și adolescenți

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 afecțiuni medicale complexe, clorura de metiltioniniu fiind doar parțial responsabilă pentru decesul acestora.

Copiii și adolescenții trebuie ținuși sub supraveghere, concentrația de methemoglobină trebuie monitorizată și trebuie implementate măsurile de susținere adecvate, dacă este necesar.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți de diagnostic, alți agenți de diagnostic, codul ATC: V04CX

## Mecanism de acțiune

Lumeblue are o structură multi-matrice (MMX) cu eliberare întârziată și prelungită sub formă de comprimate, fiecare conținând 25 mg de clorură de metiltioniniu substanță 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 obișnuit, în ileonul terminal. Odată ce pelicula s-a dizolvat, structura MMX cu eliberare prelungită asigură eliberarea lentă a substanței colorante conținute de clorura de metiltioniniu, ceea ce determină dispersarea uniformă și prelungită pe suprafața mucoasei colonului.

Clorura de metiltioniniu este cunoscută sub denumirea de „substanță colorantă vitală”, adică „o substanță colorantă sau de contrast care poate să pătrundă în celulele sau țesuturile vii și care nu provoacă imediat modificări degenerative evidente”. Clorura de metiltioniniu pătrunde prin membrana celulară și ajunge în citoplasma celulelor absorbante active, precum cele care se găsesc în intestinul subțire și în colon, colorând astfel țesutul epitelial al acestor organe. Substanțele colorante vitale, absorbante, precum clorura de metiltioniniu, amplifică structura superficială a leziunilor prin exploatarea diferitelor grade de absorbție a substanței colorante de către mucoasa activă, evidențiind contrastul și, prin urmare, diferențele dintre tipurile de celule.

## Eficacitate și siguranță clinică

În total, s-au desfășurat șapte 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, multinațional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, desfășurat pe grupuri paralele pentru a evalua rata de detectare a adenomului sau carcinomului la pacienți supuși colonoscopiei de siguranță sau monitorizare cu lumină albă de înaltă definiție (HDWL) după colorarea mucoasei colonului și amplificarea contrastului folosind comprimate cu Lumeblue (în comparație cu comprimate placebo și efectuarea unei colonoscopii standard HDWL de calitate superioară). Toți subiecții au primit 4 litri de preparat pentru curățarea intestinelor care conține PEG în după-amiaza târzie dinaintea zilei în care era programată colonoscopia. Subiecților li s-a prescris să ia odată câte 3, 3 și apoi 2 comprimate de 25 mg după al doilea, al treilea și, respectiv, al patrulea litru de preparat pentru curățarea intestinelor consumat. Subiecții au băut cel puțin 250 ml de preparat pentru curățarea intestinelor la fiecare 15 minute, astfel încât aportul medicamentului de studiu și al preparatului pentru curățarea intestinelor să fie finalizat în decurs de 4 ore de la începerea consumării preparatului pentru curățarea 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 proporție a subiecților care prezintă cel puțin 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 tradițional (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. Populația principală de analiză a fost definită ca fiind toți subiecții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din tratamentul de studiu și care au fost supuși colonoscopiei, indiferent de starea de finalizare. Obiectivul principal a fost analizat prin regresie logistică ținând cont de tratamentul aplicat, centrul în care s-a desfășurat studiul, vârsta, sex, motivul efectuării colonoscopiei și numărul de excizii incluse în modelul de regresie ca factori ficși.

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**

<b>Rata de detectare a adenomului (ADR)</b>	<b>Lumebblue vs. placebo</b>		
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 covarianța 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 potențialele 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 Lumebblue, fără a se observa o creștere concomitentă a „ratei de succes” în vederea detectării pacienților cu leziuni pozitive (adenoame sau carcinoame). În această situație, s-a creat un scenariu ipotetic privind existența unei diferențe pozitive între Lumebblue și placebo (adică creșterea ratei RFP), iar pragul maxim (marja de non-inferioritate) a fost setat la 15%.

Tabelul 2 și tabelul 3 de mai jos prezintă rata RFP atât la nivel de subiect, cât și la nivel de excizie. Din punct de vedere statistic, Lumebblue nu prezenta o rată RFP inferioară față de placebo nici la nivel de subiect și 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 Lumebblue a fost puțin mai mare din punct de vedere numeric (+2,63%) decât în cazul grupului placebo, aspect ce nu a fost totuși considerat a fi semnificativ la nivelul studiului clinic. Aceste date demonstrează eficacitatea Lumebblue în ceea ce privește vizualizarea leziunilor determinate ulterior ca fiind adenoame și carcinoame.

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

<b>Rată fals pozitivă (RFP) (nivel subiect)</b>	<b>Lumebblue / placebo</b>		
Valoare absolută	23,31% vs. 29,75%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferență a RFP (prag $\geq 15\%$ 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)**

<b>Rată fals pozitivă (RFP) (nivel excizie)</b>	<b>Lumebblue / placebo</b>		
Valoare absolută	49,79% vs. 47,16%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferență a RFP (prag $\geq 15\%$ 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 și 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: proporția de subiecți cu cel puțin un adenom**

<b>Proporția de subiecți cu cel puțin un adenom</b>	<b>Lumeblue / placebo</b>		
Valoare absolută	55,88% vs. 47,18%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferența de proporție	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: proporția de subiecți cu cel puțin o leziune non-polipoidă**

<b>Proporția de subiecți cu cel puțin o leziune non-polipoidă</b>	<b>Lumeblue / placebo</b>		
Valoare absolută	43,92% vs. 35,07%		
Raport de probabilitate revizuit (OR)	Estimare punctuală	Limitele intervalului de fiabilitate 95%	valoare p
Magnitudinea efectului = diferența de proporție	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: proporția de subiecți cu cel puțin un adenom sau carcinom non-polipoid**

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

### Absorbție

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 subiecților sănătoși, concentrația maximă a plasmei ( $C_{max}$ ) era  $1,15 \pm 0,26$   $\mu\text{g/ml}$ , cu o durată medie de atingere a concentrației 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 și 3A4/5, și induce izoenzimele CYP 1A2 și 2B6, dar nu și 3A4, în culturi de hepatocite

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

### Eliminare

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

### Populații speciale

În cadrul studiilor clinice desfășurate, analizele subgrupurilor bazate pe vârstă și sex nu au indicat nicio diferență privind siguranța și eficacitatea. Există un număr limitat de date aferente pacienților cu vârsta  $\geq 75$  de ani.

### Vârșnici

S-au făcut studii privind administrarea Lumeblue la subiecți care urmează să efectueze colonoscopie ca metodă de screening sau de monitorizare, cu vârsta medie de 58,4 ani (între 21 și 80 de ani) și pe 250 de subiecți cu vârsta de cel puțin 65 de ani, astfel încât grupele de subiecți să fie reprezentative pentru populația clinică vizată; totuși, există un număr limitat de date aferente pacienților cu vârsta  $\geq 75$  de ani. Per ansamblu, profilul de siguranță al acestui medicament a fost în linii mari similar, indiferent de vârstă. Prin urmare, nu s-a propus necesitatea atenționărilor sau reglajelor dozei în raport cu vârsta.

### Insuficiență renală

În urma analizei retrospective a setului de date privind siguranța care identifică subiecți cu anumite grade de insuficiență renală s-a tras concluzia că incidența și forma reacțiilor TEAE în cazul subiecților cărora li s-a administrat Lumeblue au fost constante în baza de date privind siguranța colectate și, prin urmare, nu sunt necesare atenționări sau reglaje ale dozei în ceea ce privește cazurile cu formă ușoară de insuficiență renală. Nu există date referitoare la pacienți cu formă moderată sau gravă de insuficiență renală și, prin urmare, medicamentul trebuie utilizat cu atenție în cazul pacienților cu formă moderată sau gravă de insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență hepatică

În urma analizei retrospective a setului de date privind siguranța care identifică subiecți cu anumite grade de insuficiență hepatică s-a tras concluzia că incidența și modelul reacțiilor TEAE în cazul subiecților cărora li s-a administrat Lumeblue au fost constante în baza de date privind siguranța colectate și, prin urmare, nu sunt necesare atenționări sau reglaje ale dozei în ceea ce privește cazurile cu formă moderată de insuficiență hepatică. Nu există date referitoare la pacienții cu formă gravă de insuficiență hepatică.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### 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 față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

### Genotoxicitate

S-a dovedit că clorura de metiltioniniu are proprietăți mutagene în testele privind mutația genelor bacteriene și a celulelor de limfom la șoareci, dar nu și în cazul testării *in vivo* a micronucleelor la șoareci, 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 șoarecilor și șobolanilor masculi, dovezi interpretabile privind activitatea carcinogenă la șoareci femele, dar nicio dovadă a acestei activități în cazul șobolanilor femele.

### Toxicologie reproductivă

În cadrul studiilor realizate pe animale, clorura de metiltioniniu a produs rezultate negative privind dezvoltarea în cazul șobolanilor și iepurilor atunci când s-a administrat oral în timpul organogenezei. Ca măsură de precauție, 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 motilității spermei *in vitro* și la efecte teratogene asupra dezvoltării embriofetale la șobolani și iepuri. Totuși, nu au existat efecte coerente ale administrării clorurii de metiltioniniu asupra sistemului reproducător în cazul șobolanilor masculi și femele după 3 luni de la administrarea orală a tratamentului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### 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)

#### Învelișul comprimatului

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

Pachetele conțin 8 comprimate cu eliberare prelungită.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alfasigma S.p.A.  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna  
Italia  
+39 0516489511  
info.it@alfasigma.com

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/20/1470/001

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

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. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) 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 prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI 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 Agenției 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 ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII 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 SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

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

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate cu eliberare prelungită  
8 comprimate cu eliberare prelungită.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
A se înghiți întregi. Nu sfărâmați și nu mestecați comprimatele.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII 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**

Alfasigma S.p.A.  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna  
Italia  
+39 0516489511  
info.it@alfasigma.com

**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 conține 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**

Lumeblye 25 mg comprimate cu eliberare prelungită  
clorură de metiltioniniu

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alfasigma S.p.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Lumblue 25 mg comprimate cu eliberare prelungită clorură de metiltioniniu

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lumblue și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lumblue
3. Cum să luați Lumblue
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lumblue
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Lumblue și pentru ce se utilizează

Lumblue conține clorură de metiltioniniu (cunoscută și sub denumirea de albastru de metilen). Acest medicament este un colorant albastru.

Acest medicament este utilizat la adulți 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 și îmbunătățește depistarea anomaliilor.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lumblue

##### Nu luați Lumblue

- dacă sunteți 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 aveți **deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD)**;
- dacă sunteți **gravidă** sau credeți că **ați putea fi gravidă**, sau dacă **alăptați**, caz în care medicul dumneavoastră poate decide că nu este necesar să luați acest medicament înaintea efectuării procedurii. **Atenționări și precauții**

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă luați anumite medicamente antidepresive sau un medicament specific pentru o afecțiune psihică. De exemplu:
  - antidepresive cu inhibitor selectiv al recapării serotoninei (SSRI), cum ar fi fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, citalopram, escitalopram și 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 pacienți care iau și aceste medicamente a avut ocazional drept rezultat apariția unei complicații potențial mortale, denumită sindrom

serotonergic. Nu se cunosc informații referitoare la apariția sindromului serotonergic în cazul administrării clorurii de metiltioniniu sub formă de comprimat. Medicul dumneavoastră va decide cum trebuie să procedeze în cazul în care luați un antidepresiv sau un alt medicament specific pentru o afecțiune psihică.

### **Copii și adolescenți**

Lumeblue nu trebuie administrată în cazul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani deoarece nu se cunosc informații referitoare la siguranța și eficacitatea medicamentului pentru această grupă de vârstă.

### **Lumeblue împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

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

Pe lângă antidepresivele și celelalte medicamente pentru afecțiuni psihice menționate la pct. "Atenționări și precauții", înainte de a lua acest medicament, trebuie să informați medicul dacă luați sau dacă vi s-au administrat recent:

- Medicamente pentru tratarea aritmiei, precum amiodaronă, digoxină și chinidină
- Warfarină, pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge
- Medicamente pentru tratarea cancerului, precum alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib și topotecan
- Medicamente pentru prevenirea respingerii transplantului de organe, precum ciclosporină, sirolimus și tacrolimus
- Medicamente pentru tratarea infecției cu HIV, precum ritonavir și saquinavir
- Medicamente pentru tratarea migrenelor, precum dihidroergotamină, ergotamină
- Medicamente utilizate pentru tratarea anxietății sau insomniei, precum diazepam
- Medicamente sedative, precum midazolam și 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 și petidină (cunoscut și drept meperidină)
- Cimetidină pentru tratarea ulcerelor gastrice și refluxului gastroesofagian
- Metformină pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2
- Aciclovir pentru tratarea infecțiilor cu virus herpes simplex (de exemplu herpes bucal, negi genitali) și a infecțiilor cu virus varicelo-zosterian (de ex. varicelă, zona zoster)

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, nu utilizați Lumeblue deoarece nu se cunosc informații în ceea ce privește potențialele riscuri la care este expus fătul.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Medicul dumneavoastră poate decide că nu este necesar să luați acest medicament în cazul în care trebuie să faceți o colonoscopie în perioada de alăptare.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca administrarea Lumeblue să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, dacă prezentați reacții adverse care v-ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în siguranță, de exemplu, dacă aveți migrene, stări de amețeală sau probleme de vedere, se recomandă să nu conduceți vehicule și să nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

### **Lumebblue conține lecitină de soia**

Nu luați acest medicament dacă sunteți alergic la **alune** sau **soia**.

### **3. Cum să luați Lumebblue**

Luțați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicamentul este furnizat sub formă de comprimate. Acestea trebuie să fie înghițite întregi deoarece sunt acoperite cu un înveliș special care garantează trecerea în siguranță prin stomac și dizolvarea lor doar în intestinele dumneavoastră pentru a elibera clorura de metiltioniniu care colorează colonul în albastru. Nu trebuie să le sfărâmați sau să le mestecați.

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 luați comprimatele, care se administrează, de regulă, împreună cu un preparat pentru curățarea intestinelor (un medicament pentru golirea colonului).

#### **Luțați comprimatele în conformitate cu instrucțiunile medicului.**

Instrucțiunile obișnuite sunt:

1. După ce ați băut cel puțin 1 litru din preparatul pentru curățarea intestinelor (sau apă), luați prima doză de 3 comprimate.
2. Așteptați 1 oră, apoi luați a doua doză de 3 comprimate.
3. Așteptați încă o oră, apoi luați doza finală de 2 comprimate.

#### **Dacă luați mai multă Lumebblue decât trebuie**

Cutia conține o doză completă de Lumebblue. Prin urmare, nu puteți lua mai multă Lumebblue decât trebuie. Totuși, dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, este posibil să prezentați câteva dintre reacțiile adverse indicate la pct. 4. În cazul în care considerați că ați luat mai mult medicament decât trebuia, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale cât mai repede posibil.

Dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome, trebuie să informați imediat medicul dumneavoastră:

- Vă simțiți sau vă este rău, sau vă doare stomacul
- Bătăi anormal de rapide ale inimii sau durere în piept
- Constricție în piept sau respirație dificilă (de exemplu dispnee)
- Stare de confuzie, amețeală sau durere de cap
- Transpirație, frisoane, stare de slăbiciune, piele mai palidă ca de obicei sau piele de culoare albastră
- Creșterea valorii methemoglobinei (o formă anormală a hemoglobinei în sânge);
- Tensiune arterială mare.

#### **Dacă uitați să luați una sau mai multe doze de Lumebblue**

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatele uitate, luați următoarea doză de comprimate în conformitate cu programul de curățare a intestinelor indicat de medic; poate fi de ajutor să programați o alarmă pentru a vă reaminti ora la care trebuie să luați medicamentul.

#### **Dacă încetați să luați Lumebblue**

În ziua colonoscopiei, spuneți-i medicului dumneavoastră că nu ați luat toate comprimatele. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.

#### 4. Reacții adverse posibile

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

Următoarele reacții adverse apar frecvent, însă informați medicul sau asistenta medicală dumneavoastră dacă sunteți îngrijorat/ă cu privire la acestea:

##### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)**

- Urină decolorată
- Materii fecale decolorate
- Amețeală
- Modificări ale percepției gustului
- Senzație de amorțeală, furnicături sau înțepături
- Durere sau disconfort la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Colorarea în albastru a pielii
- Transpirație

##### **Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)**

- Grețură
- Vărsături
- Durere de stomac sau în piept
- Durere de cap
- Anxietate

##### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)**

- Simptome de răceală, inclusiv congestie nazală sau curgerea nasului
- Migrenă
- Tensiune arterială mică
- Vărsături cu sânge
- Decolorări ale pielii, asemănătoare cu vânătăile
- Transpirații nocturne
- Mâncărime a pielii
- Erupecii trecătoare pe piele
- Vase de sânge dilatate în pânză de păianjen
- Durere în partea posterioară sau în părțile laterale ale corpului
- Producerea unor cantități de urină anormal de mari sau durere și 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 reacții anafilactice, precum erupții trecătoare pe piele și mâncărime a pielii, umflarea gâtului sau a limbii, scurtarea respirației.

##### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Lumeblue

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați 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 condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau dacă acesta prezintă urme de manipulare.

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

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Lumebblue**

Substanța activă este clorura de metiltioniniu. Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 25 mg de clorură de metiltioniniu.

- Celelalte componente sunt:

- \* Miezul comprimatului: acid stearic 50 (E570), lecitină de soia (E322) – vezi pct. 2 de la „Lumebblue conține lecitină de soia”, celuloză microcristalină (E460), hipromeloză 2208 (E464), manitol (E421), talc (E553b), siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu (E470b)
- \* Învelișul: acid metacrilic - copolimer metacrilat de metil, talc (E553b), dioxid de titan (E171), citrat de trietil (E1505)

### **Cum arată Lumebblue și conținutul ambalajului**

Comprimatele cu Lumebblue 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 bucăți.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Alfasigma S.p.A.  
Via Ragazzi del '99, n. 5  
40133 Bologna  
Italia  
+39 0516489511  
info.it@alfasigma.com

### **Fabricant**

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

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

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