

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lumeblue 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 25 mg metyltiónium-chloridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Lumeblue obsahuje 3 mg sójového lecitínu v každej tablete s predĺženým uvoľňovaním.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Belavé až svetlomodré, okrúhle, bikonvexné, enterosolventné obalené tablety s približnými rozmermi 9,5 mm x 5,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lumeblue je indikovaný ako diagnostická látka podporujúca vizualizáciu kolorektálnych lézií u dospelých pacientov podstupujúcich kolonoskopiu v rámci skríningu alebo sledovania (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí vrátane starších osôb (≥ 65 rokov)

Odporúčaná celková dávka je 200 mg metyltiónium-chloridu, čo zodpovedá ôsmim 25 mg tabletám.

Celú dávku lieku je nutné užiť perorálne počas užívania prípravku na vyprázdnenie čriev na báze polyethylénglykolu (PEG) v malom objeme (napr. 2 l) alebo vo veľkom objeme (napr. 4 l) alebo potom. Liek sa má užiť večer pred kolonoskopiou, aby mali tablety dostatok času preniknúť do čreva a lokálne uvoľniť metyltiónium-chlorid pred kolonoskopiou.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek je potrebné používať liek opatrne, pretože v tejto skupine pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje a metyltiónium-chlorid sa vylučuje hlavne obličkami (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Neexistujú žiadne skúsenosti s pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Lumeblye je určený na perorálne použitie.

Tablety treba prehltnúť celé. Nesmú sa drviť, rozdeľovať či žuť. Tablety sú obalené gastrorezistentným filmom, ktorý umožňuje zavedenie farbiva do hrubého čreva. Porušenie gastrorezistentného filmu rozdrvením alebo rozžutím tabliet môže viesť k skorému uvoľneniu farbiva v hornej časti gastrointestinálneho traktu s rizikom straty účinnosti liečby.

Pacient má užiť liek s prípravkom na vyprázdnenie čriev na báze PEG v malom objeme (napr. 2 l) alebo vo veľkom objeme (napr. 4 l) podľa výberu zdravotníckeho pracovníka na základe nižšie uvedeného režimu dávkovania:

- Prvú dávku 3 tabliet je potrebné užiť po vypítí minimálne 1 l prípravku na vyprázdnenie čriev.
- Druhú dávku 3 tabliet je potrebné užiť 1 hodinu po prvej dávke.
- Poslednú dávku 2 tabliet treba užiť 1 hodinu po druhej dávke.

Tablety je potrebné užívať perorálne s prípravkom na vyprázdnenie čriev podľa výberu zdravotníka alebo s ekvivalentnými objemami vody. Navrhovaný režim dávkovania je kompatibilný s plnou dávkou alebo rozdelenou dávkou prípravkov na vyprázdnenie čriev.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, arašidy alebo sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so známym deficitom glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD).
- Gravidita a laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Serotonínový syndróm

Pri intravenóznom podaní metyltiónium-chloridu v kombinácii so serotonínernými liekmi bol hlásený serotonínový syndróm. Nie je známe, či je perorálne podanie metyltiónium-chloridu pri príprave na kolonoskopiu spojené s rizikom rozvoja serotonínového syndrómu. Pacientov liečených metyltiónium-chloridom v kombinácii so serotonínernými liekmi je potrebné sledovať a overiť, že sa nerozvinul serotonínový syndróm. Ak sa rozvinú príznaky serotonínového syndrómu, vysaďte Lumeblye a zaistite podpornú liečbu (pozri časť 4.5)

Fotosenzitivita

Metyltiónium-chlorid môže pri kontakte so silnými svetelnými zdrojmi ako napr. fototerapia, svetelné zdroje na operačných sálach alebo prístroje s lokálnym ožiarením ako napr. pulzové oxymetre spôsobiť kožnú fotosenzitívnu reakciu.

Odporúčte pacientom, aby si zaistili ochranné opatrenia proti svetlu, pretože po podaní metyltiónium-chloridu sa môže rozvinúť fotosenzitivita.

Celkové sfarbenie

Metyltionínium-chlorid spôsobuje modro-zelené sfarbenie moču, stolice a modré sfarbenie kože, čo môže znemožniť diagnostiku cyanózy.

Interferencia s monitorovacími pomôckami *in vivo*

Nepresné merania pulzového oxymetra

Prítomnosť metyltionínium-chloridu v krvi môže spôsobiť podhodnotenie saturácie kyslíkom meranej pulzovou oxymetriou. Ak je po podaní prípravku Lumeblue potrebné merať saturáciu kyslíkom, odporúčame overiť saturáciu kyslíkom pomocou CO-oxymetra, ak je k dispozícii.

Monitor bispektrálneho indexu

Po podaní prípravkov triedy metyltionínium-chloridu bol hlásený pokles bispektrálneho indexu (BIS). Ak sa prípravok Lumeblue podáva počas chirurgického zákroku, je potrebné použiť alternatívne metódy na hodnotenie hĺbky anestézie.

Varovanie týkajúce sa pomocných látok

Lumeblue obsahuje sójový lecitín. Ak je pacient alergický na arašidy alebo sóju, tento liek je zakázané používať (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri liekoch obsahujúcich metyltionínium-chlorid boli hlásené nasledujúce interakcie s liekmi.

Serotonínergné lieky

Pri intravenóznom podaní metyltionínium-chloridu boli u pacientov užívajúcich určité psychiatrické lieky hlásené závažné reakcie centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4). K hláseným prípadom došlo u pacientov užívajúcich určité serotonínergné psychiatrické lieky, konkrétne selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítor spätného vychytávania serotonínu-noradrenalínu (SNRI), inhibítory monoaminoxidázy a klomipramín. Nie je známe, či je perorálne podanie metyltionínium-chloridu pri príprave na kolonoskopiu spojené s rizikom rozvoja serotonínového syndrómu.

V klinických štúdiách bola maximálna systémová expozícia metyltionínium-chloridu (maximálna plazmatická koncentrácia [C_{max}]) nižšia pri perorálne podanom metyltionínium-chloride než pri intravenózne podanom metyltionínium-chloride, čo poukazuje na nižšie riziko systémových účinkov ako je serotonínový syndróm pri perorálnom podaní metyltionínium-chloridu v porovnaní s intravenóznym podaním metyltionínium-chloridu.

Látky metabolizované cytochrómom P450

K dispozícii sú obmedzené klinické informácie týkajúce sa súbežného použitia metyltionínium-chloridu s liekmi metabolizovanými izoenzýmami CYP. *In vitro* štúdie naznačujú, že metyltionínium-chlorid inhibuje rôzne izoenzýmy CYP *in vitro*, vrátane 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5. Tieto interakcie by mohli mať klinický význam pri liekoch s úzkym terapeutickým indexom, ktoré sú metabolizované jedným z týchto enzýmov (napr. warfarín, fenytoín, alfentanil, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, pimozid, chinidín, sirolimus a takrolimus).

Lumeblue možno súbežne podávať s anestetikami/analgetikami a/alebo sedatívami/anxiolytikami často používanými počas kolonoskopie, ktoré sú eliminované reakciami pečeneých CYP ako napr. midazolam, propofol, diazepam, difenhydramín, prometazín, meperidín a fentanyl. Klinické dôsledky zmien plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi týchto metabolických enzýmov a transportérov nie sú známe, ale nemožno ich vylúčiť.

Metyltionínium-chlorid vedie k indukcii izoenzýmov CYP 1A2 a 2B6 v kultúrach ľudských hepatocytov, ale neindukuje 3A4 v nominálnych koncentráciách do 40 µM. Tieto interakcie však pravdepodobne nie sú klinicky relevantné pri podaní jednorazovej dávky lieku Lumeblue.

Interakcia s transportérmi

K dispozícii sú obmedzené klinické informácie týkajúce sa súbežného použitia lieku Lumeblue s liekmi, ktoré sú inhibítory P-gp a OAT3. *In vitro* štúdie ukázali, že metyltionínium-chlorid je možným substrátom membránových transportných proteínov P-gp, OCT2, MATE1 a MATE2-K a OAT3. Lieky inhibujúce tieto transportéry môžu znížiť exkrečnú účinnosť metyltionínium-chloridu. O metyltionínium-chloride je známe, že je silný inhibítor transportérov OCT2, MATE1 a MATE2-K. Klinické dôsledky inhibície nie sú známe. Podávanie lieku Lumeblue môže prechodne zvýšiť expozíciu liekom s primárnou renálnou exkréciou pomocou dráhy OCT2/MATE, vrátane cimetidínu, metformínu a acykloviru. Klinické dôsledky týchto *in vitro* interakcií sú však pravdepodobne minimálne vzhľadom na krátku dobu podávania lieku Lumeblue (približne 3 hodiny).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití metyltionínium-chloridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možnú reprodukčnú toxicitu, dôkaz, že metyltionínium-chlorid môže prechádzať placentou a možnosť vykonať kolonoskopiu bez podporného použitia vizualizačného činidla je Lumeblue počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Ženy vo fertílno veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní metyltionínium-chloridu/metabolitov do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali, že počas dojčenia môže dôjsť k vylučovaniu metyltionínium-chloridu/metabolitov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Pred podaním lieku Lumeblue a po ňom má byť dojčenie prerušené (pozri časť 4.3).

Pred podaním lieku Lumeblue dojčiacej žene je potrebné zvážiť, či možno vyšetrenie odložiť, kým žena neprestane dojčiť, alebo či je potrebné ako vizualizačné činidlo pri kolonoskopii tejto pacientky podať metyltionínium-chlorid vzhľadom na teoretickú sekréciu liečiva a/alebo metabolitu do ľudského mlieka. Ak sa podanie považuje za nevyhnutné, dojčenie je potrebné prerušiť a odsaté materské mlieko zlikvidovať. Na základe polčasu metyltionínium-chloridu 15 ± 5 hodín sa zvyčajne odporúča pokračovať v dojčení 8 dní po podaní metyltionínium-chloridu.

Fertilita

Informácie o vplyve metyltionínium-chloridu na ľudskú fertilitu nie sú k dispozícii. Štúdie na zvieratách a *in vitro* štúdie s metyltionínium-chloridom preukázali reprodukčnú toxicitu. Metyltionínium-chlorid preukázateľne znižuje pohyblivosť ľudských spermii *in vitro* úmerne s dávkou. Tiež bola dokázaná inhibícia rastu kultivovaných dvojbunkových myších embryí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lumeblue má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Lieky triedy metyltionínu vedú k príznakom ako migréna, závraty, poruchy rovnováhy, spavosť, zmätenosť a poruchy zraku. Pacienti, u ktorých sa rozvinú nežiaduce účinky s potenciálnym vplyvom na schopnosť bezpečne viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, nesmú vykonávať tieto činnosti, kým nežiaduce účinky nepominú.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Lumeblue bežne spôsobuje chromatúriu (32,4 %) a zmenu sfarbenia stolice (13,4 %). Tieto nežiaduce účinky postupne vymiznú počas niekoľkých dní. Lumeblue je spojený s prechodnou nevoľnosťou a vracaním.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($<1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky uvádzané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Nižšie uvádzané údaje sú založené na klinických štúdiách lieku Lumeblue. Nižšie sú uvedené všetky nežiaduce reakcie hlásené s vyššou frekvenciou ako u placebo. Okrem toho sú do nasledujúcej tabuľky zaradené nežiaduce účinky lieku známej frekvencie hlásené pri metyltiónium-chloride podávaného intravenózne pri liečbe methemoglobínémie.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Menej časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia ^a	Neznáme
Poruchy nervového systému	Závraty ^b	Veľmi časté
	Dysgeúzia ^b	Veľmi časté
	Parestézia ^b	Veľmi časté
	Úzkosť ^b	Časté
	Bolesti hlavy ^b	Časté
	Migréna	Menej časté
	Serotonínový syndróm (so súbežným použitím serotonínerných liečiv, pozri časti 4.4 a 4.5)	Neznáme
Poruchy ciev	Hypotenzia	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté
	Upchatý nos	Menej časté
	Výtok z nosa	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zmena sfarbenia stolice	Veľmi časté
	Bolesti brucha	Časté
	Vracanie ^c	Časté
	Nauzea ^c	Časté
	Hemateméza	Menej časté
	Hnačka	Menej časté
	Dyskomfort v bruchu	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zmena sfarbenia kože (modrá) b, c	Veľmi časté
	Potenie ^b	Veľmi časté
	Ekchymóza	Menej časté
	Nočné potenie	Menej časté
	Svrbenie	Menej časté
	Vyrážka	Menej časté
	Teleangiektázia	Menej časté
	Fotosenzitivita	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť končatiny ^b	Veľmi časté
	Bolesť v boku	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Chromatúria	Veľmi časté
	Polyúria	Menej časté
	Dyzúria	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesti hrudníka ^b	Časté
	Bolesť	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Nevoľnosť pri zákroku	Menej časté

^a Zaradenie anafylaktických reakcií uvádzaných v tabuľke odráža sporadické a spontánne hlásenia v literatúre. Počas klinických štúdií s liekom Lumeblue nebola identifikovaná žiadna anafylaktická reakcia.

^b Tieto pojmy sú zaradené vzhľadom na veľmi časté alebo časté hlásenie v klinických štúdiách s metyltioníum-chloridom podávaným intravenózne.

^c Ďalšie podrobnosti uvádza nižšie časť: Opis špecifických nežiaducich reakcií.

Opis špecifických nežiaducich reakcií

Časté nežiaduce reakcie

V súhrnných bezpečnostných údajoch z klinického programu boli najčastejšie nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (treatment emergent adverse event, TEAE) chromatúria a zmena sfarbenia stolice, ako je uvedené vyššie. Okrem toho bola v klinických štúdiách s intravenózne podávaným

metyltionínium-chloridom hlásená zmena sfarbenia kože, čo môže interferovať s *in vivo* monitorovacími prístrojmi (pozri časť 4.4).

Serotonínový syndróm

Pri intravenóznom podaní metyltionínium-chloridu v kombinácii so serotonínernými liekmi bol hlásený serotonínový syndróm. Pacientov liečených metyltionínium-chloridom v kombinácii so serotonínernými liekmi je potrebné sledovať a overiť, že sa nerozvinul serotonínový syndróm. Ak sa rozvinú príznaky serotonínového syndrómu, vysaďte liečbu a zaistite podpornú liečbu (pozri časť 4.5).

Nevoľnosť a vracanie

Nevoľnosť a vracanie sú známe nežiaduce reakcie spojené s použitím prípravkov na vyprázdnenie čreva na báze PEG. V klinických štúdiách však bola pravdepodobnosť nevoľnosti a vracania pri liečbe prípravkom Lumeblue v kombinácii s prípravkom na vyprázdnenie čreva vyššia ako pri podávaní samostatného prípravku na vyprázdnenie čreva.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Dostupné informácie o iných liekoch triedy metyltionínium-chloridu podávaných intravenózne alebo inými ako perorálnymi cestami v iných indikáciách ukazujú, že predávkovanie môže viesť k exacerbácii nežiaducich reakcií. Podanie veľkých intravenózných dávok (kumulatívna dávka ≥ 7 mg/kg) metyltionínium-chloridu viedla k nevoľnosti, vracaniu, tlaku na hrudníku, bolesti na hrudníku, dyspnoe, tachypnoe, tachykardii, úzkosti, poteniu, tremoru, mydriáze, modro-zelené sfarbenie moču, modrému sfarbeniu kože a slizníc, bolestiam brucha, závratom, paresteziám, bolestiam hlavy, zmätenosti, hypertenzii, miernej methemoglobínemii (do 7 %) a zmenám na elektrokardiograme (sploštenie alebo inverzia vlny T). Tieto účinky pretrvávali po podaní po dobu 2 až 12 hodín.

V prípade predávkovania liekom Lumeblue je potrebné pacienta sledovať, kým sa nevyriešia prejavy symptómy, vrátane sledovania príznakov kardiopulmonálnej, hematologickej a neurologickej toxicity a zabezpečenia podporných opatrení podľa potrieb.

Pediatrická populácia

Po podaní 20 mg/kg metyltionínium-chloridu bola u detí pozorovaná hyperbilirubinémia. Po podaní 20 mg/kg metyltionínium-chloridu došlo k úmrtiu 2 detí. Zdravotný stav oboch detí bol komplikovaný a metyltionínium-chlorid bol len čiastočnou príčinou.

U pediatrických pacientov je potrebné sledovať ich stav a hladinu methemoglobínu a v prípade potreby zaviesť primerané podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostické prípravky, iné diagnostické prípravky, ATC kód: V04CX

Mechanizmus účinku

Lumeblue je multimatricový (MMX) prípravok s oneskoreným a predĺženým uvoľňovaním vo forme tabliet; každá obsahuje 25 mg metyltionínium-chloridu vo vysušenej forme. Tablety majú enterálnu povrchovú vrstvu stabilnú voči kyslému pH (v žalúdku), ktorá sa rozkladá pri pH 7 alebo vyššom, ktoré je normálne prítomné v terminálnom ileu. Po rozpustení povrchovej vrstvy zaistí MMX

prípravok s predĺženým uvoľňovaním pomalé uvoľňovanie metyltiónium-chloridového farbiva, čo vedie k homogénnej a dlhšej disperzii na povrchu sliznice hrubého čreva.

Metyltiónium-chlorid je „vitálne farbivo“, tzn. „farbivo alebo farbiaca látka schopná prieniku do živých buniek či tkanív bez indukcie okamžite zjavných degeneratívnych zmien.“ Metyltiónium-chlorid sa cez bunkovú membránu dostáva do cytoplazmy aktívne absorbujúcich buniek ako sú napr. bunky v tenkom a hrubom čreve, čím sfarbuje epitel týchto orgánov. Vitálne, absorpčné farbivá ako napr. metyltiónium-chlorid zvýrazňujú povrchovú štruktúru lézií vďaka rôznym úrovňam aktívneho vychytávania farbív sliznicou, čím zvýrazňujú kontrast a teda rozdiely medzi typmi buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bolo vykonaných celkom sedem klinických štúdií s liekom Lumeblue. Účinnosť tohto lieku bola hodnotená v jednej pivothnej štúdií fázy 3 (CB-17-01/06).

Štúdia CB-17-01/06 bola multicentrická nadnárodná randomizovaná dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia s paralelnými skupinami fázy 3 s cieľom vyhodnotiť mieru detekciu adenómu alebo karcinómu u pacientov podstupujúcich bezpečnostnú alebo sledovaciu kolonoskopiu s bielym svetlom s vysokým rozlíšením (HDWL) po zafarbení sliznice hrubého čreva a zvýraznení kontrastu pomocou tabliet prípravku Lumeblue (v porovnaní s tabletami placeba a zlatým štandardom v podobe samostatnej HDWL kolonoskopie). Všetci účastníci dostali 4 litre prípravku na vyprázdnenie čriev na báze PEG, neskoro popoludní deň pred kolonoskopiou. Účastníkom boli predpísané 3, 3 a 2x 25 mg tablety po druhom, treťom a štvrtom litri prípravku na vyprázdnenie čriev (v danom poradí). Účastníci vypili aspoň 250 ml prípravku každých 15 minút, aby bolo užitie skúšaného lieku a prípravku na vyprázdnenie čriev dokončené do 4 hodín od podania prípravku na vyprázdnenie čriev. Štúdia pozostávala zo skupiny s plnou dávkou (200 mg) a skupiny s nízkou dávkou (100 mg), ktorá bolo zaradená s cieľom napomôcť zaslepeniu skupiny s plnou dávkou liečiva.

Primárny koncový ukazovateľ: miera detekcie adenómu (ADR)

Primárny koncový ukazovateľ štúdie CB-17-01/06 bola ADR definovaná ako podiel subjektov s minimálne jedným histologicky potvrdeným adenómom a karcinómom. Histologicky potvrdený adenóm bol definovaný ako stupeň 3 až 4.2 podľa Viedenskej klasifikácie alebo tradičný serátny adenóm (TSA) či sesilný serátny adenóm (SSA). Histologicky potvrdený karcinóm bol definovaný ako stupeň 4.3 až 5.b podľa Viedenskej klasifikácie. Populácia primárnej analýzy bola definovaná ako všetky randomizované subjekty, ktoré dostali najmenej jednu dávku skúšanej liečby a podstúpili kolonoskopiu bez ohľadu na stav dokončenia. Primárny koncový ukazovateľ bol analyzovaný logistickou regresiou. Do regresného modelu boli ako fixné efekty zaradené liečba, centrum, vek, pohlavie, indikácia kolonoskopie a počet excízií. Výsledky primárneho koncového ukazovateľa sú uvedené v tabuľke 1 nižšie.

Tabuľka 1: Výsledky účinnosti zo štúdie CB-17-01/06 – primárny koncový ukazovateľ: ADR

Miera detekcie adenómu (ADR)	Lumeblue vs. placebo		
Absolútna hodnota	56,29 % vs. 47,81 %		
Rozsah účinku	8,48 %		
Prispôsobený pomer pravdepodobnosti (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalov spoľahlivosti	Hodnota p
OR bez logistickej regresie	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR s logistickou regresiou	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR s logistickou regresiou po vylúčení excízií ako regresného kovariátu	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Sekundárny koncový ukazovateľ: výskyt falošne pozitívnych výsledkov (FPR)

FPR bol zaradený ako kontrola možných falošne pozitívnych výsledkov štúdie – vysoký FPR by poukazoval na vyšší počet odobratých vzoriek v skupine s liekom Lumeblue bez súčasného zvýšenia úspešnosti záchytu pri detekcii pacientov s pozitívnymi léziami (adenómy alebo karcinómy). Bol predpokladaný pozitívny rozdiel medzi skupinou s liekom Lumeblue a placebom (tzn. zvýšenie FPR) a maximálny prah (prah non-inferiority) bol nastavený na úrovni 15 %.

Tabuľka 2 a tabuľka 3 nižšie uvádzajú FPR na úrovni subjektu aj excízií. Lumeblue bol štatisticky non-inferiorný voči placebo vo FPR na úrovni subjektu aj excízií. FPR na úrovni subjektu bola numericky nižšia (-6,44 %) v liečebnej skupine ako v skupine s placebom. Na úrovni excízií bola FPR lieku Lumeblue numericky o niečo vyššia (+2,63 %) ako u placeba. Tento rozdiel však nebol považovaný za klinicky významný. Tieto údaje dokazujú účinnosť lieku Lumeblue pri vizualizácii lézií, ktoré boli následne potvrdené ako adenóm alebo karcinóm.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti zo štúdie CB-17-01/06 – sekundárny koncový ukazovateľ: FPR (úroveň subjektu)

Výskyt falošne pozitívnych výsledkov (FPR) (úroveň subjektu)	Lumeblue/placebo		
Absolútna hodnota	23,31% vs. 29,75%		
Prispôsobený pomer pravdepodobnosti (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalov spoľahlivosti	Hodnota p
Rozsah účinku = rozdiel FPR (≥ 15 % prah pre zamietnutie nulovej hypotézy)	-6,44	[-13,07, 0,19]	<0,0001

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti zo štúdie CB-17-01/06 – sekundárny koncový ukazovateľ: FPR (úroveň excízií)

Výskyt falošne pozitívnych výsledkov (FPR) (úroveň excízií)	Lumeblue/placebo		
Absolútna hodnota	49,79% vs. 47,16%		
Prispôsobený pomer pravdepodobnosti (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalov spoľahlivosti	Hodnota p
Rozsah účinku = rozdiel FPR (≥ 15 % prah pre zamietnutie nulovej hypotézy)	2,63	[-1,55, 6,81]	<0,0001

Tabuľky nižšie uvádzajú ďalšie vopred špecifikované a post-hoc klinicky relevantné koncové ukazovatele z pivotnej štúdie fázy III (CB17-01/06):

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti zo štúdie CB-17-01/06 – sekundárny koncový ukazovateľ: podiel subjektov s minimálne jedným adenómom

Podiel subjektov s minimálne jedným adenómom	Lumeblue/placebo		
Absolútna hodnota	55,88% vs. 47,18%		
Prispôsobený pomer pravdepodobnosti (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalov spoľahlivosti	Hodnota p
Rozsah účinku = rozdiel v podiele	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR bez logistickej regresie	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti zo štúdie CB-17-01/06 – exploratívny koncový ukazovateľ: podiel subjektov s minimálne jednou non-polypoidnou léziou

Podiel subjektov s minimálne jednou non-polypoidnou léziou	Lumeblue/placebo		
	Absolútna hodnota	43,92% vs. 35,07%	
Prispôsobený pomer pravdepodobnosti (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalov spoľahlivosti	Hodnota p
Rozsah účinku = rozdiel v podiele	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR bez logistickej regresie	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR s logistickou regresiou	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabuľka 6: Post hoc analýza: podiel subjektov s minimálne jedným non-polypoidným adenómom alebo karcinómom

Podiel subjektov s minimálne jedným non-polypoidným adenómom alebo karcinómom	Lumeblue/placebo		
	Absolútna hodnota	25,77% vs. 19,21%	
Prispôsobený pomer pravdepodobnosti (OR)	Bodový odhad	Limity 95% intervalov spoľahlivosti	Hodnota p
Rozsah účinku = rozdiel v podiele	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR bez logistickej regresie	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické štúdie ukazujú, že metyltionínium-chlorid sa dobre vstrebáva perorálnou cestou a rýchlo sa vychytáva v tkanivách. Väčšina dávky sa vylučuje močom, zvyčajne vo forme leukometyltonínium-chloridu.

Absorpcia

Po perorálnom podaní lieku Lumeblue v celkovej dávke 200 mg (8 tabliet s predĺženým uvoľňovaním, po 25 mg) u zdravých subjektov bola maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, s mediánom času do maximálnej koncentrácie (T_{max}) 16 hodín (10–24 hodín). Absolútna biologická dostupnosť bola vypočítaná na úrovni približne 100 %.

Biotransformácia

Metyltonínium-chlorid inhibuje niekoľko CYP izoenzýmov *in vitro*, vrátane 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5 a indukuje CYP izoenzýmy 1A2 a 2B6, ale nie 3A4 v kultúrach ľudských hepatocytov. *In vitro* pôsobí metyltonínium-chlorid ako slabý inhibítor P-gp a ako substrát OAT-3, OCT2, MATE1 a MATE2-K (pozri časti 4.4 a 4.5).

Eliminácia

V klinickej štúdii fázy 1 s 200 mg lieku Lumeblue bola kumulatívna exkrécia metyltonínium-chloridu v nezmenenej podobe 60 hodín po podaní dávky približne $39 \pm 16 \%$ podanej dávky. Priemerný terminálny polčas ($T_{1/2}$) bol stanovený na úrovni približne 15 hodín.

Osobitné populácie

V klinických štúdiách nenaznačovali analýzy podskupín podľa veku a pohlavia rozdiely v bezpečnosti a účinnosti. Existujú iba obmedzené údaje o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov.

Starší pacienti

Lumeblue bol predmetom výskumu u účastníkov podstupujúcich skriningovú alebo sledovaciu kolonoskopiu s priemerným vekom 58,4 rokov (rozsah 21 až 80 rokov) a 250 subjektov vo veku minimálne 65 rokov. Populácia účastníkov teda zodpovedala predpokladanej klinickej populácii. Údaje o pacientoch vo veku ≥ 75 sú však obmedzené. Celkovo bol bezpečnostný profil tohto lieku podobný pri všetkých vekových skupinách. Z toho dôvodu sa navrhuje, aby nebolo potrebné uvádzať varovanie ani úpravy dávky podľa veku.

Porucha funkcie obličiek

Retrospektívna analýza bezpečnostného datasetu, ktorá identifikovala účastníkov s určitým stupňom poruchy funkcie obličiek, zistila, že incidencia a charakter TEAE u účastníkov dostávajúcich liek Lumeblue zodpovedali pozorovanej súhrnnej bezpečnostnej databáze. Pri miernej poruche funkcie obličiek teda nie sú potrebné žiadne varovania ani úpravy dávky. O pacientoch so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje. Z toho dôvodu sa u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek má používať tento liek opatrne (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Retrospektívna analýza bezpečnostného datasetu ktorá identifikovala subjekty s určitým stupňom poruchou funkcie pečene, zistila, že incidencia a charakter TEAE u jedincov dostávajúcich liek Lumeblue zodpovedali pozorovanej súhrnnej bezpečnostnej databáze. Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie pečene teda nie sú potrebné žiadne varovania ani úpravy dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s ťažkým poškodením pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podaní

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní lieku Lumeblue bola úroveň bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) 600 mg/štyri dni. Preto sa účinky v predklinických štúdiách pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Genotoxicita

Metyltionínium-chlorid je podľa testov génových mutácií u baktérií a buniek myšieho lymfómu mutagénny, nie však podľa *in vivo* myšieho mikronukleárneho testu pri intravenóznom podaní v dávke 62 mg/kg.

Karcinogenita

Určité známky karcinogénnej aktivity metyltionínium-chloridu u samcov myši a potkanov, nejednoznačné dôkazy karcinogénnej aktivity u samíc myši a bez známok karcinogénnej aktivity u samíc potkana.

Reprodukčná toxikológia

V štúdiách na zvieratách mal metyltionínium-chlorid nežiaduci vplyv na vývoj u potkanov a králikov pri perorálnom podaní počas organogenézy. V rámci bezpečnostných opatrení je používanie metyltionínium-chloridu počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

Štúdie v literatúre uvádzajú, že expozícia metyltionínium-chloridu vedie k poklesu pohyblivosti spermii *in vitro* a teratogénnym účinkom na embryofetálny vývoj u potkanov a králikov. Neboli však zistené žiadne konzistentné účinky podávania metyltionínium-chloridu na reprodukčný systém samcov alebo samičiek potkana po 3 mesiacoch perorálnej liečby.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kyselina stearová 50 (E570)
sójový lecitín (E322)
mikrokryštalická celulóza (E460)
hypromelóza 2208 (E464)
manitol (E421)
mastenec (E553b)
koloidný anhydrid oxidu kremičitého (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Povrchová úprava tablety

kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1: 1)
kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom (1: 2)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
trietyl-citrát (E1505)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyamid/hliník/PVC fóliový blister s hliníkovou pretláčacou fóliou.
Balenie obsahuje 8 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1470/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. augusta 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20045, Lainate
Milan,
Taliansko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Lumeblue 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
metyltionínium-chlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 25 mg metyltionínium-chloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tablety s predĺženým uvoľňovaním
8 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Prehltnite celé. Tablety nedrvtte ani nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1470/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lumeblue

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Lumeblue 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
metyltionínium-chlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Alfasigma S.p.A.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lumeblue 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním metyltionínium-chlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lumeblue a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lumeblue
3. Ako užívať Lumeblue
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lumeblue
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lumeblue a na čo sa používa

Lumeblue obsahuje metyltionínium-chlorid (tiež známy ako metylénová modrá). Tento liek je modré farbivo.

Používa sa u dospelých na dočasné zafarbenie hrubého čreva pred kolonoskopiou, pri ktorej sa ohybný nástroj zavádza do konečníka s cieľom zobrazíť vnútro čreva. Farbenie umožňuje lekárovi jasnejšie vidieť výstelku hrubého čreva a zlepšuje detekciu abnormalít.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lumeblue

Neužívajte Lumeblue

- ak ste alergický na **metyltionínium-chlorid**, **arašidy** alebo **sóju** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak vám povedali, že máte nedostatok **glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD)**;
- ak ste **tehotná**, myslíte si, že **môžete byť tehotná** alebo **dojčíte**, keďže váš lekár môže rozhodnúť, že nemusíte pred zákrokom tento liek užiť.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak užívate určité antidepresíva alebo lieky na psychiatrické ochorenia, ako napr.:
 - selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) ako napr. fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín, citalopram, escitalopram a zimeldín;
 - bupropion, venlafaxín, mirtazapín, klomipramín, buspiron;
 - lieky klasifikované ako inhibitory monoaminoxidázy (často používané na liečbu depresie).

Podávanie metyltionínium-chloridu v injekcii (do žily) u pacientov užívajúcich tieto lieky viedlo niekedy k život ohrozujúcej komplikácii nazývanej serotonínový syndróm. Nie je známe, či sa serotonínový syndróm môže rozvinúť po podaní metyltionínium-chloridu v tablete. Váš

lekár rozhodne, ako postupovať, ak užívate antidepresívum alebo iný liek na psychiatrické ochorenia.

Deti a dospelí

Lumeblue sa nemá podávať deťom a dospelým mladším ako 18 rokov, keďže nie je známe, či je liek bezpečný a účinný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a liek Lumeblue

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Súbežné užívanie iných liekov a lieku Lumeblue môže ovplyvniť ich funkciu alebo spracovanie a odstránenie z tela.

Okrem antidepresív a iných liekov na psychiatrické ochorenia uvedených v časti „Upozornenia a opatrenia“ je potrebné vopred informovať svojho lekára, než užíjete tento liek, ak tiež užívate, alebo ste v poslednom čase dostali:

- lieky na liečbu nepravidelného srdcového rytmu ako napr. amiodaron, digoxín a chinidín,
- warfarín na zabránenie vzniku krvných zrazenín,
- lieky na liečbu rakoviny ako napr. alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib a topotekan,
- lieky na zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu ako napr. cyklosporín, sirolimus a takrolimus,
- lieky na liečbu HIV infekcie ako napr. ritonavir a saquinavir,
- lieky na liečbu migrény ako napr. dihydroergotamín, ergotamín,
- lieky používané na liečbu úzkosti alebo nespavosti ako napr. diazepam,
- sedatívne lieky ako napr. midazolam a propofol,
- antihistaminiká na liečbu alergií ako napr. difenhydramín alebo prometazín,
- probenecid na liečbu dny,
- fenytoín na liečbu epilepsie,
- pimozid na liečbu psychózy alebo schizofrénie,
- lieky na liečbu silnej bolesti ako napr. alfentanil, fentanyl a petidín (tiež známy ako meperidín),
- cimetidín na liečbu žalúdočných vredov a pálenie záhy,
- metformín na liečbu diabetu typu 2,
- acyklovir na liečbu infekcií vírusom herpes simplex (napr. opar, genitálne bradavice) a infekcií vírusom varicella-zoster (napr. ovčie kiahne, pásový opar).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, neužívajte Lumeblue, keďže nie je známe, či môže ublížiť vášmu nenarodenému dieťaťu.

Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár môže rozhodnúť, že nemusíte tento liek užiť, ak potrebujete kolonoskopiu v čase, keď dojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by Lumeblue ovplyvnil vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Ak sa však u vás objavia akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré by mohli narušiť vašu schopnosť bezpečne viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje ako napr. migréna, závraty alebo poruchy videnia, nesmiete viesť vozidlo ani obsluhovať stroje, kým vám nebude lepšie.

Lumeblue obsahuje sójový lecitín.

Ak ste alergický na arašidy alebo sóju, neužívajte tento liek.

3. Ako užívať Lumeblue

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tieto lieky sa dodávajú vo forme tabliet. Tablety je nutné prehltnúť celé, pretože majú špeciálny obal, ktorý zabezpečuje ich priechod žalúdkom a rozloženie až v čreve, kde sa uvoľní metyltiónínium-chlorid, ktorý zafarbí hrubé črevo namodro. Nesmiete ich drviť ani žuť.

Dostanete balenie obsahujúce 8 tabliet (celkom 200 mg metyltiónínium-chloridu). Tablety je nutné užiť v priebehu 2 hodín v noci pred kolonoskopiou. Váš lekár vám vysvetlí, ako tablety užiť. Bežne sa užívajú spolu s prípravkom na vyprázdnenie čreva.

Tablety užívajte podľa pokynov svojho lekára.

Typické pokyny sú:

1. Po vypítí minimálne 1 litra prípravku na vyprázdnenie čreva (alebo vody) užite prvú dávku 3 tabliet.
2. Počkajte 1 hodinu, potom užite druhú dávku 3 tabliet.
3. Počkajte ďalšiu hodinu, potom užite poslednú dávku 2 tabliet.

Ak užijete viac lieku Lumeblue, ako máte

Balenie obsahuje jednu celú dávku lieku Lumeblue. Z tohto dôvodu nemôžete užiť viac lieku Lumeblue, ako máte. Ak však užijete viac tabliet, ako ste mali, môžu sa objaviť niektoré vedľajšie účinky uvedené v časti 4. Ak si myslíte, že ste užili viac tohto lieku, ako máte, čo najskôr informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak sa u vás objavia akékoľvek z nasledujúcich príznakov, okamžite informujte svojho lekára:

- nevoľnosť, vracanie alebo bolesti brucha,
- nezvyčajne vysoký srdcový tep alebo bolesti na hrudníku,
- tlak na hrudníku alebo problémy s dýchaním (napr. dýchavičnosť),
- zmätenosť, závrat alebo bolesti hlavy,
- potenie, tras, pocit slabosti, bledšia koža ako zvyčajne alebo zmena farby kože na modrú,
- zvýšenie hladiny methemoglobínu (nezvyčajná forma hemoglobínu v krvi),
- vysoký krvný tlak.

Ak zabudnete užiť jednu alebo viac dávok lieku Lumeblue

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety. Užite ďalšie tablety podľa harmonogramu vyprázdnenia čreva určeného svojím lekárom. Môžete si pomôcť nastavením budíka, ktorý vám pripomenie, kedy liek užiť.

Ak prestanete užívať liek Lumeblue

Pri kolonoskopii informujte svojho lekára, že ste neužili všetky tablety.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú časté, ale informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak budete mať obavy z akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré sa u vás rozvinú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10)

- Zmena sfarbenia moču
- Zmena sfarbenia stolice
- Závraty
- Zmeny chuti
- Pocit mravčenia, šteklenie alebo pichanie
- Bolesť alebo nepohodlie v rukách alebo nohách
- Modré sfarbenie kože
- Potenie

Časté (môžu postihovať až 1 z 10)

- Nevoľnosť
- Vracanie
- Bolesť žalúdka alebo hrudníka
- Bolesť hlavy
- Úzkosť

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100)

- Príznaky podobné prechladnutiu, vrátane upchatého nosa či výtok z nosa
- Migréna
- Nízky krvný tlak
- Kašeľ
- Vracanie krvi
- Zmena sfarbenia kože pripomínajúca modriny
- Nočné potenie
- Svrbenie kože
- Vyrážka
- Metličkové žilky
- Bolesť chrbta alebo bokov
- Nezvyčajne veľké množstvo moču či bolesť alebo problémy pri močení
- Celková bolesť
- Zimnica
- Prejavy serotonínového syndrómu ako napr. svalové kŕče, neobratnosť, tras, zmätenosť či iné psychické zmeny
- Prejavy anafylaktickej reakcie, ako napr. svrbivá vyrážka, opuch hrdla alebo jazyka, dýchavičnosť.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lumeblue

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je balenie poškodené alebo že do neho niekto zasahoval.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Lumebblue obsahuje

Liečivo je metyltionínium-chlorid. Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 25 mg metyltionínium-chloridu.

- Ďalšie zložky sú:

- * Jadro tablety: kyselina stearová 50 (E570), sójový lecitín (E322) – pozri časť 2, „Lumebblue obsahuje sójový lecitín“, mikrokryštalická celulóza (E460), hypromelóza 2208 (E464), manitol (E421), mastenec (E553b) koloidný anhydrid oxidu kremičitého (E551), stearát horečnatý (E470b)
- * Povrchová vrstva: kopolymér kyseliny metakrylovej s metylmetakrylátom, mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), trietyl-citrát (E1505)

Ako Lumebblue vyzerá a obsah balenia

Lumebblue tablety s predĺženým uvoľňovaním sú belavé až svetlomodré, okrúhle, bikonvexné tablety s enterálnou povrchovou vrstvou. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa dodávajú v blisteroch obsahujúcich 8 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20045, Lainate
Milan,
Taliansko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>