

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lumeblue 25 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 25 mg metyylylitioniinikloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen depottabletti sisältää 3 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Luonnonvalkoisia tai vaaleansinisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia, enteropäällystettyjä tabletteja, joiden mitat ovat noin 9,5 mm x 5,3 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lumeblue on tarkoitettu diagnostiseen käyttöön tehostamaan aikuispotilaiden paksu- ja peräsuolen vaurioiden näkymistä seulonta- tai seurantakolonoskopiassa (katso kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset mukaan lukien iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Suosittelava kokonaisannos on 200 mg metyylylitioniinikloridia, mikä vastaa kahdeksaa 25 mg tablettia.

Lääkevalmisteen kokonaisannos on otettava suun kautta polyeteeniglykolia (PEG) sisältävän suolihuuhteluvalmisteen pienen (esim. 2 litraa) tai suuren (esim. 4 litraa) annoksen juomisen aikana tai jälkeen ja koko annos on otettava kolonoskopiaa edeltävänä iltana sen varmistamiseksi, että tabletit ehtivät päästä paksusuoleen ja vapauttaa paikallisesti metyylylitioniinikloridia ennen kolonoskopiaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse säätää iäkkäille potilaille (ikä ≥ 65 vuotta) (katso kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Lääkevalmistetta pitää käyttää varovasti potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tästä potilasryhmästä ei ole tietoja ja metyylylitioniinikloridi poistuu pääasiassa munuaisten kautta (katso ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole kokemusta (katso kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Peroraalinen.

Tabletit tulee niellä kokonaisina murskaamatta, rikkomatta tai pureskelematta niitä. Tabletit on päällystetty maharesistentillä kalvolla, joka helpottaa väriaineen viemistä paksusuoleen. Maharesistentin kalvon särkeminen tabletit murskaamalla tai pureskelemalla voi aiheuttaa väriaineen vapautumisen maha-suolikanavan alkuosaan, mikä voi heikentää hoidon tehoa.

Potilaan tulee ottaa lääkevalmiste terveyspalvelun tuottajan valitseman PEG-pohjaisen suolihuuhtelun pienen (esim. 2 litraa) tai suuren (esim. 4 litraa) annoksen yhteydessä seuraavan annostusaikataulun mukaisesti:

- Ensimmäinen 3 tabletin annos otetaan sen jälkeen, kun on juotu vähintään 1 litra suolenpuhdistusvalmistetta.
- Toinen 3 tabletin annos otetaan 1 tunti ensimmäisen annoksen jälkeen.
- Viimeinen 2 tabletin annos otetaan 1 tunti toisen annoksen jälkeen.

Tabletit otetaan suun kautta terveyspalvelun tuottajan valitseman suolihuuhteluvalmisteen tai vastaavan vesimäärän kanssa, ja ehdotettu annostusaikataulu sopii suolihuuhteluvalmisteen sekä täyteen että jaettuun annostukseen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla tiedetään olevan glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos.
- Raskaus ja imetys (katso kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymästä on ilmoitettu metyyylitioniinikloridin käytön yhteydessä, kun sitä on annettu laskimonsisäisesti serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa. Ei tiedetä, onko serotoniinioireyhtymän riskiä silloin, kun metyyylitioniinikloridia annetaan suun kautta kolonoskopiaan valmistauduttaessa. Metyyylitioniinikloridilla ja serotonergisillä lääkevalmisteilla hoidettavia potilaita tulee tarkkailla serotoniinioireyhtymän ilmaantumisen varalta. Jos serotoniinioireyhtymän oireita esiintyy, lääkevalmisteen käyttö täytyy lopettaa ja tukihoito aloittaa (katso kohta 4.5).

Valoherkkyys

Metyylitioniinikloridi voi aiheuttaa ihon valoherkkyysreaktion voimakkailla valonlähteille altistumisen yhteydessä. Näitä ovat muun muassa valohoito, leikkaussalien valaisimet tai paikalliset valaisevat laitteet, kuten pulssioksimetrit.

Potilaita tulee kehottaa suojautumaan valolta, koska valoherkkyyttä voi esiintyä metyyylitioniinikloridin antamisen jälkeen.

Yleinen värjäytyminen

Metyylitioniiniikloridi lisää virtsaan ja ulosteisiin sinivihreää väriä ja ihoon sinistä väriä, joka saattaa haitata syanoosin toteamista.

In vivo valvontalaitteiden häiriöt

Virheelliset pulssioksimetrin lukemat

Veressä oleva metyylylitioniiniikloridi voi aiheuttaa virheellisen pienen pulssioksimetrialla mitattavan happisaturaatiolukeman. Jos happisaturaatio tarvitsee mitata lääkevalmisteen antamisen jälkeen, happisaturaatio neuvotaan tarkistamaan CO-oksimetrialla, mikäli se on käytettävissä.

Bispektraali-indeksin seuranta

Metyylitioniiniikloridiluokan valmisteiden antamisen jälkeen on ilmoitettu bispektraali-indeksin (BIS) arvon pienenemisestä. Jos Lumebluea annetaan leikkauksen aikana, pitää käyttää vaihtoehtoisia anestesian syvyyden arviointimenetelmiä.

Apuainevaroitus

Tämä lääkevalmiste sisältää soijalesitiiniä. Jos potilas on allerginen maapähkinöille tai soijalle, tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää (katso kohta 4.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metyylitioniiniikloridia sisältävistä lääkevalmisteista on ilmoitettu seuraavat lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset.

Serotonergiset lääkevalmisteet

On todettu vakavia keskushermostoreaktioita annettaessa suonensisäisesti metyylylitioniiniikloridia tiettyjä psykiatrisia lääkevalmisteita käyttäville potilaille (katso kohta 4.4). Ilmoitetut tapaukset esiintyivät potilailla, jotka käyttivät tiettyjä serotonergisia psykiatrisia lääkevalmisteita, nimittäin selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjää (SNRI), monoamiinioksidaasin estäjiä tai klomipramiinia. Ei tiedetä, onko serotoniinioireyhtymän riskiä silloin, kun metyylylitioniiniikloridia annetaan suun kautta kolonoskopiaan valmistauduttaessa.

Kliinisissä tutkimuksissa elimistön suurin altistuminen metyylylitioniiniikloridille (enimmäispitoisuus plasmassa [C_{max}]) oli pienempi suun kautta annettulle metyylylitioniiniikloridille kuin suonensisäisesti annettulle metyylylitioniiniikloridille, mikä viittaa koko elimistöön kohdistuvien vaikutusten, kuten serotoniinioireyhtymän, riskin olevan pienempi annettaessa metyylylitioniiniikloridia suun kautta kuin annettaessa metyylylitioniiniikloridia suonensisäisesti.

Sytokromi P450 -entsyymien metaboloimat aineet

CYP-isoentsyymien metaboloimien lääkevalmisteiden ja metyylylitioniiniikloridin samanaikaisesta käytöstä on rajoitetusti kliinistä tietoa. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että metyylylitioniiniikloridi estää useita CYP-isoentsyymejä *in vitro*, muun muassa 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4/5. Nämä yhteisvaikutukset voivat olla kliinisesti merkittäviä lääkevalmisteille, joiden terapeuttinen leveys on kapea ja jotka metaboloivat jokin kyseisistä entsyymeistä (esim. varfariini, fenytoiini, alfentaniili, siklosporiini, dihydroergotamiini, pimotsidi, kinidiini, sirolimuusi ja takrolimuusi).

Tätä lääkevalmistetta voidaan antaa anesteettien, kipulääkkeiden ja/tai sedatiivien/anksiolyyttien kanssa, joita käytetään usein kolonoskopian yhteydessä ja jotka eliminoiduvat maksan CYP-

entsyymien metaboloimina, kuten: midatsolaami, propofoli, diatsepaami, difenhydramiini, prometatsiini, meperidiini ja fentanyl. Samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden, jotka ovat kyseisten metabolisten entsyymien ja kuljettajien substraatteja, plasmassa olevan pitoisuuden muutoksien kliinisiä seurauksia ei tunneta, eikä niitä voi sulkea pois.

Metyylitioniiniikloridi indusoi CYP-isotsyymejä 1A2 ja 2B6 ihmisen maksasoluviljelyssä, mutta se ei indusoi 3A4:ää enintään 40 µM:n nimellispitoisuuksina. Tällaisten yhteisvaikutusten ei kuitenkaan odoteta olevan kliinisesti merkittäviä valmisteiden yksittäisannosta käytettäessä.

Kuljetusproteiinien yhteisvaikutukset

Metyylitioniiniikloridin ja P-gp- ja OAT3-kuljetusproteiinien estäjinä toimivien lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä on rajoitetusti kliinistä tietoa. *In vitro* -tutkimusten perusteella on todettu, että metyylitioniiniikloridi on membraanikuljetusproteiinien P-gp, OCT2, MATE1 ja MATE2-K ja OAT3 mahdollinen substraatti, ja näitä kuljetusproteiineja estävät lääkevalmisteet voivat mahdollisesti vähentää metyylitioniiniikloridin eliminaatiota. Metyylitioniiniikloridin tiedetään olevan kuljetusproteiinien OCT2, MATE1 ja MATE2-K voimakas estäjä, minkä kliinisiä seurauksia ei tunneta. Metyylitioniiniikloridin antaminen voi tilapäisesti suurentaa altistusta ensisijaisesti munuaisten kautta OCT2/MATE-reittiä poistuville lääkevalmisteille, muun muassa simetidiinille, metformiinille ja asikloviirille. Tällaisten *in vitro* -yhteisvaikutusten kliinisen merkityksen odotetaan kuitenkin olevan vähäistä lääkevalmisteiden lyhyen antoajan takia (noin 3 tuntia).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa tai on vain vähän tietoa metyylitioniiniikloridin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kappale 5.3). Potentiaalisen lisääntymistoksisuuden, metyylitioniiniikloridin istukkaan siirtymismahdollisuuden ja sen vuoksi, että kolonoskopia voidaan suorittaa ilman tutkimusta tukevaa visualisointiainetta, Lumeblue on vasta-aiheista raskauden aikana (katso kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa metyylitioniiniikloridin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että metyylitioniiniikloridia/metaboliitteja voi erittyä imetyksen aikana (katso kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Lumeblue -hoitoa ennen ja sen jälkeen (katso kohta 4.3).

Ennen lääkevalmisteiden antamista imettävälle naiselle, pitää harkita, voitaisiinko tutkimusta kohtuudella lykätä, kunnes nainen on lopettanut imettämisen, tai onko metyylitioniiniikloridin antaminen hänen kolonoskopiansa visualisointiaineeksi välttämätöntä pitäen mielessä vaikuttavan aineen ja/tai metaboliittien teoreettisen erittymisen ihmisen maitoon. Jos valmisteiden antamista pidetään välttämättömänä, imetys pitää keskeyttää ja eritetty maito hävittää. Tavallisesti neuvotaan, että imetys voidaan taas aloittaa 8 vuorokautta metyylitioniiniikloridin antamisen jälkeen sen perusteella, että metyylitioniiniikloridin puoliintumisaika on 15 ± 5 tuntia.

Hedelmällisyys

Ei ole riittävästi tietoa metyylitioniiniikloridin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Metyylitioniiniikloridilla tehdyt eläin- ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta. Metyylitioniiniikloridin on osoitettu vähentävän ihmisen siittiöiden motiliteettia *in vitro* annoksesta riippuvalla tavalla. Sen on myös osoitettu estävän viljeltyjen kaksisoluisten hiirialkioiden kasvua (katso kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lumebluella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Metyylitioniiniikloridiluokan lääkevalmisteiden on todettu aiheuttavan muun muassa seuraavanlaisia oireita: migreeniä, huimausta, tasapainohäiriöitä, uneliaisuutta, sekavuutta ja näköhäiriöitä. Koneiden ajoon tai käyttöön mahdollisesti kohdistuvia haittavaikutuksia kokevien potilaiden tulee välttää kyseistä toimintaa niin kauan, kuin haittavaikutukset jatkuvat.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumeblue aiheuttaa yleisesti kromaturiaa (32,4%) ja ulosteiden värjäytymistä (13,4%), mikä vähenee asteittain seuraavien päivien aikana. Se on myös yhdistetty tilapäiseen pahoinvointiin ja oksenteluun.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luokitellaan seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Jäljempänä esitetyt tiedot perustuvat Lumebluella tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin. Kaikki haittavaikutukset, joiden yleisyys on suurempi kuin lumevalmisteella, on ilmoitettu. Lisäksi seuraavaan taulukkoon sisältyvät yleisyydeltään tunnetut haittavaikutukset, jotka on ilmoitettu laskimonsisäisesti annetulle metyyliitioniiniikloridille methemoglobinemian hoidossa.

Elinluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Nenänielutulehdus	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktinen reaktio ^a	Tuntematon
Hermosto	Huimaus ^b	Hyvin yleinen
	Dysgeusia ^b	Hyvin yleinen
	Parestesia ^b	Hyvin yleinen
	Ahdistus ^b	Yleinen
	Päänsärky ^b	Yleinen
	Migreeni	Melko harvinainen
	Serotoniinioreyhtymä (käytettäessä samanaikaisesti serotonergisia lääkevalmisteita, katso kohdat 4.4 ja 4.5)	Tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen
	Nenän tukkeutuminen	Melko harvinainen
	Nuha	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Värjäytyneet ulosteet	Hyvin yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Oksentelu ^c	Yleinen
	Pahoinvointi ^c	Yleinen
	Hematemeesi	Melko harvinainen
	Ripuli	Melko harvinainen
	Vatsavaivat	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihon värjäytyminen (siniseksi) ^{b,c}	Hyvin yleinen
	Hikoilu ^b	Hyvin yleinen
	Mustelma	Melko harvinainen

	Yöhikoilu	Melko harvinainen
	Kutitus	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen
	Teleangiiektasia	Melko harvinainen
	Valoherkkyys	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Raajan kipu ^b	Hyvin yleinen
	Kyljen kipu	Melko harvinainen
Munuais- ja virtsaushäiriöt	Kromaturia	Hyvin yleinen
	Polyuria	Melko harvinainen
	Dysuria	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Rintakipu ^b	Yleinen
	Kipu	Melko harvinainen
	Vilunväreet	Melko harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Pahoinvointi toimenpiteen yhteydessä	Melko harvinainen

^a Ilmoitettujen anafylaktisten reaktioiden taulukkoon lisääminen kuvastaa ilmoitusten hajanaisuutta ja spontaaniutta kirjallisuudessa. Lumebluen kliinisten tutkimusten aikana ei ole todettu yhtään anafylaktista reaktiota.

^b Nämä termit on sisällytetty, koska ne on ilmoitettu laskimonsisäisesti annetun metyylylitioniikloridin kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisiksi tai yleisiksi.

^c Katso jäljempänä olevaa kohtaa: Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yleiset haittavaikutukset

Kliinisestä ohjelmasta kootuissa turvallisuustiedoissa yleisimmät hoidosta johtuvat haittavaikutukset olivat kromaturia ja värjäytyneet ulosteet, kuten edellä on selostettu. Lisäksi suonensisäisesti annetulla metyylylitioniikloridilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu ihon värinmuutoksesta, mikä voi haitata *in vivo* -valvontalaitteita (katso kohta 4.4).

Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymästä on ilmoitettu metyylylitioniikloridin käytön yhteydessä, kun sitä on annettu suonensisäisesti serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa. Metyylylitioniikloridilla ja serotonergisillä lääkevalmisteilla hoidettavia potilaita tulee tarkkailla serotoniinioireyhtymän ilmaantumisen varalta. Jos serotoniinioireyhtymän oireita esiintyy, hoito täytyy lopettaa ja tukihoito aloittaa (katso kohta 4.5).

Pahoinvointi ja oksentelu

Pahoinvointi ja oksentelu ovat tunnettuja PEG-pohjaisten suolihuuhteluvalmisteiden käyttöön liittyviä haittareaktioita. Kliinisissä tutkimuksissa potilaat kokivat kuitenkin todennäköisemmin pahoinvointia ja oksentelua saadessaan Lumebluea suolihuuhteluvalmisteen kanssa kuin saadessaan pelkkää suolihuuhteluvalmistetta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Laskimonsisäisesti tai muuten kuin suun kautta muihin käyttöaiheisiin annettavista metyylylitioniikloridiluokan lääkevalmisteista saatavissa olevat tiedot osoittavat, että yliannostus voi aiheuttaa korostuneita haittavaikutuksia. Suurten suonensisäisten metyylylitioniikloridiannosten antaminen (kumulatiivinen annos $\geq 7\text{ mg/kg}$) aiheutti pahoinvointia, oksentelua, puristavaa tunnetta

rinnassa, rintakipua, dyspneaa, takypneaa, takykardiaa, ahdistusta, hikoilua, vapinaa, mydriaasia, virtsan sinivihreäksi värjäytymistä, ihon ja limakalvojen siniseksi värjäytymistä, vatsakipua, huimausta, parestesiaa, päänsärkyä, sekavuutta, hypertensiota, lievää methemoglobinemiaa (enintään 7%) ja EKG:n muutoksia (T-aallon tasaantumista tai kääntymistä). Nämä vaikutukset kestivät 2-12 tuntia valmisteen annon jälkeen.

Mikäli yliannostusta tapahtuu, potilaan tilaa on tarkkailtava mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, verenkuvaan ja hermostoon kohdistuvan toksisuuden seuranta, kunnes muutokset ja oireet ovat hävinneet. Tarvittaessa on aloitettava asianmukainen tukihoito.

Pediatriset potilaat

Hyperbilirubinemiaa on havaittu pikkulapsissa 20 mg/kg metyylylitioniikloridin antamisen jälkeen. 2 pikkulasta kuoli 20 mg/kg metyylylitioniikloridin antamisen jälkeen. Kummankin lapsen lääketieteellinen tilanne oli vaikea ja metyylylitioniikloridi oli vain osittain vastuussa.

Pediatriset potilaat on pidettävä tarkkailussa, heidän methemoglobiiniarvojaan pitää seurata ja tarvittaessa on aloitettava asianmukainen tukihoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiikka-aineet, muut diagnostikka-aineet, ATC-koodi: V04CX

Vaikutusmekanismi

Lumeblue koostuu tablettimuotoisesta monimatriisista depotvalmisteesta (MMX), ja kukin tabletti sisältää 25 mg metyylylitioniikloridia kuiva-aineena. Tableteissa on enteropäällyste, joka on vakaa happamassa pH:ssa (mahassa) mutta hajoaa pH-arvon ollessa vähintään 7, mikä normaalisti saavutetaan sykkösuolen loppuosassa. Kun päällystekalvo on liennut, MMX-depotkoostumus vapauttaa hitaasti metyylylitioniikloridiväriä, mistä seuraa sen homogeeninen ja pitkäaikainen jakautuminen paksusuolen limakalvon pinnalle.

Metyylitioniikloridi on ”elimistöväri”, mikä tarkoittaa sitä, että väriaine pystyy tunkeutumaan eläviin soluihin tai kudoksiin eikä aiheuta välittömästi ilmeisiä degeneratiivisia muutoksia.

Metyylitioniikloridi otetaan aktiivisesti absorboivien solujen sytoplasmaan solukalvon läpi, esim. ohut- ja paksusuolen soluihin, jolloin kyseisten elinten epiteeli värjäytyy. Imeytyvät elimistövärit, kuten metyylylitioniikloridi, tehostavat leesioden pintarakennetta sen mukaan, miten aktiivisesti limakalvo ottaa väriainetta, mikä korostaa kontrastia ja siten solutyypin eroja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lääkevalmisteesta on tehty yhteensä seitsemän kliinistä tutkimusta. Tämän lääkevalmisteen tehoa arvioitiin yhdellä vaiheen 3 avaintutkimuksella (CB-17-01/06).

Tutkimus CB-17-01/06 oli vaiheen 3 monikeskuksinen, monikansallinen, satunnaistettu, kaksoissokko, lumekontrolloitu rinnakkaisryhmätutkimus, jolla arvioitiin adenooman tai karsinooman toteamista potilaissa, joille tehtiin turvallisuus- tai seurantasyistä kolonoskopia erottelukykyisellä valkoisella valolla (HDWL) metyylylitioniikloriditableteilla tehdyn paksusuolen limakalvon värjäyksen ja kontrastin kohentamisen jälkeen (lumetabletteihin ja pelkkään parhaan tason HDWL-kolonoskopiaan verrattuna). Kaikki tutkittavat saivat 4 litraa PEG-pohjaista suolihuuhteluvalmistetta, joka aloitettiin myöhään iltapäivällä kolonoskopiaa edeltävänä päivänä. Tutkittaville määrättiin suolivalmisteen toisen litran jälkeen 3 x 25 mg tablettia, kolmannen litran jälkeen 3 x 25 mg tablettia ja neljännen litran jälkeen 2 x 25 mg tablettia. Tutkittavat joivat vähintään 250 ml valmistetta

15 minuutin välein, jotta tutkimuslääkevalmisteen ja suolihuuhteluvalmisteen ottaminen saatiin loppuun 4 tuntia suolihuuhteluvalmisteen aloittamisen jälkeen. Tutkimus käsitti sekä täyden annoksen (200 mg) että matalan annoksen (100 mg) ryhmän, joka otettiin mukaan täyden annoksen aktiiviryhmän sokkoutuksen avuksi.

Ensisijainen päätetapahtuma: adenooman havaitsemistiheys (ADR)

Tutkimuksen CB-17-01/06 ensisijainen päätetapahtuma oli ADR, joka määriteltiin niiden tutkittavien osuudeksi, joilla oli vähintään yksi histologisesti osoitettu adenooma tai karsinooma. Histologisesti osoitettu adenooma määriteltiin Wienin luokan 3–4,2:ksi tai tavalliseksi sahalaita-adenoomaksi tai sessiiliksi sahalaita-adenoomaksi Histologisesti osoitettu karsinooma määriteltiin Wienin luokan 4,3-5.b:ksi. Ensisijainen analyysiryhmä määriteltiin kaikiksi satunnaistetuiksi tutkittaviksi, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimushoitoa ja kävivät kolonoskopiassa riippumatta siitä, suorittivatko he tutkimuksen loppuun. Ensisijainen päätetapahtuma analysoitiin logistisella regressiolla, jossa hoito, tutkimuskeskus, ikä, sukupuoli, kolonoskopian syy ja eksisoiden lukumäärä sisältyivät kiinteinä vaikutuksina regressiomalliin.

Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset ovat alla taulukossa 1:

Taulukko 1: Tutkimuksen CB-17-01/06 tehokkuustulokset – ensisijainen päätetapahtuma: ADR

Adenooman havaitsemistiheys (ADR)	Metyylitioniiniikloriditabletit vs. lume		
Absoluuttinen arvo	56,29% vs. 47,81%		
Vaikutuksen suuruus	8,48%		
Säädetty kerroinsuhde (OR)	Piste-estimaatti	95% luottamusvälin rajat	p-arvo
OR ilman logistista regressiota	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR logistisen regression kanssa	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR logistisen regression kanssa, kun eksisioita ei lasketa regression kovariaateiksi	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Toissijainen päätetapahtuma: väärin positiivisten esiintyvyys (FPR)

FPR otettiin käyttöön mahdollisten väärin positiivisten tutkimustuloksen kontrolloimiseksi, koska korkea FPR osoittaisi runsaampaa näytteenottoa metyylylitioniiniikloriditabletti-ryhmässä, mutta potilaiden, joilla on positiivinen kasvain (adenooma tai karsinooma), havaitsemisaste ei vastaavasti suurenisi. Tässä tapauksessa laadittiin hypoteesi metyylylitioniiniikloriditablettien ja lumeen positiivisesta erosta (eli suuremmasta FPR:stä) ja enimmäiskynnysarvoksi (vähintään samanveroisuuden marginaaliksi) asetettiin 15%.

Alla taulukossa 2 ja taulukossa 3 esitetään FPR sekä tutkittavien että poistoleikkausten tasolla. Metyylitioniiniikloriditablettien FPR ei ollut tilastollisesti lumetta huonompi sekä tutkittavien että poistoleikkausten tasolla. Tutkittavien tasolla FPR oli numeerisesti pienempi (-6,44 %) hoitoryhmässä kuin lumeryhmässä. Poistoleikkausten tasolla metyylylitioniiniikloriditablettien FPR oli numeerisesti hieman suurempi (+2,63%) kuin lume, mutta tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Nämä tiedot osoittavat metyylylitioniiniikloriditablettien tehokkuuden myöhemmin adenoomaksi ja karsinoomaksi todettujen kasvainten visualisoinnissa.

Taulukko 2: Tutkimuksen CB-17-01/06 tehokkuustulokset – toissijainen päätetapahtuma: FPR (tutkittavien taso)

Väärin positiivisten esiintyvyys (FPR) (tutkittavien taso)	Metyylitioniiniikloriditabletit / lume
Absoluuttinen arvo	23,31% vs. 29,75%

Säädetty kerroinsuhde (OR)	Piste-estimaatti	95% luottamusvälin rajat	p-arvo
Vaikutuksen suuruus = FPR:n ero (nollahypoteesin hylkäämiskynnys $\geq 15\%$)	-6,44	[-13,07, 0,19]	< 0,0001

Taulukko 3: Tutkimuksen CB-17-01/06 tehokkuustulokset – toissijainen päätetapahtuma: FPR (poistoleikkausten taso)

Väriin positiivisten esiintyvyys (FPR) (poistoleikkausten taso)	Metyylitioniini-kloriditabletit / lume		
Absoluuttinen arvo	49,79% vs. 47,16%		
Säädetty todennäköisyssuhde (OR)	Piste-estimaatti	95% luottamusvälin rajat	p-arvo
Vaikutuksen suuruus = FPR:n ero (nollahypoteesin hylkäämiskynnys $\geq 15\%$)	2,63	[-1,55, 6,81]	< 0,0001

Alla olevat taulukot esittävät muita ennalta määritettyjä ja kliinisesti mielekkäitä post-hoc päätetapahtumia vaiheen 3 avaintutkimuksesta (CB17-01/06):

Taulukko 4: Tutkimuksen CB-17-01/06 tehokkuustulokset – toissijainen päätetapahtuma: niiden tutkittavien osuus, joilla on vähintään yksi adenooma

Niiden tutkittavien osuus, joilla on vähintään yksi adenooma	Metyylitioniini-kloriditabletit / lume		
Absoluuttinen arvo	55,88% vs. 47,18%		
Säädetty kerroinsuhde (OR)	Piste-estimaatti	95% luottamusvälin rajat	p-arvo
Vaikutuksen suuruus = suhteellisen osuuden ero	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR ilman logistista regressiota	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Taulukko 5: Tutkimuksen CB-17-01/06 tehokkuustulokset – eksploraatiivinen päätetapahtuma: niiden tutkittavien osuus, joilla on vähintään yksi ei-polypoitainen leesio

Niiden tutkittavien osuus, joilla on vähintään yksi muu kuin polypoitainen kasvain	Metyylitioniini-kloriditabletit / lume		
Absoluuttinen arvo	43,92% vs. 35,07%		
Säädetty kerroinsuhde (OR)	Piste-estimaatti	95% luottamusvälin rajat	p-arvo
Vaikutuksen suuruus = suhteellisen osuuden ero	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR ilman logistista regressiota	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR logistisen regression kanssa	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Taulukko 6: Post hoc -analyysi: niiden tutkittavien osuus, joilla on vähintään yksi ei-polypoitainen adenooma tai karsinoma

Niiden tutkittavien osuus, joilla on vähintään yksi muu kuin polypoitainen adenooma tai karsinoma	Metyylitioniini-kloriditabletit / lume		
---	--	--	--

Absoluuttinen arvo	25,77% vs. 19,21%		
Säädetty kerroinsuhde (OR)	Piste-estimaatti	95% luottamusvälin rajat	p-arvo
Vaikutuksen suuruus = suhteellisen osuuden ero	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR ilman logistista regressiota	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokinetiikka

Kliiniset tutkimukset osoittavat, että suun kautta otettu metyylylitioniikloridi imeytyy hyvin ja se otetaan nopeasti kudoksiin. Suurin osa annoksesta poistuu virtsan mukana, yleensä leukometyyliationiikloridina.

Imeytyminen

Metyyliationiikloriditablettien terveille tutkittaville annettavan 200 mg:n (8 depottablettia à 25 mg) kokonaisannoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli $1,15 \pm 0,26$ mcg/ml huippupitoisuuden saavuttamisajan (T_{max}) mediaanin ollessa 16 tuntia (10–24 tuntia). Absoluuttisen hyötyosuuden arvoksi laskettiin noin 100%.

Biotransformaatio

Metyyliationiikloridi estää *in vitro* useita CYP-isoentsyymejä, muun muassa 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4/5, ja indusoi ihmisen maksasoluviljelyssä CYP-isoentsyymejä 1A2 ja 2B6 muttei 3A4. *In vitro* metyylylitioniikloridi on P-gp:n substraatti ja heikko estäjä, sekä OAT-3:n, OCT2:n, MATE1:n ja MATE2-K:n substraatti (katso kohdat 4.4 ja 4.5).

Eliminaatio

Muuttumattoman metyylylitioniikloridin kumulatiivinen erityys 60 tunnin aikana annoksen jälkeen oli noin $39 \pm 16\%$ annetusta määrästä vaiheen 1 kliinisessä tutkimuksessa, jossa annos oli 200 mg Lumebluea. Terminaalisen puoliintumisajan ($T_{1/2}$) keskiarvo oli noin 15 tuntia.

Erityisryhmät

Kliinisissä tutkimuksissa ei ikään tai sukupuoleen perustuvien alaryhmien analyysi osoittanut turvallisuus- tai tehoeroja. Iältään ≥ 75 -vuotiaista potilaista on rajoitetusti tietoja.

Iäkkäät

Metyyliationiikloriditabletteja tutkittiin seulonta- tai seurantakolonoskopian läpikäyvillä tutkittavilla, joiden keski-ikä oli 58,4 vuotta (vaihtelualue 21–80 vuotta), ja 250 tutkittavalla, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita, joten tutkittavat edustivat kliinistä kohderyhmää, vaikka ≥ 75 -vuotiaista potilaista onkin vain rajoitetusti tietoja. Yleisesti tämän lääkevalmisteen turvallisuusprofiili oli varsin samankaltainen iästä riippumatta. Siksi iästä johtuvia varoituksia tai annossäätöjä ei esitetä.

Munuaisten vajaatoiminta

Sellaisten tutkittavien, joilla on jonkinasteinen munuaisten vajaatoiminta, turvallisuustietojen retrospektiivisessä analyysissä pääteltiin, että hoidosta johtuvien haittatapahtumien esiintyvyys ja ilmenemistapa metyylylitioniikloriditabletteja saaneilla tutkittavilla vastasi turvallisuustietokannan havaintoja, minkä vuoksi lievän munuaisten vajaatoiminnan osalta ei tarvita varoituksia eikä annossäätöjä. Potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole tietoja, minkä vuoksi lääkevalmistetta pitää käyttää varovasti potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (katso kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Sellaisten tutkittavien, joilla on jonkinasteinen maksan vajaatoiminta, turvallisuustietojen retrospektiivisessä analyysissä pääteltiin, että hoidosta johtuvien haittatapahtumien esiintyvyys ja ilmenemistapa metyyylitioniiniikloriditabletteja saaneilla tutkittavilla vastasi turvallisuustietokannan havaintoja, minkä vuoksi lievän maksan vajaatoiminnan osalta ei tarvita varoituksia eikä annossäätöjä. Potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksisuus

Toistuvien annoksien toksisuustutkimuksissa katsottiin tasoksi, jolla ei havaita haittavaikutuksia (NOAEL), 600 mg/neljä vuorokautta. Näin ollen haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Genotoksisuus

Metyylitioniiniikloridi on osoitettu mutageeniseksi bakteerien ja hiiren imusolujen geenimutaatiokokeissa, muttei hiirien *in vivo* mikrotumakokeissa annoksella 62 mg/kg laskimonsisäisesti.

Karsinogeenisuus

Metyylitioniiniikloridin karsinogeenisesta vaikutuksesta uroshiiriin ja -rottiin on jonkin verran näyttöä, epäselvää näyttöä karsinogeenisesta vaikutuksesta naarashiiriin eikä lainkaan näyttöä karsinogeenisesta vaikutuksesta naarasrottiin.

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeissa metyyylitioniiniikloridi tuotti rottien ja kaniinien kehitykselle haitallisia tuloksia organogeneesin aikana suun kautta annettuna. Varotoimena on metyyylitioniiniikloridin käyttö raskauden aikana vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

Kirjallisuudessa ilmoitetut tutkimukset viittaavat siihen, että metyyylitioniiniikloridille altistuminen voi aiheuttaa siittiöiden motiliteetin vähentymistä *in vitro* ja rottien ja kaniinien alkion ja sikiön kehittymistä koskevia teratogeenisia vaikutuksia. Kolmen kuukauden suun kautta annetun metyyylitioniiniikloridihoidon jälkeen ei kuitenkaan havaittu johdonmukaisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiselimistön mitta-arvoihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Steariinihappo 50 (E570)
Soijalesitiini (E322)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi 2208 (E464)
Mannitoli (E421)
Talkki (E553b)
Vedetön kolloidinen piioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste

Metakryylihapo – metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:1)

Metakryylihapo – metyylimetakrylaattikopolymeeri (1:2)

Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)

Trietyylisitraatti (E1505)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Polyamidi/alumiini/PVC-läpipainopakkaus, jossa on alumiininen läpipainofolio.

Pakkaukset sisältävät 8 depottablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1470/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. elokuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Rasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lumeblue 25 mg depottabletit
metyylitioniinikloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 25 mg metyylitioniinikloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depottabletit
8 depottablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Nieltävä kokonaisena. Tabletteja ei saa murskata tai pureskella.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1470/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lumeblue

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lumeblue 25 mg depottabletit
metyylitioniinikloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Cosmo Technologies Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lumeblue 25 mg depottabletti metyylitioniiniikloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla. Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lumeblue on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lumeblue -valmistetta
3. Miten Lumeblue -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lumeblue -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lumeblue on ja mihin sitä käytetään

Lumeblue sisältää metyylylitioniiniikloridia (eli metyleenisineä). Tämä lääke on sinistä väriainetta.

Tätä lääkettä käytetään aikuisten paksusuolen väliaikaiseen värjäämiseen ennen paksusuolen tähtystystä. Tähtystyksessä peräsuoleen työnnetään joustava väline suolen sisäpinnan näkemiseksi. Värjäys auttaa lääkärinä näkemään paksusuolen sisäpinnan selvemmin ja parantaa poikkeavuuksien havaitsemista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lumeblue -valmistetta

Älä ota Lumeblue -valmistetta,

- jos olet allerginen metyylylitioniiniikloridille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on **glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos**
- jos olet **raskaana** tai luulet, että **voit olla raskaana** tai **imetät**, sillä lääkäri voi päättää, ettei sinun tarvitse ottaa tätä lääkettä ennen toimenpidettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä valmistetta,

- jos otat tiettyä masennuslääkettä tai psykiatriseen sairauteen määrättyä lääkettä. Esimerkiksi:
 - selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (SSRI), masennuslääkkeitä, kuten fluoksetiinia, fluvoksamiinia, paroksetiinia, sertraliinia, sitalopraamia, essitalopraamia;
 - bupropionia, venlafaksiinia, mirtatsapiinia, klomipramiinia, buspironia;
 - monoamiinioksidaasiestäjiksi luokiteltuja lääkkeitä (joilla hoidetaan usein masennusta).
- Potilaalle, joka ottaa myös näitä lääkkeitä, (suoneen) annettava metyylylitioniiniikloridi-injektio on joskus johtanut hengenvaaralliseen, serotoniiniioireyhtymäksi kutsuttuun komplikaatioon. Ei tiedetä, voiko serotoniiniioireyhtymää esiintyä, kun metyylylitioniiniikloridia annetaan tablettina. Lääkärisi päättää, mitä pitää tehdä, jos otat masennuslääkettä tai muuta lääkettä psykiatriaseen sairauteen.

Tämä lääke voi aiheuttaa ihon valoherkkyysreaktion (muistuttaa auringonpolttaa), jos altistut voimakkailla valonlähteillä, kuten valohoidolle, leikkaussalivaloille ja pulssioksimetreille. Noudata varotoimia ja suojaa itsesi valolta.

Virtsasi tai ulosteesi saattaa muuttua väriltään sinertävän vihreäksi ja iho saattaa muuttua siniseksi, kun saat tätä lääkettä nautittaessa. Tämä värjäytyminen on odotettua ja häviää hoidon päätyttyä.

Tämä lääke saattaa vaikuttaa veren happisaturaatiota tai anestesian syvyyttä mittaavien laitteiden antamiin tuloksiin.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä ei tiedetä, onko lääke turvallinen ja tehokas tälle ikäryhmälle.

Muut lääkevalmisteet ja Lumeblue

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Muut lääkevalmisteet ja Lumeblue voivat yhdessä otettuina vaikuttaa toistensa toimintaan sekä niiden käsittelyyn ja poistumiseen kehosta.

Kohdassa Varoitukset ja varotoimet mainittujen masennuslääkkeiden ja muiden psykiatristen lääkkeiden lisäksi kerro lääkärille ennen kuin otat tätä lääkettä, jos otat tai sinulle on äskettäin annettu:

- epäsäännöllistä sydämensykeä hoitavia lääkkeitä, kuten amiodaronia, digoksiinia ja kinidiiniä
- varfariinia, joka estää verihyytymiä
- syöpälääkkeitä, kuten alektinibia, everolimuusia, lapatinibia, nilotinibia ja topotekaania,
- siirretyn elimen hylkimistä estäviä lääkkeitä, kuten siklosporiinia, sirolimuusia ja takrolimuusia
- HIV-infektiota hoitavia lääkkeitä, kuten ritonaviiria ja sakinaviiria
- migreeniä hoitavia lääkkeitä, kuten dihydroergotamiinia, ergotamiinia
- ahdistuksen tai unettomuuden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten diatsepaamia
- rauhoittavia lääkkeitä, kuten midatsolaamia ja propofolia
- allergioita hoitavia antihistamiinilääkkeitä, kuten difenhydramiinia tai prometatsiinia
- probenesidia kihdin hoitoon
- fenytoiinia epilepsian hoitoon
- pimotsidia psykoosin tai skitsofrenian hoitoon
- vaikeaa kipua hoitavia lääkkeitä, kuten alfentaniilia, fentanylia ja petidiiniä (eli meperidiiniä)
- simetidiiniä mahahaavojen ja refluksitaudin hoitoon
- metformiinia tyypin 2 diabeteksen hoitoon
- asikloviiria herpes simplex -virusinfektioiden (esim. huuliherpeksen, sukupuolielinten syylien) ja varicella-zoster-virusinfektioiden (esim. vesirokon, vyöruusun) hoitoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, älä käytä tätä lääkettä, koska ei tiedetä, voiko tämä lääke vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Jos imetät, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Lääkäri voi päättää, ettei sinun tarvitse ottaa tätä lääkettä, jos sinulle pitää tehdä paksusuolen tähytys imetysaikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että Lumeblue -valmisteen ottaminen vaikuttaa kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Jos kuitenkin koet haittavaikutuksia, jotka voisivat haitata koneiden ajo- tai käyttökykyäsi, kuten migreeniä, huimausta tai näköhäiriöitä, niin aja tai käytä koneita vasta kun voit paremmin.

Lumeblue sisältää soijalesitiiniä

Jos olet allerginen **maapähkinälle** tai **soijalle**, älä ota tätä lääkettä.

3. Miten Lumeblue -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten, kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääke toimitetaan tabletteina. Nämä on nieltävä kokonaisina, koska niissä on erikoispäällyste, jolla varmistetaan niiden kulku mahan läpi ja hajoaminen vasta suolistossa, jolloin vapautuva metyylylitioniikloridi värjää paksusuolen siniseksi. Niitä ei saa murskata eikä pureskella.

Sinulle annetaan 8 tablettia sisältävä pakkaus (yhteensä 200 mg metyylylitioniikloridia). Nämä pitää ottaa 2 tunnin aikana koolonintähystystä edeltävänä iltana. Lääkäri selittää, miten tabletit otetaan. Yleensä ne otetaan suolihuuhteluvalmisteen (paksusuolen tyhjentävän lääkkeen) kanssa.

Ota tabletit lääkärin neuvomalla tavalla.

Tyypillisiä ohjeita ovat:

1. Juotuasi vähintään 1 litran suolihuuhteluvalmistetta (tai vettä) ota ensimmäinen 3 tabletin annos.
2. Odota 1 tunti ja ota sitten toinen 3 tabletin annos.
3. Odota taas tunti ja ota sitten viimeinen 2 tabletin annos.

Jos otat enemmän Lumeblue -valmistetta kuin sinun pitäisi

Rasia sisältää yhden kokonaisen Lumeblue -valmisteen annoksen. Siksi et voi ottaa enemmän Lumeblue -valmistetta kuin sinun pitäisi. Jos kuitenkin otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, voit kokea kohdassa 4 lueteltuja haittavaikutuksia. Jos arvelet ottaneesi tätä lääkettä enemmän kuin olisi pitänyt, kerro mahdollisimman pian lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Jos huomaat jotain seuraavista oireista, sinun pitää kertoa heti lääkärille:

- pahoinvointi tai oksentelu tai mahakipu
- epätavallisen nopeasti lyövä sydän tai rintakipu
- rinnanahdistus tai hengitysvaikeus (esim. hengästymnen)
- sekavuus, huimaus tai päänsärky
- hikoilu, vapina, heikotus, ihon kalpeneminen tai sinertyminen
- methemoglobiinin lisääntyminen (veren hemoglobiinin poikkeava muoto)
- korkea verenpaine.

Jos unohdat ottaa yhden tai useamman Lumeblue -valmisteen annoksen

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletit vaan ota seuraava tablettiannos lääkärin sinulle antaman suolenpuhdistusaikataulun mukaan. Kannattaa ehkä asettaa hälytys muistuttamaan, että lääkettä pitää ottaa.

Jos lopetat Lumeblue -valmisteen oton

Kerro paksusuolen tähytyksessä lääkärille, ettet ottanut kaikkia tabletteja.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavat haittavaikutukset ovat yleisiä, mutta kerro lääkärille tai sairaanhoitajille, jos kokemasi haittavaikutukset huolestuttavat sinua.

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- Värjäytynyt virtsa
- Värjäytyneet ulosteet
- Huimaus
- Makuaistin muutokset
- Pistely tai kihelmöinti
- Käsien tai jalkojen kipu tai epämukavuus
- Ihon sinertyminen
- Hikoilu

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Maha- tai rintakipu
- Päänsärky
- Ahdistus

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Flunssan tapaiset oireet, kuten tukkoinen nenä tai nuha
- Migreeni
- Matala verenpaine
- Yskä
- Verenoksennus
- Mustelman kaltaiset ihon värimuutokset
- Yöhikoilu
- Ihon kutina
- Ihottuma
- Pienten ihoverisuonten laajenemat
- Selkä- tai kylkikipu
- Epänormaalin suuri virtsamäärä tai kipu tai vaikeus virtsatessa
- Yleinen kipu
- Vilunväreet

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Serotoniiniöireyhtymän merkit, kuten lihaskouristukset, kömpelyys, vapina, sekavuus tai muut mielentilan muutokset
- Anafylaktisen reaktion merkit, kuten kutiava ihottuma, kurkun tai kielen turvotus, hengenahdistus.
- Valoherkkyys

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lumeblue -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä rasiassa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vaurioitunut tai siinä näkyy kajoamisen merkkejä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lumeblue sisältää

- Vaikuttava aine on metyyllitioniinikloridi. Yksi depottabletti sisältää 25 mg metyyllitioniinikloridia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: steariinihappo 50 (E570), soijalesitiini (E322) – katso kohta 2 ”Lumeblue sisältää soijalesitiiniä”, mikrokiteinen selluloosa (E460), hypromelloosi 2208 (E464), mannitoli (E421), talkki (E553b), vedetön kolloidinen piioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b)
Kalvopäällyste: metakryylihappo - metyylimetakrylaattikopolymeeri, talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), trietyylisitraatti (E1505)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Lumeblue -depottabletit ovat luonnonvalkoisia tai vaaleansinisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia, enteropäällystettyjä tabletteja. Depottabletit toimitetaan 8 tablettia sisältävässä läpipainopakkauksessa.

MYYNTELUVAN HALTIJA

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>