

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lumeblue 25 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 25 mg metyltioninklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Lumeblue innehåller 3 mg sojalecitin per depottablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Gulvita till ljusblå, runda, bikonvexa enterotabletter med ungefärlig storlek 9,5 mm × 5,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lumeblue är avsett som ett diagnostiskt medel för förbättrad visualisering av kolorektala slemhinneförändringar hos vuxna patienter som genomgår koloskopi för screening eller uppföljning (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna, inklusive äldre (≥ 65 år)

Rekommenderad total dos är 200 mg metyltioninklorid, vilket motsvarar åtta tabletter på 25 mg.

Den totala läkemedelsdosen måste intas oralt under eller efter intag av polyetylenglykol (PEG)-baserat tarmrengöringspreparat i låg volym (t.ex. 2 liter) eller hög volym (t.ex. 4 liter) och sista dosen bör tas på kvällen dagen innan koloskopin för att säkerställa att tableterna hinner nå tjocktarmen och frisätta metyltioninkloriden lokalt före koloskopin.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (ålder ≥ 65 år) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Läkemedlet ska ges med försiktighet till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion, eftersom det inte finns några data för denna patientgrupp och metyltioninklorid främst elimineras via njurarna (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns ingen erfarenhet från patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för läkemedlet för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Lumeblue är avsett för oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela utan att krossas, delas eller tuggas. Tabletterna är dragerade med en gastroresistent film som underlättar frisläppningen av färgen i tjocktarmen. Om den gastroresistenta filmen skadas genom att tabletten krossas eller tuggas kan färgen frisläppas i förtid i den övre delen av magtarmkanalen, vilket kan försämra behandlingens effektivitet.

Patienten ska inta läkemedlet tillsammans med PEG-baserad tarmrengöringsregim i låg volym (t.ex. 2 liter) eller hög volym (t.ex. 4 liter) som bestämts av vårdgivaren enligt doseringsschemat nedan:

- Den första dosen på 3 tabletter ska intas efter att patienten har druckit minst 1 liter av tarmrengöringspreparatet.
- Den andra dosen på 3 tabletter ska intas 1 timme efter den första dosen.
- Den sista dosen på 2 tabletter ska intas 1 timme efter den andra dosen.

Tabletterna ska intas oralt tillsammans med det tarmrengöringspreparat som vårdgivaren bestämt, eller tillsammans med likvärdiga volymer vatten. Det föreslagna doseringsschemat är kompatibelt med antingen full dos avtarmrengöringspreparatet vid ett tillfälle, eller att dosen delas upp på flera tillfällen inom den angivna tiden.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna), jordnötter eller soja, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med känd glukos-6-fosfatdehydrogenatbrist (G6PD).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom har rapporterats när intravenöst administrerat metyltioninklorid använts i kombination med serotonerga läkemedel. Det är inte känt om det finns en risk för serotonergt syndrom när metyltioninklorid administreras oralt under förberedelser för koloskopi. Patienter som behandlas med metyltioninklorid i kombination med serotonerga läkemedel ska övervakas för tecken på serotonergt syndrom. Om symtom på serotonergt syndrom uppstår ska användningen av Lumeblue avbrytas och stödbehandling ska inledas (se avsnitt 4.5).

Ljusöverkänslighet

Metyltioninklorid kan orsaka en ljuskänslighetsreaktion i huden vid exponering för starka ljuskällor, till exempel i samband med ljusterapi, lampor i operationssalar eller lokalt från upplysta enheter som pulsoximetrar.

Informera patienten att de behöver vidta skyddsåtgärder mot ljusexponering eftersom ljusöverkänslighet kan uppstå efter administrering av metyltioninklorid.

Allmän missfärgning

Metyltioninklorid avger en blågrön färgton till urin och avföring och blå färg till huden, vilket kan försvåra diagnostisering av cyanos.

Interferens med övervakningsenheter för bruk *in vivo*

Felaktiga pulsoximetervärden

Närvaron av metytlioninklorid i blodet kan resultera i underskattning av syremättningen vid avläsning med pulsoximeter. Om syremättningen behöver kontrolleras efter administrering av Lumeblue bör syremättningen mätas med CO-oximetri när sådan finns att tillgå.

Övervakning av bispektralindex

Sänkning av bispektralindex (BIS) har rapporterats efter administrering av produkter i samma läkemedelsklass som metytlioninklorid. Om Lumeblue administreras under ett kirurgiskt ingrepp bör alternativa metoder användas för bedömning av anestesi djup.

Hjälpämnesvarning

Lumeblue innehåller sojalecitin. Om en patient är allergisk mot jordnötter eller soja får detta läkemedel inte användas (se avsnitt 4.3).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nedanstående läkemedelsinteraktioner har rapporterats för läkemedel som innehåller metytlioninklorid.

Serotonerga läkemedel

Allvarliga reaktioner i centrala nervsystemet (CNS) har registrerats när metytlioninklorid administrerades intravenöst till patienter som tagit vissa typer av psykofarmaka (se avsnitt 4.4). Fall har rapporterats med patienter som tagit specifika serotonerga psykofarmaka, närmare bestämt en selektiv serotoninåterupptagshämmare (SSRI), en serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), monoaminoxidashämmare eller klomipramin. Det är inte känt om det finns en risk för serotonergt syndrom när metytlioninklorid administreras oralt under förberedelser för koloskopi. I kliniska studier var maximal systemisk exponering för metytlioninklorid (maximal plasmakoncentration [C_{max}]) lägre för oralt administrerad metytlioninklorid jämfört med intravenöst administrerad metytlioninklorid. Detta tyder på att risken för systemiska effekter som serotonergt syndrom är lägre vid oralt intag av metytlioninklorid jämfört med intravenöst administrerat metytlioninklorid.

Aktiva ingredienser som metaboliseras av cytokrom P450-enzym

Den kliniska informationen om samtidig användning av metytlioninklorid och läkemedel som metaboliseras av CYP-enzym är begränsad. *In vitro*-studier indikerar att metytlioninklorid hämmar flera CYP-isoenzym *in vitro*, inklusive 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4/5. Dessa interaktioner kan ha klinisk relevans för läkemedel med smalt terapeutiskt index som metaboliseras av någon av dessa enzymer (t.ex. warfarin, fenytoin, alfentanil, cyklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, pimoizid, kinidin, sirolimus och takrolimus).

Lumeblue kan samadministreras med anestetika/analgetika och/eller sederande/anxiolytiska läkemedel som ofta används under koloskopi med clearance genom hepatiska CYP-reaktioner, t.ex. midazolam,

propofol, diazepam, difenhydramin, prometazin, petidin och fentanyl. Eventuella kliniska konsekvenser av förändringar i plasmakoncentrationen av samadministrerade läkemedel som är substrat för dessa metaboliska enzymer och transporterare är inte kända, men kan inte uteslutas.

Metyltioninklorid inducerar CYP-isoenzymerna 1A2 och 2B6 i human hepatocytodling, men det inducerar inte 3A4 vid nominella koncentrationer upp till 40 µmol. Dessa interaktioner förväntas dock inte ha någon klinisk relevans vid engångsdosering av Lumeblue.

Interaktioner med transporterare

Den kliniska informationen om samtidig användning av Lumeblue och läkemedel som hämmar P-gp och OAT3 är begränsad. Vid *in vitro*-studier befanns metytlioninklorid vara ett möjligt substrat för membrantransportproteiner P-gp, OCT2, MATE1, MATE2-K och OAT3. Läkemedel som är hämmare av dessa transportörer kan potentiellt hämma utsöndringseffektiviteten för metytlioninklorid. Metytlioninklorid är känt för att vara en potent hämmare av transportörerna OCT2, MATE1 och MATE2-K. Den kliniska konsekvensen av detta är inte känd. Administreringen av Lumeblue kan potentiellt orsaka en övergående, ökad exponering för läkemedel vars clearance primärt sker genom njurtransport via OCT2/MATE-signaleringsvägen, däribland cimetidin, metformin och aciklovir. De kliniska konsekvenserna av dessa *in vitro*-interaktioner anses sannolikt vara minimala på grund av den korta administreringstiden för Lumeblue (ungefär 3 timmar).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av metytlioninklorid i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). På grund av potentialen för reproduktionstoxicitet, bevis på att metytlioninklorid kan passera placentan och möjligheten att genomföra en koloskopi utan stöd av visualiseringsmedel, är Lumeblue kontraindicerat under graviditet (se 4.3). Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om metytlioninklorid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat potentiell utsöndring av metytlioninklorid/metaboliter under amning (se 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas inför och efter behandling med Lumeblue (se 4.3).

Före administrering av Lumeblue till en kvinna som ammar bör det övervägas om undersökningen kan senareläggas tills kvinnan har slutat amma eller om det är nödvändigt att administrera metytlioninklorid som visualiseringsmedel under koloskopin, med hänsyn till den teoretiska utsöndringen av aktiv substans och/eller metaboliter i bröstmjolk. Om administreringen anses nödvändig ska amningen avbrytas och utpumpad mjölk kasseras. Normalt anses amningen kunna återupptas 8 dagar efter administreringen av metytlioninklorid, baserat på halveringstiden för metytlioninklorid som är 15 ± 5 timmar.

Fertilitet

Det finns ingen information om metytlioninkloridens effekt på human fertilitet. Djurstudier och *in vitro*-studier med metytlioninklorid har visat på reproduktionstoxicitet. *In vitro* har metytlioninklorid visats minska motiliteten hos mänskliga spermier på ett dosberoende sätt. En tillväxthämmande effekt på odlade tvåcelliga musembryon har också påvisats (se 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metytlioninklorid har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Andra läkemedel i samma läkemedelsklass som metytlioninklorid har påvisats orsaka symtom som migrän,

ysel, balansrubbingar, onormalt stort sömnbehov, förvirring och synrubbingar. Patienter som upplever oönskade effekter som potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner på ett säkert sätt bör avstå från dessa aktiviteter så länge biverkningarna kvarstår.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vanliga biverkningar av Lumeblue är kromaturi (32,4 %) och missfärgad avföring (13,4 %) som avtar gradvis efter några dagar. Lumeblue associeras med övergående illamående och kräkningar.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar klassificeras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande ordning med avseende på allvarlighet.

Informationen som presenteras nedan baseras på kliniska studier utförda med Lumeblue. Alla biverkningar som registrerats med högre frekvens än placebo har rapporterats. Dessutom har biverkningar med känd frekvens, som rapporterats med metyltioninklorid som administrerats intravenöst vid behandling av methemoglobinemi, inkluderats i tabellen nedan.

Klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Mindre vanliga
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion ^a	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel ^b	Mycket vanliga
	Dysgeusi ^b	Mycket vanliga
	Parestesi ^b	Mycket vanliga
	Ängest ^b	Vanliga
	Huvudvärk ^b	Vanliga
	Migrän	Mindre vanliga
	Serotonergt syndrom (med samtidig användning av serotonerga preparat, se avsnitt 4.4 och 4.5)	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotoni	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Mindre vanliga
	Nästäppa	Mindre vanliga
	Rinnsnuva	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Missfärgad avföring	Mycket vanliga
	Buksmärtor	Vanliga
	Kräkningar ^c	Vanliga
	Illamående ^c	Vanliga
	Blodkräkningar	Mindre vanliga
	Diarré	Mindre vanliga
	Bukobehag	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Missfärgningar i huden (blå) ^{b,c}	Mycket vanliga
	Svettningar ^b	Mycket vanliga
	Ekkymos	Mindre vanliga
	Nattsvevtningar	Mindre vanliga
	Pruritus	Mindre vanliga
	Utslag	Mindre vanliga
	Telangiectasi	Mindre vanliga
	Ljusöverkänslighet	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Smärta i extremiteter ^b	Mycket vanliga
	Flanksmärta	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Kromaturi	Mycket vanliga
	Polyuri	Mindre vanliga
	Dysuri	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Bröstsmärtor ^b	Vanliga
	Smärta	Mindre vanliga
	Frossa	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Illamående under proceduren	Mindre vanliga

^a Inkluderingen av anafylaktisk reaktion i tabellen avspeglar sporadisk och spontan rapportering i litteraturen. Ingen händelse av anafylaktisk reaktion har identifierats under kliniska studier av Lumeblue.

^b Dessa termer inkluderades eftersom de rapporterades som vanliga eller mycket vanliga i kliniska studier av metyltioninklorid via intravenös administrering.

^c Se avsnittet nedan, "Beskrivning av specifika biverkningar", för mer information.

Beskrivning av specifika biverkningar

Vanligt förekommande biverkningar

I den samlade säkerhetsinformationen från det kliniska programmet var den vanligaste behandlingsrelaterade biverkningen (TEAE) kromaturi och missfärgad avföring, enligt beskrivningen ovan. Utöver detta har missfärgning av huden rapporterats i kliniska studier med intravenöst administrerad metyltioninklorid, och detta kan störa *in vivo*-övervakningsutrustning (se avsnitt 4.4).

Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom har rapporterats när intravenöst administrerat metyltioninklorid använts i kombination med serotonerga läkemedel. Patienter som behandlas med metyltioninklorid i kombination med serotonerga läkemedel ska övervakas för tecken på serotonergt syndrom. Om serotonergt syndrom uppstår ska behandlingen avbrytas och stödbehandling ska inledas (se avsnitt 4.5).

Illamående och kräkningar

Illamående och kräkningar är välkända biverkningar associerade med användning av PEG-baserade tarmrengöringspreparat. I kliniska studier upplevde dock fler patienter illamående och kräkningar när de fick Lumeblue i kombination med tarmförberedande medel än när de enbart fick tarmrengöringspreparatet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Tillgänglig information från andra läkemedel i samma läkemedelsklass som metyltioninklorid, som administreras intravenöst eller via andra icke-orala administreringsvägar för andra indikationer, visar att överdosering kan orsaka en exacerbation av biverkningar. Administrering av höga intravenösa doser (kumulativ dos ≥ 7 mg/kg) av metyltioninklorid orsakade illamående, kräkningar, tyngdkänsla över bröstet, bröstsmärtor, dyspné, takypné, takykardi, oro, svettningar, tremor, pupillutvidgning, blågrönfärgad urin, blå missfärgning av hud och slemhinnor, buksmärtor, yrsel, parestesi, huvudvärk, förvirring, hypertoni, mild methemoglobinemi (upp till 7 %) och EKG-förändringar (tillplattad eller inverterad T-våg). Dessa effekter varade i 2 till 12 timmar efter administreringen.

Vid överdos av Lumeblue ska patienten hållas under observation tills tecken och symtom har försvunnit, inklusive övervakning för kardiopulmonell, hematologisk och neurologisk toxicitet. Stödbehandling ska ges vid behov.

Pediatrisk population

Hyperbilirubinemi har observerats hos spädbarn efter administrering av 20 mg/kg metyltioninklorid. Två spädbarn har avlidit efter administrering av 20 mg/kg metyltioninklorid. Båda barnen hade komplexa medicinska omständigheter och metyltioninkloriden var endast delvis orsakande. Pediatriska patienter ska hållas under observation, methemoglobinnivån ska övervakas och lämpliga stödbehandlingar ska ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska medel, övriga diagnostiska medel, ATC-kod: V04CX

Verkningsmekanism

Lumeblue är en fördröjd multi-matris (MMX)-formulering med förlängd frisättning i form av tabletter, där varje tablett innehåller 25 mg metyltioninklorid som torr substans. Tabletterna är dragerade med en enterobeläggning som är stabil vid surt pH (i magsäcken) men som bryts ned vid eller över pH 7, vilket normalt uppnås i slutet av ileum. När filmdrageringen lösts upp ger MMX-formuleringen med förlängd frisättning en långsam frisättning av metyltioninkloridfärgen, vilket ger en homogen och förlängd dispersion på ytan av tjocktarmens slemhinna.

Metyltioninklorid är känt för att vara ett vitalt färgämne, vilket avser en färg eller ett infärgningsmedel som kan penetrera levande celler eller vävnader och som inte omedelbart inducerar tydliga degenerativa förändringar. Metyltioninklorid tas upp genom cellmembranet in i cytoplasman i aktivt absorberande celler, som de som finns i tunntarmen och tjocktarmen, och färgar därmed epitelet på dessa organ. Vitala absorptiva färgämnen som metytlioninklorid lyfter fram ytstrukturen på lesioner genom att utnyttja skillnader i aktivt färgupptag i slemhinnan. De markerar kontraster och därmed skillnader mellan olika celltyper.

Klinisk effekt och säkerhet

Totalt har sju kliniska studier med Lumeblue genomförts. Effektiviteten för detta läkemedel utvärderades i en pivotal fas 3-studie (CB-17-01/06).

Studie CB-17-01/06 var en fas 3, multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie för att bedöma detektionsfrekvensen för adenom eller carcinom hos patienter som av säkerhetsskäl eller för övervakning genomgår koloskopi med högdefinierat vitt ljus (HDWL) efter infärgning och kontrastförstärkning av slemhinnan i kolon med Lumeblue-tabletter (jämfört med placebotabletter och enbart guldstandarden HDWL-koloskopi). Alla studiedeltagare fick 4 liter PEG-baserat tarmrengöringspreparat med start sen eftermiddag dagen före koloskopin. Studiedeltagarna fick 3, 3 och 2 × 25 mg-tabletter efter den andra, tredje respektive fjärde lintern av tarmrengöringspreparatet. Studiedeltagarna drack minst 250 ml av preparatet var 15:e minut, så att intaget av studieläkemedlet och tarmrengöringspreparatet avslutades 4 timmar efter första intaget av tarmrengöringspreparatet. Studien omfattade en studiegrupp med full dos (200 mg), och en studiegrupp med låg dos (100 mg) som inkluderades för att underlätta blindningen av den aktiva studiegruppen med full dos.

Primärt effektmått: detektionsfrekvens för adenom (ADR)

Det primära effektmåttet för studie CB-17-01/06 var ADR, definierat som andelen studiedeltagare med minst ett histologiskt bevisat adenom eller carcinom. Histologiskt bevisat adenom definierades som av Vienna-grad 3 till 4,2, ett traditionellt serrat adenom (TSA) eller sessila serrata adenom (SSA). Histologiskt bevisade carcinom definierades som Vienna-grad 4,3 till 5.b. Den primära analyspopulationen definierades som alla randomiserade studiedeltagare som fått minst en dos av studiebehandling och genomgått koloskopi, oavsett om de fullföljt eller inte. Det primära effektmåttet analyserades genom en logistisk regression med behandling, center, ålder, kön, orsak till koloskopin samt antalet excisioner som inkluderas i regressionsmodellen som fixerade effekter. Primära effektmåttresultat visas i tabell 1 nedan.

Tabell 1: Effektivitetsresultat från studie CB-17-01/06 – primärt effektmått: ADR

Detektionsfrekvens för adenom (ADR)	Lumeblue jämfört med placebo		
Absolut värde	56,29 % jämfört med 47,81 %		
Effektmagnitud	8,48 %		
Justerad oddskvot (OR)	Punktskattning	95 % konfidensintervallgränser	p-värde
OR utan logistisk regression	1,41	[1,09; 1,81]	0,0099
OR med logistisk regression	1,46	[1,09; 1,96]	0,0106
OR med logistisk regression som exkluderar excisioner som regressionskovariat	1,51	[1,15; 1,97]	0,0027

Sekundärt effektmått: falskt positiv frekvens (FPR)

FPR introducerades för att kontrollera förekomsten av möjliga falskt positiva studieresultat, där en hög FPR indikerar en högre provtagningsfrekvens i Lumeblue-gruppen utan en samtidig ökning i antalet träffar för detektion av patienter med positiva lesioner (adenom eller karcinom). I detta fall hypotiserades en positiv skillnad mellan Lumeblue och placebo (dvs. ökad FPR) och ett maximalt tröskelvärde (non-inferiority-marginal) sattes som 15 %.

Tabell 2 och tabell 3 nedan visar FPR på både studiedeltagarnivå och excisionsnivå. Lumeblue var inte statistiskt underlägset placebo i FPR varken på studiedeltagarnivå eller excisionsnivå. FPR på studiedeltagarnivå var numeriskt lägre (-6,44 %) i behandlingsgruppen än i placebogrupper. På excisionsnivå var FPR för Lumeblue numeriskt något högre (+2,63 %) än för placebo, men detta ansågs inte vara kliniskt relevant. Dessa data demonstrerar Lumeblues effektivitet för visualisering av lesioner som senare fastställdes vara adenom och karcinom.

Tabell 2: Effektivitetsresultat från studien CB-17-01/06 – sekundärt effektmått: FPR (studiedeltagarnivå)

Falskt positiv frekvens (FPR) (studiedeltagarnivå)	Lumeblue/placebo		
Absolut värde	23,31 % jämfört med 29,75 %		
Justerad oddskvot (OR)	Punktskattning	95 % konfidensintervallgränser	p-värde
Effektmagnitud = skillnad i FPR (≥ 15 % tröskelvärde för rejektion av nollhypotes)	-6,44	[-13,07; 0,19]	< 0,0001

Tabell 3: Effektivitetsresultat från studien CB-17-01/06 – sekundärt effektmått: FPR (excisionsnivå)

Falskt positiv frekvens (FPR) (excisionsnivå)	Lumeblue/placebo		
Absolut värde	49,79 % jämfört med 47,16 %		
Justerad oddskvot (OR)	Punktskattning	95 % konfidensintervallgränser	p-värde
Effektmagnitud = skillnad i FPR (≥ 15 % tröskelvärde för rejektion av nollhypotes)	2,63	[-1,55; 6,81]	< 0,0001

Tabellerna nedan visar ytterligare förspecifierade och efterdefinierade kliniskt betydelsefulla effektmått från den pivotala fas III-studien (CB17-01/06):

Tabell 4: Effektivitetsresultat från studien CB-17-01/06 – sekundärt effektmått: andel studiedeltagare med minst ett adenom

Andel studiedeltagare med minst ett adenom	Lumeblue/placebo		
Absolut värde	55,88 % jämfört med 47,18 %		
Justerad oddskvot (OR)	Punktskattning	95 % konfidensintervallgränser	p-värde
Effektmagnitud = skillnad i proportion	8,69	[2,41; 14,98]	0,0082
OR utan logistisk regression	1,42	[1,10; 1,83]	0,0082

Tabell 5: Effektivitetsresultat från studien CB-17-01/06 – explorativt effektmått: andel studiedeltagare med minst en icke-polypoid lesion

Andel studiedeltagare med minst en icke-polypoid lesion	Lumeblue/placebo		
Absolut värde	43,92 % jämfört med 35,07 %		
Justerad oddskvot (OR)	Punktskattning	95 % konfidensintervallgränser	p-värde
Effektmagnitud = skillnad i proportion	8,84 %	[2,70; 14,99]	0,0056
OR utan logistisk regression	1,45	[1,12; 1,88]	0,0056
OR med logistisk regression	1,66	[1,21; 2,26]	0,0015

Tabell 6: Efteranalys: andel studiedeltagare med minst ett icke-polypoid adenom eller carcinom

Andel studiedeltagare med minst ett icke-polypoid adenom eller carcinom	Lumeblue/placebo		
Absolut värde	25,77 % jämfört med 19,21 %		
Justerad oddskvot (OR)	Punktskattning	95 % konfidensintervallgränser	p-värde
Effektmagnitud = skillnad i proportion	6,57 %	[1,31; 11,82]	0,0167
OR utan logistisk regression	1,46	[1,08; 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kliniska studier visar att metyltioninklorid absorberas väl vid oral administrering och tas snabbt upp av vävnaderna. Majoriteten av dosen utsöndras via urinen, vanligtvis i form av leukometyltioninklorid.

Absorption

Efter oral administrering av Luneblue vid en total dos på 200 mg (8 depottabletter à 25 mg) hos friska studiedeltagare var den maximala koncentrationen i plasma (C_{max}) $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, med en mediantid till maximal koncentration (T_{max}) på 16 timmar (10–24 timmar). Absolut biotillgänglighet beräknades till ungefär 100 %.

Metabolism

Metyltioninklorid hämmar en rad CYP-isoenzymer *in vitro*, inklusive 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4/5, och inducerar CYP-isoenzymerna 1A2 och 2B6, men inte 3A4, i human hepatocytodling. *In vitro* agerar metyltioninklorid som ett substrat och en svag hämmare av P-gp, och som ett substrat för OAT-3, OCT2, MATE1 och MATE2-K (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Eliminering

I en fas 1 klinisk studie med 200 mg Luneblue var den kumulativa utsöndringen av oförändrat metyltioninklorid vid 60 timmar efter doseringen ungefär 39 ± 16 % av den administrerade dosen. Den genomsnittliga terminala halveringstiden ($T_{1/2}$) fastställdes till ungefär 15 timmar.

Särskilda patientgrupper

I kliniska studier indikerade analyser av subgrupper baserat på ålder och kön inte någon skillnad i säkerhet och effektivitet. Det finns begränsade data för patienter ≥ 75 år.

Äldre

Luneblue undersöktes för studiedeltagare som genomgick koloskopi för screening eller övervakning, med en medelålder på 58,4 år (intervall 21 till 80 år) och 250 studiedeltagare i åldern 65 år och uppåt.

Därmed var studiedeltagarpopulationen representativ för den avsedda kliniska populationen, men det finns endast begränsade data för patienter ≥ 75 år. Totalt var säkerhetsprofilen för detta läkemedel ungefär densamma oavsett ålder. Det föreslås därför att inga varningar eller dosjusteringar krävs i relation till ålder.

Nedsatt njurfunktion

Retrospektiv analys av det säkerhetsdataset som identifierar studiedeltagare med någon grad av nedsatt njurfunktion kom fram till att incidensen och mönstret för TEAE hos studiedeltagare som fick Lumeblue var konsekvent med den observerade samlade säkerhetsdatabasen. Därför krävs inga varningar eller dosjusteringar med avseende på lätt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data för patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion och därför ska läkemedlet användas med försiktighet för patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Retrospektiv analys av det säkerhetsdataset som identifierar studiedeltagare med någon grad av nedsatt leverfunktion kom fram till att incidensen och mönstret för TEAE hos studiedeltagare som fick Lumeblue var konsekvent med den observerade samlade säkerhetsdatabasen. Därför krävs inga varningar eller dosjusteringar med avseende på lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data för patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dos

Under studier av toxicitet vid upprepad dos med Lumeblue ansågs 600 mg/fyra dagar vara nivån för ingen observerad biverkning. I toxikologiska studier sågs därmed effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Genotoxicitet

Metyltioninklorid har visats vara mutagen i genmutationsanalyser med bakterier och lymfomceller från mus, men inte vid *in vivo*-mikronukleusanalys för mus vid intravenös administrering av 62 mg/kg.

Carcinogenicitet

Viss carcinogen aktivitet för metyltioninklorid hos hanmöss och hanråttor, tvetydiga tecken på carcinogen aktivitet hos honmöss, och inga tecken på carcinogen aktivitet hos honråttor.

Reproduktiv toxicologi

Vid djurstudier gav metyltioninklorid negativa utfall i utvecklingen hos råttor och kaniner vid oral administrering under organbildningen. Som säkerhetsåtgärd är användning av metyltioninklorid under graviditet kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Studier som rapporterats i litteraturen pekar på att exponering för metyltioninklorid resulterar i minskad mobilitet hos mänskliga spermier *in vitro* och har teratogena effekter på embryo-fetal utveckling hos råttor och kaniner. Det fanns dock inga mätbara konsekventa effekter av metyltioninklorid-administrering på reproduktionssystemet hos varken hanråttor eller honråttor efter 3 månader av oral administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Stearinsyra 50 (E570)
Sojalecitin (E322)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos 2208 (E464)
Mannitol (E421)
Talk (E553b)
Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:1)
Metakrylsyra-metylmetakrylatsampolymer (1:2)
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Trietylcitrat (E1505)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyamid/aluminium/PVC folieblister med genomtryckbar aluminiumfolie.
Förpackningen innehåller 8 depottabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1470/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 augusti 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lumeblue 25 mg depottabletter
metyltioninklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje depottablett innehåller 25 mg metyltioninklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sojalecitin. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
8 depottabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Sväljs hela. Tabletterna får inte krossas eller tuggas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1470/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Lumeblue

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**Blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lumeblue 25 mg depottabletter
metyltioninklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cosmo Technologies Ltd

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Lumeblue 25 mg depottablett metyltioninklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lumeblue är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lumeblue
3. Hur du tar Lumeblue
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lumeblue ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lumeblue är och vad det används för

Lumeblue innehåller metyltioninklorid (även känt som metylenblått). Detta läkemedel är ett blått färgämne.

Detta läkemedel används till vuxna för att tillfälligt färga kolon (tjocktarmen) inför koloskopi, där ett böjligt instrument förs in genom ändtarmen för att undersöka tarmens insida. Infärgningen gör det lättare för läkaren att tydligt se tarmens insida och underlättar upptäckt av avvikelser.

2. Vad du behöver veta innan du tar Lumeblue

Ta inte Lumeblue

- om du är allergisk mot **metyltioninklorid, jordnötter, soja** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har fått diagnosen **glukos-6-fosfatdehydrogenatbrist (G6PD)**
- om du är **gravid**, tror att du **kan vara gravid** eller **ammar**, eftersom din läkare kan besluta att du inte behöver ta läkemedlet före undersökningen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lumeblue:

- Om du tar vissa antidepressiva läkemedel eller läkemedel för psykiatriska sjukdomar. Till exempel:
 - antidepressiva läkemedel av typen SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) som fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram och zimelidin
 - bupropion, venlafaxin, mirtazapin, klomipramin, buspiron
 - läkemedel som är klassade som monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare, används ofta för att behandla depression).

Injektioner med metyltioninklorid (i en ven) hos patienter som tar dessa läkemedel har i vissa fall resulterat i en livshotande komplikation som kallas serotonergt syndrom. Det är inte känt

om serotonerg syndrom kan uppstå när metyltioninklorid ges i tablettform. Din läkare beslutar vad ni ska göra om du tar antidepressiva läkemedel eller andra läkemedel för psykiatrisk sjukdom.

Barn och ungdomar

Lumeblue ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte är känt huruvida läkemedlet är säkert och effektivt för denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Lumeblue

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om andra läkemedel tas tillsammans med Lumeblue kan de eventuellt påverka varandras effekt eller hur de bearbetas och utsöndras från kroppen.

Utöver antidepressiva läkemedel och andra läkemedel för psykiatrisk sjukdom som nämns under rubriken "Varningar och försiktighet" ska du, innan du tar det här läkemedlet, tala om för din läkare om du även tar eller nyligen har använt:

- Läkemedel för behandling av oregelbunden hjärtrytm, som amiodaron, digoxin och kinidin
- Warfarin för att motverka blodproppar
- Läkemedel för behandling av cancer, som alektinib, everolimus, lapatinib, nilotinib och topotekan
- Läkemedel som motverkar avstötning av transplanterade organ, som ciklosporin, sirolimus och takrolimus
- Läkemedel för behandling av HIV-infektion, som ritonavir och saquinavir
- Läkemedel för behandling av migrän, som dihydroergotamin, ergotamin
- Läkemedel för behandling av ångest eller sömnrubbingar, som diazepam
- Läkemedel som har lugnande verkan, som midazolam och propofol
- Läkemedel med antihistaminer för behandling av allergier, som difenhydramin och prometazin
- Probenecid för behandling av gikt
- Fenytoin för behandling av epilepsi
- Pimozid för behandling av psykos eller schizofreni
- Läkemedel för behandling av svåra smärtor, som alfentanil, fentanyl och petidin (även känt som meperidin)
- Cimetidin för behandling av magsår och sura uppstötningar
- Metformin för behandling av typ 2-diabetes
- Aciklovir för behandling av infektion med herpes simplexvirus (t.ex. munsår, könsvårter) och infektion med varicella-zostervirus (vattkoppor, bältros)

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, använd inte Lumeblue eftersom det inte är känt om detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn.

Om du ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Din läkare kan besluta att du inte behöver ta detta läkemedel om du måste genomgå koloskopi medan du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Lumeblue har någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du upplever biverkningar som kan försämra din förmåga att framföra fordon och använda maskiner på ett säkert sätt, som migrän, yrsel eller synrubbingar ska du dock avstå från att köra eller använda maskiner tills du mår bättre.

Lumeblue innehåller sojalecitin

Om du är allergisk mot **jordnötter** eller **soja** ska du inte använda detta läkemedel.

3. Hur du tar Lumeblue

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Detta läkemedel tillhandahålls i tablettform. Dessa måste sväljas hela eftersom de har en speciell dragering som säkerställer att de passerar genom magsäcken och inte öppnas förrän de befinner sig i tarmen, där de frisläpper metyltioninkloriden som färgar tjocktarmen blå. Du får inte krossa eller tugga på dem.

Du kommer att få en förpackning som innehåller 8 tabletter (totalt 200 mg metyltioninklorid). Du måste ta alla tabletter under en period på 2 timmar, kvällen före koloskopin. Din läkare kommer att förklara hur du ska ta tabletterna, som normalt tas tillsammans med ett tarmrengörande medel (ett läkemedel som tömmer din tjocktarm).

Ta dessa tabletter enligt läkarens instruktioner.

Vanliga instruktioner är:

1. Drick minst 1 liter av det tarmrengörande medlet (eller vatten) och ta sedan den första dosen på 3 tabletter.
2. Vänta i 1 timme och ta sedan den andra dosen på 3 tabletter.
3. Vänta ännu en timme och ta sedan den sista dosen på 2 tabletter.

Om du har tagit för stor mängd av Lumeblue

Förpackningen innehåller en komplett dos av Lumeblue. Du kan därför inte ta för stor mängd av Lumeblue. Om du ändå tar fler tabletter än du borde kan du uppleva några av de biverkningar som anges i avsnitt 4. Om du tror att du har tagit för stor mängd av detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt.

Om du upplever något av följande symtom ska du kontakta läkare omedelbart:

- Illamående, kräkningar eller magsmärtor
- Onormalt hög puls eller bröstsmärtor
- Tryck över bröstet eller svårighet att andas (t.ex. andfåddhet)
- Förvirring, yrsel eller huvudvärk
- Svettningar, tremor, svaghetskänslor, ovanligt blek hud eller att huden blir blåaktig
- Ökad methemoglobinnivå (en avvikande form av hemoglobin i blodet)
- Högt blodtryck

Om du har glömt att ta en eller flera doser Lumeblue

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömda tabletter. Ta nästa dos tabletter enligt det schema för tarmrengöring som du fått av din läkare. Det kan hjälpa att ställa in ett larm för att påminna om att ta läkemedlet.

Om du slutar att ta Lumeblue

Berätta för din läkare att du inte har tagit alla tabletter innan koloskopin inleds.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar är vanligt förekommande, men tala om för din läkare eller sjuksköterska om du är orolig över eventuella biverkningar du har fått:

Mycket vanliga (kan påverka mer än 1 av 10 personer)

- Missfärgad urin
- Missfärgad avföring
- Yrsel
- Förändrat smaksinne
- Stickningar och pirrande känslor
- Smärta och obehag i händer och fötter
- Blå missfärgning av huden
- Svette

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- Illamående
- Kräkningar
- Magsmärtor eller bröstsmärtor
- Huvudvärk
- Ängest

Mindre vanliga (kan påverka upp till 1 av 100 personer)

- Förkylningssymtom, inklusive nästäppa eller rinnsnuva
- Migrän
- Lågt blodtryck
- Hosta
- Blodiga kräkningar
- Missfärgade hudområden som liknar blåmärken
- Nattsvette
- Hudklåda
- Utslag
- Spindelvener (tunna, synliga ådernät i huden)
- Smärtor i ryggen eller sidorna
- Onormala mängder urin, eller smärta eller svårigheter vid urinering
- Allmänna smärtekänslor
- Frossa
- Tecken på serotonergt syndrom, som muskelryckningar, klumpighet, tremor, förvirring eller andra mentala förändringar
- Tecken på anafylaktisk reaktion, som kliande utslag, svullnad i hals eller tunga, andfåddhet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lumeblue ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är metyltioninklorid. Varje depottablett innehåller 25 mg metyltioninklorid.

- Övriga innehållsämnen är:

- * Tablettkärna: stearinsyra 50 (E570), sojalecitin (E322) – se avsnitt 2 under ”Lumeblue innehåller sojalecitin”, mikrokristallin cellulosa (E460), hypromellos 2208 (E464), mannitol (E421), talk (E553b), vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551), magnesiumstearat (E470b)
- * Filmdragering: metakrylsyra-metylmakrylatsampolymer, talk (E553b), titandioxid (E171), trietylcitrat (E1505)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Lumeblue depottabletter är gulvita till ljusblå, runda, bikonvexa enterotabletter. Depottabletterna tillhandahålls i blisterförpackningar som innehåller 8 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.