ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lumeblue 25 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 25 mg Methylthioniniumchlorid.

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lumeblue enthält 3 mg Phospholipide aus Sojabohnen pro Retardtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.
Weißliche bis hellblaue, runde, bikonvexe, magensaftresistente Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 9,5 mm x 5,3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lumeblue ist als Diagnostikum zur verbesserten Darstellung von kolorektalen Läsionen bei erwachsenen Patienten, die sich zur Vorsorge oder Kontrolle einer Darmspiegelung unterziehen, indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene einschließlich älterer Patienten (≥65 Jahre)
Die empfohlene Gesamtdosis beträgt 200 mg Methylthioniniumchlorid, was acht 25 mg-Tabletten entspricht.

Die Gesamtdosis des Arzneimittels muss oral während oder nach Einnahme der auf niedrigvolumigem (z. B. 2 l) oder hochvolumigem (z. B. 4 l) Macrogol (Polyethylenglykol - PEG) basierenden Darmreinigungslösung eingenommen werden und sollte am Abend vor der Darmspiegelung abgeschlossen werden, um sicherzustellen, dass genügend Zeit bleibt, damit die Tabletten in den Dickdarm gelangen und dort das Methylthioniniumchlorid vor der Darmspiegelung lokalisiert freisetzen können.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (im Alter von ≥65 Jahren) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung sollte das Arzneimittel mit Vorsicht verwendet

werden, da für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen und Methylthioniniumchlorid hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungswerte mit Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lumeblue bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lumeblue dient der oralen Einnahme.

Die Tabletten müssen unzerkaut eingenommen und dürfen nicht zerdrückt, geteilt oder zerkaut werden. Die Tabletten sind mit einem magensaftresistenten Film überzogen, der der Abgabe des Farbstoffes in den Dickdarm dient. Wird der magensaftresistente Film durch Zerdrücken oder Zerkauen der Tabletten beschädigt, kann dies zu einer frühzeitigen Freisetzung des Farbstoffes im oberen Abschnitt des Magen-Darm-Trakts sowie zu einem möglichen Verlust der Wirksamkeit der Behandlung führen.

Der Patient sollte das Arzneimittel mit dem vom Arzt gewählten niedrigvolumigen (z. B. 2 l) oder hochvolumigen (z. B. 4 l) PEG-basierten Darmreinigungsschema und entsprechend folgendem Dosierungsschema einnehmen:

- Die erste Dosis von 3 Tabletten sollte eingenommen werden, nachdem mindestens 1 Liter der Darmreinigungslösung getrunken wurde;
- Die zweite Dosis von 3 Tabletten sollte 1 Stunde nach der ersten Dosis eingenommen werden.
- Die letzten 2 Tabletten sollten 1 Stunde nach der zweiten Dosis eingenommen werden.

Die Tabletten sollten oral mit dem vom Arzt gewählten Darmreinigungspräparat oder mit einer vergleichbaren Menge Wasser eingenommen werden; das empfohlene Dosierungsschema ist sowohl mit einer Verabreichung der Darmspülung an einem Tag als auch mit einer Aufteilung der Darmspülung auf zwei Tage vereinbar.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit bekanntem Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel (G6PD);
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serotoninsyndrom

Es wurde über das Serotoninsyndrom bei der intravenösen Gabe von Methylthioniniumchlorid in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln berichtet. Es ist nicht bekannt, ob ein Risiko des Auftretens des Serotoninsyndroms besteht, wenn Methylthioniniumchlorid zur Vorbereitung der Darmspiegelung oral verabreicht wird. Patienten, die mit Methylthioniniumchlorid in Kombination mit serotonergen Arzneimitteln behandelt werden, sollten auf das Auftreten eines Serotoninsyndroms überwacht werden. Wenn Symptome des Serotoninsyndroms auftreten, soll die Behandlung mit Lumeblue abgebrochen und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lichtempfindlichkeit

Methylthioniniumchlorid kann eine Lichtempfindlichkeit der Haut hervorrufen, wenn diese starken Lichtquellen wie der Lichttherapie, der Beleuchtung in OP-Sälen oder lokalisiert Beleuchtungsgeräten wie Pulsoximetern ausgesetzt ist.
Den Patienten sollte geraten werden, Schutzmaßnahmen gegen Lichteinwirkung zu ergreifen, da nach Verabreichung von Methylthioniniumchlorid eine Lichtempfindlichkeit auftreten kann.

Allgemeine Färbung

Methylthioniniumchlorid färbt den Urin und Stuhl in eine blaugrüne Farbe und die Haut in eine blaue Farbe, was die Diagnose einer Blausucht (Cyanosis) erschweren kann.

Interferenz mit *In-vivo*-Kontrollvorrichtungen

Ungenaue Pulsoximeter-Messwerte
Das Vorhandensein von Methylthioniniumchlorid im Blut kann zu einer Unterschätzung der Sauerstoffsättigung durch die Pulsoximetrie führen. Wenn nach Verabreichung von Lumeblue eine Messung der Sauerstoffsättigung erforderlich ist, ist es ratsam, die Sauerstoffsättigung mittels CO-Oximetrie zu prüfen, sofern verfügbar.

Bispektralindex-Monitoring
Nach Verabreichung von Produkten der Methylthioniniumchlorid-Klasse wurde eine Senkung des Bispektralindexes (BIS) gemeldet. Wenn Lumeblue während der Operation verabreicht wird, sollte die Tiefe der Anästhesie durch alternative Methoden beurteilt werden.

Warnhinweis zum Hilfsstoff

Lumeblue enthält Phospholipide aus Sojabohnen. Wenn ein Patient allergisch auf Erdnuss oder Soja ist, darf er dieses Arzneimittel nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Arzneimittelwechselwirkungen wurden für Arzneimittel berichtet, die Methylthioniniumchlorid enthalten.

Serotonerge Arzneimittel

Schwerwiegende Reaktionen des Zentralnervensystems (ZNS) wurden gemeldet, wenn den Patienten, die bestimmte Psychopharmaka einnahmen, Methylthioniniumchlorid intravenös verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.4). Gemeldete Fälle traten bei Patienten auf, die spezifische serotonerge psychiatrische Arzneimittel einnahmen, namentlich einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), einen Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Monoaminoxidase-Hemmer oder Clomipramin. Es ist nicht bekannt, ob ein Risiko des Auftretens des Serotoninsyndroms besteht, wenn Methylthioniniumchlorid zur Vorbereitung der Darmspiegelung oral verabreicht wird.
In klinischen Studien war die maximale systemische Exposition (maximale Plasmakonzentration [C_{max}]) bei oral verabreichtem Methylthioniniumchlorid niedriger als bei intravenös verabreichtem Methylthioniniumchlorid, was darauf hindeutet, dass bei oral eingenommenem Methylthioniniumchlorid ein niedrigeres Risiko systemischer Wirkungen wie das Serotoninsyndrom besteht als bei intravenös verabreichtem Methylthioniniumchlorid.

Durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisierte Substanzen

Hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Methylthioniniumchlorid und Arzneimitteln, die durch CYP-Isoenzyme verstoffwechselt werden, liegen nur begrenzte klinische Angaben vor. Bei *In-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass Methylthioniniumchlorid *in vitro* eine Reihe von CYP-Isoenzymen hemmt, darunter 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4/5. Diese Wechselwirkungen könnten bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die von einem dieser Enzyme verstoffwechselt werden (z. B. Warfarin, Phenytoin, Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus), von klinischer Relevanz sein.

Lumeblue kann zusammen mit Anästhetika/Analgetika und/oder Narkotika/Anxiolytika wie Midazolam, Propofol, Diazepam, Diphenhydramin, Promethazin, Meperidin und Fentanyl, die bei einer Darmspiegelung oft verwendet und durch die CYP-Reaktionen in der Leber metabolisiert werden, verabreicht werden. Die klinischen Folgen veränderter Plasmakonzentrationen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, die Substrate dieser metabolischen Enzyme und Transporter sind, sind nicht bekannt, können aber nicht ausgeschlossen werden.

Methylthioniniumchlorid induziert die CYP-Isoenzyme 1A2 und 2B6 in der Zellkultur menschlicher Hepatozyten, induziert jedoch nicht 3A4 bei Nennkonzentrationen von bis zu 40 µM. Es wird jedoch nicht erwartet, dass diese Wechselwirkungen für die Einmalgabe von Lumeblue von klinischer Relevanz sind.

Transporterinteraktionen

Hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Lumeblue und Arzneimitteln, die P-gp und OAT3 hemmen, liegen nur begrenzte klinische Angaben vor. Auf der Grundlage von *In-vitro*-Studien erwies sich Methylthioniniumchlorid als mögliches Substrat der Membran-Effluxtransportproteine P-gp, OCT2, MATE1 und MATE2-K und OAT3; Arzneimittel, die diese Transporter hemmen, können die Ausscheidungseffizienz von Methylthioniniumchlorid senken. Methylthioniniumchlorid ist bekanntlich ein potenter Hemmer der Transporter OCT2, MATE1 und MATE2-K. Die klinischen Folgen der Hemmung sind nicht bekannt. Lumeblue hat das Potential, die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die überwiegend über die renalen Transportprozesse unter Beteiligung des OCT2/MATE Pfades ausgeschieden werden, wie Cimetidin, Metformin und Aciclovir, vorübergehend zu erhöhen. Es wird jedoch erwartet, dass die klinischen Auswirkungen dieser In-vitro-Wechselwirkungen aufgrund der kurzen Verabreichungsdauer von Lumeblue (ca. 3 Stunden) minimal sein werden..

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Methylthioniniumchlorid bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Infolge der potenziellen Reproduktionstoxizität, des Nachweises, dass Methylthioniniumchlorid in die Plazenta übergehen kann, und der Option der Durchführung einer Darmspiegelung ohne Visualisierungsmittel ist Lumeblue während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Methylthioniniumchlorid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Möglichkeit besteht, dass Methylthioniniumchlorid/Metabolite beim Stillen möglicherweise freigesetzt werden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll vor und nach der Behandlung mit Lumeblue unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vor der Verabreichung von Lumeblue an eine stillende Frau ist zu überlegen, ob die Untersuchung in zumutbarem Umfang aufgeschoben werden kann, bis die Frau ihr Kind abgestillt hat, oder ob es erforderlich ist, Methylthioniniumchlorid als Färbelösung bei ihrer Darmspiegelung zu verabreichen, wenn man berücksichtigt, dass der Wirkstoff und/oder Metabolit theoretisch in die Muttermilch übergehen kann. Wird die Verabreichung der Färbelösung als erforderlich erachtet, sollten eine Stillpause eingelegt und die abgepumpte Milch entsorgt werden. Ausgehend von der Halbwertszeit von Methylthioniniumchlorid von 15 ±5 Stunden wird normalerweise geraten, dass 8 Tage nach der Verabreichung von Methylthioniniumchlorid mit dem Stillen wieder begonnen werden kann.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Methylthioniniumchlorid auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Studien und *in-vitro*-Studien mit Methylthioniniumchlorid wurde eine Reproduktionstoxizität nachgewiesen. Bei *in-vitro*-Studien konnte nachgewiesen werden, dass Methylthioniniumchlorid dosisabhängig die Motilität der menschlichen Spermien senkt. Es hat auch gezeigt, dass es das Wachstum von kultivierten Mausembryonen im 2-Zell-Stadium hemmt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lumeblue hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Arzneimitteln der Methylthioninium-Klasse wurde festgestellt, dass sie Symptome wie Migräne, Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Schläfrigkeit, Verwirrung und Sehstörungen hervorrufen. Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftreten, die sich auf ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum sicheren Bedienen von Maschinen auswirken können, sollten diese Aktivitäten unterlassen, solange die Nebenwirkungen andauern.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Lumeblue führt häufig zu Chromaturie (32,4 %) und einer Verfärbung des Stuhls (13,4 %), was in den Tagen danach allmählich nachlässt. Lumeblue wird mit vorübergehender Übelkeit und Erbrechen in Verbindung gebracht.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind in absteigender Reihenfolge nach Schweregrad geordnet.

Die nachstehend aufgeführten Daten beruhen auf klinischen Studien mit Lumeblue. Alle Nebenwirkungen, die bei dem Präparat häufiger auftraten als bei Placebo, werden gemeldet. Außerdem sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen bekannter Häufigkeit, die bei intravenös verabreichtem Methylthioniniumchlorid zur Behandlung der Methämoglobinämie gemeldet wurden, in folgender Tabelle aufgeführt.

Systemorganklasse	**Unerwünschte Arzneimittelwirkung**	**Häufigkeit**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion[a]	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel[b]	Sehr häufig
	Dysgeusie[b]	Sehr häufig
	Parästhesie[b]	Sehr häufig
	Angstzustände[b]	Häufig
	Kopfschmerzen[b]	Häufig
	Migräne	Gelegentlich
	Serotoninsyndrom (bei gleichzeitiger Gabe von serotonergen Arzneimitteln, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Gelegentlich
	Nasenverstopfung	Gelegentlich
	Rhinorrhö	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verfärbung des Stuhls	Sehr häufig
	Abdominalschmerz	Häufig
	Erbrechen[c]	Häufig
	Übelkeit[c]	Häufig
	Hämatemesis	Gelegentlich
	Diarrhoe	Gelegentlich
	Abdominalbeschwerden	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Verfärbung der Haut (blau)[b,c]	Sehr häufig
	Schwitzen[b]	Sehr häufig
	Ekchymose	Gelegentlich
	Nachtschweiß	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich
	Hautausschlag	Gelegentlich
	Teleangiektasie	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeit	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in den Extremitäten[b]	Sehr häufig
	Flankenschmerz	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Chromaturie	Sehr häufig
	Polyurie	Gelegentlich
	Dysurie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen in der Brust[b]	Häufig
	Schmerzen	Gelegentlich
	Schüttelfrost	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Prozedurale Übelkeit	Gelegentlich

[a] Der Einschluss von gemeldeten anaphylaktischen Reaktionen in der Tabelle reflektiert die sporadische und spontane Berichterstattung in der Literatur. Während der Durchführung der klinischen Studien mit Lumeblue wurde kein Ereignis einer anaphylaktischen Reaktion ermittelt.
[b] Diese wurden in die Liste aufgenommen, weil sie bei klinischen Studien mit Methylthioniniumchlorid per intravenöser Verabreichung als sehr häufig oder häufig eingestuft wurden.
[c] Siehe Abschnitt unten: Nähere Beschreibung spezifischer Nebenwirkungen.

Beschreibung spezifischer Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen
Bei den gepoolten Sicherheitsdaten aus dem klinischen Programm waren die häufigsten verwandten therapieinduzierten unerwünschten Ereignisse Chromaturie und eine Verfärbung des Stuhls, wie oben beschrieben. Außerdem wurde bei klinischen Studien und der intravenösen Gabe von Methylthioniniumchlorid eine Verfärbung der Haut gemeldet, und dies kann die Funktion von *In-vivo*-Kontrollgeräten beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Serotoninsyndrom
Es wurde über das Serotoninsyndrom bei der intravenösen Gabe von Methylthioniniumchlorid in Kombination mit anderen serotonergen Arzneimitteln berichtet. Patienten, die mit Methylthioniniumchlorid in Kombination mit serotonergen Arzneimitteln behandelt werden, sollten auf das Auftreten eines Serotoninsyndroms überwacht werden. Wenn Symptome des Serotoninsyndroms auftreten, soll die Behandlung abgebrochen und die unterstützende Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Übelkeit und Erbrechen
Übelkeit und Erbrechen sind allgemein anerkannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei der Anwendung von PEG-basierten Darmreinigungslösungen auftreten können; in den klinischen Studien war es jedoch *wahrscheinlicher*, dass bei Patienten Übelkeit und Erbrechen auftreten, wenn diese Lumeblue in Kombination mit einem PEG-basierten Abführmittel erhielten, als bei der alleinigen Gabe des Präparats zur Darmreinigung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Verfügbare Informationen bzgl. anderer Arzneimittel der Methylthioniniumchlorid-Klasse, die intravenös oder nicht oral bei anderen Indikationen verabreicht werden, zeigen, dass eine Überdosierung zu einer Verschlimmerung der Nebenwirkungen führen kann. Die Verabreichung großer intravenöser Dosen (kumulative Dosis ≥7 mg/kg) eines Methylthioniniumchlorids führte zu Übelkeit, Erbrechen, Engegefühl in der Brust, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie, Besorgnis, Schwitzen, Tremor, Mydriasis, blau-grüner Färbung des Urins, blauer Färbung der Haut und der Schleimhäute, Abdominalschmerz, Schwindel, Parästhesie, Kopfschmerzen, Verwirrung, Bluthochdruck, milder Methämoglobinämie (bis zu 7 %) und Änderungen im Elektrokardiogramm (T-Wellen-Abflachung oder -Inversion). Diese Wirkungen hielten 2 bis 12 Stunden nach Verabreichung an.

Im Falle einer Überdosierung von Lumeblue sollte der Patient bis zum Abklingen der Anzeichen und Symptome beobachtet werden, , einschließlich der Überwachung kardiopulmonaler, hämatologischer und neurologischer Toxizitäten und, je nach Bedarf, der Ergreifung unterstützender Maßnahmen.

Kinder und Jugendliche

Nach Verabreichung von 20 mg/kg Methylthioniniumchlorid wurde bei Säuglingen eine Hyperbilirubinämie beobachtet. Nach Verabreichung von 20 mg/kg Methylthioniniumchlorid verstarben 2 Säuglinge. Beide hatten komplexe medizinische Probleme, und Methylthioniniumchlorid war nur teilweise für den Tod verantwortlich.
Der pädiatrische Patient sollte kontinuierlich überwacht, die Methämoglobinwerte sollten kontrolliert und geeignete unterstützende Maßnahmen je nach Bedarf eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diagnostika, andere Diagnostika, ATC-Code: V04CX

Wirkmechanismus

Lumeblue ist eine Multi-Matrix-Formulierung (MMX) mit verzögerter und verlängerter Wirkstofffreisetzung in Form von Tabletten, die jeweils 25 mg Methylthioniniumchlorid als Trockensubstanz enthalten. Die Tabletten haben einen magensaftresistenten Überzug, der in der sauren pH-Umgebung (im Magen) stabil bleibt, sich jedoch bei oder über einem pH-Wert von 7, der normalerweise im terminalen Ileum erreicht wird, auflöst. Sobald sich der Filmüberzug aufgelöst hat, sorgt die MMX-Formulierung mit verlängerter Wirkstofffreisetzung für eine verzögerte Freisetzung des Methylthioniniumchlorid-Farbstoffs, was zu seiner homogenen und verlängerten Dispersion an der Oberfläche der Kolonschleimhaut führt.

Methylthioniniumchlorid zählt zu den „Vitalfarbstoffen“, das heißt, es ist „ein Farbstoff oder Färbemittel, der bzw. das in Lebendzellen oder Lebendgewebe eindringen kann, ohne unmittelbar offensichtliche degenerative Veränderungen hervorzurufen“. Methylthioniniumchlorid wird über die Zellmembran in das Zytoplasma aktiver absorbierender Zellen, wie sie beispielsweise im Dünndarm und Dickdarm vorkommen, aufgenommen und färbt dabei die Epithelien dieser Organe. Absorbierende Vitalfarbstoffe wie Methylthioniniumchlorid verstärken die Oberflächenstruktur von Läsionen, indem sie bei der aktiven Schleimhautfärbung unterschiedlich aufgenommen werden, wodurch der Kontrast verschärft wird und somit Unterschiede zwischen den Zelltypen hervorgehoben werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt wurden sieben klinische Studien mit Lumeblue durchgeführt. Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei einer Zulassungsstudie der Phase 3 (CB-17-01/06) evaluiert.

Studie CB-17-01/06 war eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen Phase 3 Studie zur Evaluierung der Adenom- oder Karzinomdetektionsrate bei Patienten, die sich nach einer Färbung der Kolonschleimhaut mittels Lumeblue-Tabletten (im Vergleich zu ausschließlich Placebotabletten und HDWL-Goldstandard-Darmspiegelung) zur Vorsorge oder Kontrolle einer Darmspiegelung mit hochauflösenden Kameras und weißem Licht (HDWL) unterzogen. Alle Teilnehmer begannen am Spätnachmittag am Tag vor der Darmspiegelung, 4 Liter einer PEG-basierten Lösung zur Darmentleerung zu trinken. Die Teilnehmer erhielten nach dem zweiten, dritten und vierten Liter der Lösung zur Darmentleerung jeweils 3x, 3x und 2x 25 mg Tabletten. Die Teilnehmer haben alle 15 Minuten mindestens 250 ml der Lösung getrunken, sodass das Prüfmedikament und die Lösung zur Darmentleerung 4 Stunden nach der ersten Einnahme der Lösung zur Darmentleerung abgeschlossen war. Die Studie umfasste einen Studienarm, bei dem die Teilnehmer die volle Dosis (200 mg) erhielten, und einen mit 100 mg niedrig dosierten Arm, der zur Verblindung des aktiven Arms mit der vollen Dosis diente.

Primärer Endpunkt: Adenomdetektionsrate (ADR)

Der primäre Endpunkt der Studie CB-17-01/06 war eine ADR, definiert als Anteil der Teilnehmer mit mindestens einem histologisch nachgewiesenen Adenom oder Karzinom. Ein histologisch nachgewiesenes Adenom wurde definiert als Grad 3 bis 4.2 laut Wien-Klassifikation oder als ein traditionelles serratiertes Adenom (TSA) oder sessiles serratiertes Adenom (SSA). Ein histologisch nachgewiesenes Karzinom wurde definiert als Grad 4.3 bis 5.b laut Wien-Klassifikation. Die primäre Analysepopulation wurde definiert als alle randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten und sich einer Darmspiegelung unterzogen haben, unabhängig vom

Abschlussstatus. Der primäre Endpunkt wurde mittels einer logistischen Regression mit Behandlung, Zentrum, Alter, Geschlecht, Grund für die Durchführung der Darmspiegelung und Anzahl der Exzisionen als „Fixed Effects“ im Regressionsmodell analysiert.
Die Ergebnisse des primären Endpunkts sind in Tabelle 1 unten aufgeführt.

Tabelle 1: Wirksamkeitsergebnisse aus Studie CB-17-01/06 – primärer Endpunkt: ADR

Adenomdetektionsrate (ADR)	**Lumeblue ggü. Placebo**		
Absoluter Wert	56,29 % ggü. 47,81 %		
Effektstärke	8,48 %		
Angepasstes Odds-Ratio (OR)	Punktschätzung	Grenzen beim 95 % Konfidenzintervall	p-Wert
OR ohne logistische Regression	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR mit logistischer Regression	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR mit logistischer Regression ausgenommen von Exzisionen als Regressionskovariate	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Sekundärer Endpunkt: falsch-positive-Rate (FPR)

Die FPR wurde zur Kontrolle möglicher falsch-positiver Studienergebnisse eingeführt, insofern dass eine hohe FPR auf eine höhere Abtastrate in der Lumeblue-Gruppe hindeuten würde, ohne dass die „Trefferquote“ bei der Erfassung von Patienten mit positiven Läsionen (Adenome oder Karzinome) gleichzeitig ansteigt. In diesem Fall wurde eine positive Differenz zwischen Lumeblue und Placebo (d.h. Anstieg der FPR) als Hypothese aufgestellt und ein maximaler Schwellenwert (Nichtunterlegenheitsmarge) wurde mit 15 % festgelegt.
Tabelle 2 und Tabelle 3 (siehe unten) zeigen die FPR sowohl auf Teilnehmer- als auch auf Exzisionsebene. Auf Teilnehmer- wie auch auf Exzisionsebene war Lumeblue dem Placebo bei der FPR statistisch nicht unterlegen. In der Behandlungsgruppe war die FPR auf Teilnehmerebene numerisch niedriger (-6,44 %) als in der Placebogruppe. Auf Exzisionsebene war die FPR von Lumeblue numerisch etwas höher (+2,63 %) als bei Placebo, wobei dies nicht als klinisch signifikant gewertet wurde. Diese Daten beweisen, wie effektiv Lumeblue Läsionen, die sich später als Adenome und Karzinome herausstellten, veranschaulicht.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse aus Studie CB-17-01/06 – sekundärer Endpunkt: FPR (Teilnehmerebene)

Falsch-positive-Rate (FPR) (Teilnehmerebene)	**Lumeblue/Placebo**		
Absoluter Wert	23,31 % ggü. 29,75 %		
Angepasstes Odds-Ratio (OR)	Punktschätzung	Grenzen beim 95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Effektstärke = Differenz bei der FPR (Schwellenwert von ≥15 % für das Verwerfen einer Nullhypothese)	-6,44	[-13,07, 0,19]	<0,0001

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse aus Studie CB-17-01/06 – sekundärer Endpunkt: FPR (Exzisionsebene)

Falsch-positive-Rate (FPR) (Exzisionsebene)	**Lumeblue/Placebo**
Absoluter Wert	49,79% ggü. 47,16%

Angepasstes Odds-Ratio (OR)	Punktschätzung	Grenzen beim 95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Effektstärke = Differenz bei der FPR (Schwellenwert von ≥15 % für das Verwerfen einer Nullhypothese)	2,63	[-1,55, 6,81]	<0,0001

In den nachstehenden Tabellen sind weitere vorspezifizierte und post-hoc klinisch bedeutende Endpunkte aus der Zulassungsstudie der Phase 3 (CB17-01/06) enthalten:

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse aus Studie CB-17-01/06 – sekundärer Endpunkt: Anteil der Teilnehmer mit mindestens einem Adenom

Anteil der Teilnehmer mit mindestens einem Adenom	**Lumeblue/Placebo**		
Absoluter Wert	55,88 % ggü. 47,18 %		
Angepasstes Odds-Ratio (OR)	Punktschätzung	Grenzen beim 95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Effektstärke = Unterschied im Verhältnis	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR ohne logistische Regression	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse aus Studie CB-17-01/06 – explorativer Endpunkt: Anteil der Teilnehmer mit mindestens einer nicht-polypoiden Läsion

Anteil der Teilnehmer mit mindestens einer nicht-polypoiden Läsion	**Lumeblue/Placebo**		
Absoluter Wert	43,92 % ggü. 35,07 %		
Angepasstes Odds-Ratio (OR)	Punktschätzung	Grenzen beim 95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Effektstärke = Unterschied im Verhältnis	8,84 %	[2,70, 14,99]	0,0056
OR ohne logistische Regression	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR mit logistischer Regression	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabelle 6: Post-hoc-Analyse: Anteil der Teilnehmer mit mindestens einem nicht-polypoiden Adenom oder Karzinom

Anteil der Teilnehmer mit mindestens einem nicht-polypoiden Adenom oder Karzinom	**Lumeblue/Placebo**		
Absoluter Wert	25,77 % ggü. 19,21 %		
Angepasstes Odds-Ratio (OR)	Punktschätzung	Grenzen beim 95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Effektstärke = Unterschied im Verhältnis	6,57 %	[1,31, 11,82]	0,0167
OR ohne logistische Regression	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Methylthioniniumchlorid nach oraler Einnahme gut absorbiert und vom Gewebe rasch aufgenommen wird. Der Großteil der Dosis wird über den Urin ausgeschieden, gewöhnlich in Form von Leuko-Methylthioniniumchlorid.

<u>Absorption</u>

Nach der oralen Gabe von Lumeblue mit einer Gesamtdosis von 200 mg (8 Retardtabletten à 25 mg) bei gesunden Probanden betrug die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) 1,15 ± 0,26 µg/ml und die mediane Zeit bis zur Spitzenkonzentration (T_{max}) 16 Stunden (10-24 Stunden). Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit ca. 100 % berechnet.

Biotransformation

Methylthioniniumchlorid hemmt eine Reihe von CYP-Isoenzymen *in vitro*, einschließlich von 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4/5 und induziert die CYP-Isoenzyme 1A2 und 2B6, nicht aber 3A4, in der Zellkultur menschlicher Hepatozyten. *In vitro* agiert Methylthioniniumchlorid als Substrat und schwacher Hemmer von P-gp und als Substrat von OAT-3, OCT2, MATE1 und MATE2-K (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Elimination

In einer klinischen Studie der Phase 1 mit 200 mg Lumeblue betrug die kumulative Exkretion des unveränderten Methylthioniniumchlorids 60 Stunden nach Verabreichung ca. 39 ± 16 % der verabreichten Dosis. Die terminale Halbwertszeit ($T_{1/2}$) wurde mit ca. 15 Stunden ermittelt.

Besondere Patientengruppen

In klinischen Studien zeigten Subgruppenanalysen auf der Basis von Alter und Geschlecht keinen Unterschied in Sicherheit und Wirksamkeit. Es gibt nur begrenzte Daten zu Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren.

Ältere Patienten
Lumeblue wurde bei Teilnehmern mit einem mittleren Alter von 58,4 Jahren (Spanne: 21 bis 80 Jahre), die sich zur Vorsorge oder Kontrolle einer Darmspiegelung unterzogen haben, untersucht und bei 250 Teilnehmern im Alter von mindestens 65 Jahren. Somit war die Studienpopulation repräsentativ für die geplante klinische Population. Es gibt jedoch nur begrenzte Daten zu Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren. Insgesamt war das Sicherheitsprofil dieses Arzneimittels unabhängig vom Alter der Studienteilnehmer weitgehend vergleichbar. Aus diesem Grund wird vorgeschlagen, dass weder altersbezogene Warnhinweise noch Dosisjustierungen erforderlich sind.

Nierenfunktionsstörung
Die retrospektive Analyse der Sicherheitsdaten und die Ermittlung von Teilnehmern mit Nierenfunktionsstörung kam zu dem Schluss, dass Inzidenz und Muster der therapieinduzierten unerwünschten Ereignisse bei Teilnehmern, die Lumeblue erhielten, mit der beobachteten gemeinsamen Sicherheitsdatenbank konsistent war und somit hinsichtlich einer leichten eingeschränkten Nierenfunktion keine Warnhinweise oder Dosisjustierungen erforderlich sind. Es gibt keine Daten zu Patienten mit mittelschwerer bis schwerer eingeschränkter Nierenfunktion, und aus diesem Grund sollte das Arzneimittel bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren eingeschränkten Nierenfunktion mit Vorsicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung
Die retrospektive Analyse der Sicherheitsdaten und die Ermittlung von Teilnehmern mit Leberfunktionsstörung schloss, dass Inzidenz und Muster der therapieinduzierten unerwünschten Ereignisse bei Teilnehmern, die Lumeblue erhielten, konsistent mit der beobachteten gemeinsamen Sicherheitsdatenbank war und somit hinsichtlich einer leichten bis mittelschweren eingeschränkten Leberfunktion keine Warnhinweise oder Dosisjustierungen erforderlich sind. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe von Lumeblue werden 600 mg über 4 Tage als „No Observed Adverse Effect Level“ (NOAEL) erachtet. Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Genotoxizität
Methylthioniniumchlorid war in Genmutationstests an Bakterien und Mauslymphomzellen mutagen, nicht jedoch in einem In-vivo-Maus-Mikrokerntest bei intravenöser Verabreichung in einer Dosis von 62 mg/kg.

Karzinogenität

Hinweise auf eine karzinogene Aktivität von Methylthioniniumchlorid zeigten sich bei männlichen Mäusen und männlichen Ratten. Bei weiblichen Mäusen wurde ein nicht eindeutiger Hinweis auf eine karzinogene Aktivität beobachtet. Bei weiblichen Ratten wurde kein Hinweis auf eine karzinogene Aktivität beobachtet.

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien führte Methylthioniniumchlorid zu negativen Effekten in der Entwicklung von Ratten und Kaninchen, wenn es während der Organogenese oral verabreicht wurde. Als vorsorgliche Maßnahme ist die Anwendung von Methylthioniniumchlorid während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

In der Fachliteratur beschriebene Studien lassen darauf schließen, dass die Exposition gegenüber Methylthioniniumchlorid zu einer Verringerung der Spermienmotilität *in vitro* und zu einer teratogenen Wirkung auf die embryo-fötale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen führt. Nach einer 3-monatigen oralen Verabreichung von Methylthioniniumchlorid konnten jedoch keine konsistenten Auswirkungen auf Messgrößen des reproduktiven Systems von weiblichen oder männlichen Ratten festgestellt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Stearinsäure 50 (E570)
Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hypromellose 2208 (E464)
Mannitol (E421)
Talkum (E553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b)

Tablettenüberzug

Methacrylsäure – Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
Methacrylsäure – Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph.Eur.)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat (E1505)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Polyamid/Aluminium/PVC-Folie mit Durchdrückfolie aus Aluminium.
Die Packung enthält 8 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1470/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. August 2020.

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lumeblue 25 mg Retardtabletten
Methylthioniniumchlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Retardtablette enthält 25 mg Methylthioniniumchlorid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Phospholipide aus Sojabohnen. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Retardtabletten
8 Retardtabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Orale Anwendung.
Unzerkaut schlucken. Die Tabletten nicht zerdrücken oder zerkauen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1470/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lumeblue

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lumeblue 25 mg Retardtabletten
Methylthioniniumchlorid

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Cosmo Technologies Ltd

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lumeblue 25 mg Retardtabletten
Methylthioniniumchlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lumeblue und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lumeblue beachten?
3. Wie ist Lumeblue einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lumeblue aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lumeblue und wofür wird es angewendet?

Lumeblue enthält Methylthioniniumchlorid (auch als Methylenblau bekannt). Dieses Arzneimittel ist ein blauer Farbstoff.

Dieses Arzneimittel wird bei Erwachsenen zur vorübergehenden Färbung des Dickdarms vor einer Darmspiegelung verwendet; bei der Untersuchung wird ein flexibles Instrument in den Enddarm eingeführt, mit dem der Arzt das Innere des Darms betrachten kann. Mithilfe der Färbelösung kann der Arzt den Darm besser sehen und Auffälligkeiten besser erkennen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lumeblue beachten?

Lumeblue darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber **Methylthioniniumchlorid**, **Erdnuss** oder **Soja** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Ihnen gesagt wurde, dass Sie einen **Glucose-6-phosphat-Dehydrogenasemangel (G6PD)** haben;
- wenn Sie **schwanger** sind oder wenn Sie **vermuten, schwanger zu sein**, oder **stillen**, weil Ihr Arzt dann möglicherweise beschließt, dass Sie das Arzneimittel vor Einleitung Ihres Verfahrens nicht nehmen müssen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen:
- Wenn Sie bestimmte Antidepressiva oder ein Arzneimittel zur Behandlung einer psychiatrischen Krankheit nehmen. Zum Beispiel:
  - selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Antidepressiva wie Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Escitalopram und Zimeldin;
  - Bupropion, Venlafaxin, Mirtazapin, Clomipramin, Buspiron;

- Arzneimittel wie Monoaminoxidase-Hemmer, die oft zur Behandlung von Depression eingesetzt werden.

Wenn Patienten, die dieses Arzneimittel nehmen, zusätzlich Methylthioniniumchlorid in eine Vene gespritzt wurde, hat dies in manchen Fällen zu einer lebensbedrohlichen Komplikation, dem sogenannten Serotoninsyndrom, geführt. Es ist nicht bekannt, ob das Serotoninsyndrom auftreten kann, wenn Methylthioniniumchlorid in Tablettenform verabreicht wird. Ihr Arzt entscheidet über die weitere Vorgehensweise, wenn Sie Antidepressiva oder ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von psychiatrischen Krankheiten nehmen.

Kinder und Jugendliche
Lumeblue sollte Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden, weil nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Einnahme von Lumeblue zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Wird Lumeblue zusammen mit anderen Arzneimitteln genommen, kann dies die Wirkungsweise der einzelnen Medikamente beeinflussen oder die Verarbeitung und Ausscheidung aus dem Körper beeinflussen.

Zusätzlich zu Antidepressiva und den anderen Arzneimitteln zur Behandlung von psychiatrischen Krankheiten, die unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ aufgeführt sind, sollten Sie Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels informieren, wenn Sie auch Folgendes einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen wie Amiodaron, Digoxin und Chinidin
- Warfarin zur Hemmung der Blutgerinnung
- Arzneimittel zur Krebsbehandlung wie Alectinib, Everolimus, Lapatinib, Nilotinib und Topotecan
- Arzneimittel zur Verhinderung der Transplantat-Abstoßung wie Ciclosporin, Sirolimus und Tacrolimus
- Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir und Saquinavir
- Arzneimittel zur Behandlung von Migräne wie Dihydroergotamin und Ergotamin
- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen oder Schlaflosigkeit wie Diazepam
- Beruhigungsmittel wie Midazolam und Propofol
- Antihistaminika zur Behandlung von Allergien wie Diphenhydramin oder Promethazin
- Probenecid zur Behandlung von Gicht
- Phenytoin zur Behandlung von Epilepsie
- Pimozid zur Behandlung von Psychosen oder Schizophrenie
- Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen wie Alfentanil, Fentanyl und Pethidin (auch als Meperidin bekannt)
- Cimetidin zur Behandlung von Magengeschwüren und Sodbrennen
- Metformin zur Behandlung von Typ-2-Diabetes
- Aciclovir zur Behandlung von Herpes simplex-Virusinfektionen (z. B. Fieberbläschen, Genitalwarzen) und Varicella-Zoster-Virus-Infektionen (z. B. Windpocken, Gürtelrose)

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, nehmen Sie Lumeblue nicht ein, weil bislang nicht geklärt ist, ob das Arzneimittel Ihrem ungeborenen Kind schaden kann.
Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Einnahme Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie dieses Arzneimittel nicht nehmen müssen, wenn er eine Darmspiegelung während der Stillzeit für unbedingt erforderlich hält.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist unwahrscheinlich, dass die Einnahme von Lumeblue sich auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken wird. Wenn bei Ihnen jedoch Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum sicheren Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können, wie Migräne, Schwindelgefühle oder Sehstörungen, dann sollten Sie so lange nicht fahren oder Maschinen bedienen, bis es Ihnen besser geht.

Lumeblue enthält Phospholipide aus Sojabohnen
Es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber **Erdnuss** oder **Soja** sind.

3. Wie ist Lumeblue einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Das Arzneimittel ist in Tablettenform erhältlich. Die Tabletten müssen unzerkaut geschluckt werden, weil sie einen besonderen Überzug haben, der dafür sorgt, dass sie Ihren Magen passieren und sich erst im Darm auflösen, wo das Methylthioniniumchlorid freigesetzt wird und den Dickdarm blau färbt. Sie dürfen die Tabletten weder zerdrücken noch zerkauen.

Sie erhalten eine Packung mit 8 Tabletten (mit insgesamt 200 mg Methylthioniniumchlorid). Sie müssen alle am Abend vor Ihrer Darmspiegelung über einen Zeitraum von 2 Stunden genommen werden. Ihr Arzt erklärt Ihnen, wie die Tabletten einzunehmen sind; sie werden normalerweise zusammen mit einer Lösung zur Darmentleerung (ein Arzneimittel, das Ihren Dickdarm reinigt) genommen.

Nehmen Sie die Tabletten immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein.

Typische Anweisungen sind:

1. Nehmen Sie die ersten 3 Tabletten ein, nachdem Sie mindestens 1 Liter der Lösung zur Darmentleerung (oder Wasser) getrunken haben.

2. Warten Sie 1 Stunde und nehmen dann die nächsten 3 Tabletten ein.

3. Warten Sie noch eine Stunde und nehmen dann die letzten 2 Tabletten ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Lumeblue eingenommen haben, als Sie sollten
Die Packung enthält eine komplette Dosis Lumeblue. Aus diesem Grund können Sie keine größere Menge von Lumeblue einnehmen, als Sie sollten. Wenn Sie jedoch mehr Tabletten einnehmen, als Sie sollten, können einige der Nebenwirkungen auftreten, die in Abschnitt 4 aufgeführt sind. Wenn Sie glauben, dass Sie mehr von diesem Arzneimittel eingenommen haben, als Sie sollten, sagen Sie dies Ihrem Arzt oder der Krankenschwester schnellstmöglich.
Wenn irgendwelche der folgenden Symptome bei Ihnen auftreten, sagen Sie dies Ihrem Arzt unverzüglich:
- Übelkeit oder Magenschmerzen
- Auffälliger schneller Herzschlag oder Schmerzen in der Brust
- Engegefühl in der Brust oder erschwerte Atmung (z. B. Atemlosigkeit)
- Verwirrung, Schwindel oder Kopfschmerzen
- Schwitzen, Tremor, Schwäche, ungewöhnlich blasse Haut oder Blaufärbung der Haut
- Erhöhter Methämoglobinwert (erhöhte Konzentration von Hämoglobin im Blut);
- Bluthochdruck.

Wenn Sie die Einnahme von einer oder mehreren Dosen von Lumeblue vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie vergessen haben, Tabletten einzunehmen; nehmen Sie stattdessen die nächste Dosis entsprechend der Anleitung zur Darmentleerung, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es kann auch hilfreich sein, sich mit Alarmfunktion an die Einnahme des Arzneimittels erinnern zu lassen.

Wenn Sie die Einnahme von Lumeblue abbrechen
Sagen Sie Ihrem Arzt bei der Darmspiegelung, dass Sie nicht alle Tabletten genommen haben.
Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen treten sehr häufig auf; sagen Sie Ihrem Arzt oder der Krankenschwester aber, wenn Sie sich Sorgen um Nebenwirkungen machen, die bei Ihnen aufgetreten sind:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Verfärbung des Urins
- Verfärbung des Stuhls
- Schwindel
- Veränderungen Ihres Geschmackssinns
- Ameisenlaufen, Prickeln oder Kribbeln
- Schmerzen oder Beschwerden an Händen oder Füßen
- Blaufärbung der Haut
- Schwitzen

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Magen- oder Brustschmerzen
- Kopfschmerzen
- Angstzustände

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Erkältungsartige Symptome, u. a. eine verstopfte oder laufende Nase
- Migräne
- Niedriger Blutdruck
- Husten
- Erbrechen von Blut
- Hautverfärbung wie nach Prellungen,
- Nachtschweiß
- Juckende Haut
- Hautausschlag
- Besenreiser
- Schmerzen an Rücken oder Flanken
- Auffällig große Mengen Urin oder Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Harnlassen
- Allgemeine Schmerzen
- Schüttelfrost
- Anzeichen des Serotoninsyndroms wie Muskelkrämpfe, Schwerfälligkeit, Tremor, Verwirrung oder andere mentale Veränderungen

- Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion wie juckender Hautausschlag, Anschwellen von Hals oder Zunge, Atemlosigkeit.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lumeblue aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Verpackung bereits geöffnet oder beschädigt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lumeblue enthält
Der Wirkstoff ist Methylthioniniumchlorid. Jede Retardtablette enthält 25 mg Methylthioniniumchlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
* Tablettenkern: Stearinsäure 50 (E570), Phospholipide aus Sojabohnen (E322) – siehe Abschnitt 2 unter „Lumeblue enthält Phospholipide aus Sojabohnen“, mikrokristalline Cellulose (E460), Hypromellose 2208 (E464), Mannitol (E421), Talkum (E553b), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b)
* Filmüberzug: Methacrylsäure – Methylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Triethylcitrat (E1505)

Wie Lumeblue aussieht und Inhalt der Packung
Lumeblue Retardtabletten sind weißliche bis hellblaue, runde, bikonvexe, magensaftresistente Tabletten. Die Retardtabletten sind in Blisterpackungen à 8 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson’s Quay
Dublin 2
Irland

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

Mailand
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.