

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lumeblue 25 mg comprimés à libération prolongée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 25 mg de chlorure de méthylthioninium.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à libération prolongée.

Blanc cassé à bleu clair, rond, biconvexe, comprimés enrobés entérosolubles, aux dimensions approximatives de 9,5 mm x 5,3 mm.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Lumeblue est indiqué en tant qu'agent diagnostique améliorant la visualisation des lésions colorectales chez les patients adultes passant une coloscopie de dépistage ou de surveillance (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

*Adultes incluant les personnes âgées ( $\geq 65$  ans)*

La dose totale recommandée est de 200 mg de chlorure de méthylthioninium, soit huit comprimés de 25 mg.

La dose totale de médicament doit être prise par voie orale pendant ou après l'ingestion de la solution de lavage intestinal à base de polyéthylène glycol (PEG) à faible volume (2 L, par exemple) ou à volume élevé (4 L, par exemple) et doit être prise le soir précédant la coloscopie pour s'assurer que les comprimés atteignent le colon et libèrent localement le chlorure de méthylthioninium avant la coloscopie.

*Populations particulières*

#### Personnes âgées

Aucun ajustement de dose n'est requis pour les patients âgés ( $\geq 65$  ans) (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est requis pour les patients présentant une légère insuffisance rénale. Le médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale

modérée à sévère car il n'existe pas de données pour ce groupe de patients et le chlorure de méthylthioninium est principalement éliminé par les reins (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est requis pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

À prendre par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés en entier, sans être écrasés, cassés ou mâchés. Les comprimés sont enrobés d'un film gastro-résistant qui facilite la libération du colorant dans le colon. Altérer le film gastro-résistant en écrasant ou mâchant les comprimés pourrait entraîner une libération précoce du colorant dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal et une perte possible de l'efficacité du traitement.

Le patient doit prendre Lumeblue avec la solution de lavage intestinal à base de PEG à faible volume (2 L, par exemple) ou à volume élevé (4 L, par exemple) choisie par le professionnel de santé selon le schéma posologique ci-dessous :

- La première dose de 3 comprimés doit être prise après avoir bu au moins 1 L de solution de lavage intestinal ;
- La deuxième dose de 3 comprimés doit être prise 1 heure après la première dose ;
- La dernière dose de 2 comprimés doit être prise 1 heure après la deuxième dose.

Les comprimés doivent être pris par voie orale avec la solution de lavage intestinal choisie par le professionnel de santé ou avec des volumes d'eau équivalents. Le schéma posologique proposé est compatible avec la prise unique et avec la prise fractionnée de la solution de lavage intestinal.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, aux arachides ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) connu ;
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Syndrome sérotoninergique

Un syndrome sérotoninergique a été signalé avec l'utilisation du chlorure de méthylthioninium lorsqu'il était administré par voie intraveineuse en association avec des médicaments sérotoninergiques. Le risque de syndrome sérotoninergique avec le chlorure de méthylthioninium administré par voie orale associé à la solution de lavage intestinal pour la coloscopie est inconnu. Les patients traités au chlorure de méthylthioninium en association avec des médicaments sérotoninergiques doivent être surveillés pour l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Si des symptômes de syndrome sérotoninergique surviennent, l'utilisation du médicament doit être arrêtée et un traitement adapté instauré (voir rubrique 4.5).

### Photosensibilité

Le chlorure de méthylthioninium peut provoquer une réaction cutanée de photosensibilité lors de l'exposition à des sources lumineuses trop puissantes, comme les appareils de photothérapie, les éclairages des blocs opératoires ou localement par des appareils lumineux comme les oxymètres de pouls.

Le patient doit être informé de prendre des mesures de protection contre l'exposition à la lumière parce qu'une photosensibilité peut survenir après l'administration de chlorure de méthylthioninium.

### Coloration générale

Le chlorure de méthylthioninium donne une couleur bleu-vert à l'urine, aux selles et une couleur bleue à la peau, ce qui pourrait entraver un diagnostic de cyanose.

### Interférences avec les dispositifs de surveillance *in vivo*

#### *Lectures imprécises des oxymètres de pouls*

La présence de chlorure de méthylthioninium dans le sang peut entraîner une sous-estimation des lectures de la saturation en oxygène par les oxymètres de pouls. Si une mesure de la saturation en oxygène est requise après administration du médicament, il est recommandé de vérifier la saturation en oxygène par CO-oxymètre si disponible.

#### *Surveillance de l'indice bispectral*

Une chute dans l'indice bispectral (BIS) a été signalée suite à l'administration de produits de la classe du chlorure de méthylthioninium. Si Lumeblue est administré pendant une intervention chirurgicale, des méthodes alternatives pour évaluer la profondeur de l'anesthésie doivent être employées.

### Avertissement relatif aux excipients

Ce médicament contient de la lécithine de soja. Si un patient est allergique à l'arachide ou au soja, ce médicament ne doit pas être utilisé (voir rubrique 4.3).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été signalées pour les médicaments contenant du chlorure de méthylthioninium.

### Médicaments sérotoninergiques

Des réactions sévères du système nerveux central (SNC) ont été signalées lorsque le chlorure de méthylthioninium était administré par voie intraveineuse à des patients prenant certains médicaments psychotropes (voir rubrique 4.4). Des cas ont été signalés chez des patients prenant des médicaments psychotropes sérotoninergiques spécifiques, à savoir un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa), des inhibiteurs de monoamine oxydase ou la clomipramine. Le risque de syndrome sérotoninergique avec le chlorure de méthylthioninium administré par voie orale associé à la solution de lavage intestinal pour la coloscopie est inconnu.

Dans des études cliniques, l'exposition systémique maximale au chlorure de méthylthioninium (concentration plasmatique maximale [ $C_{max}$ ]) était inférieure pour le chlorure de méthylthioninium administré par voie orale que pour le chlorure de méthylthioninium administré par voie intraveineuse, suggérant un risque inférieur d'effets systémiques tels que le syndrome sérotoninergique lorsque le chlorure de méthylthioninium est administré par voie orale que par voie intraveineuse.

## Agents métabolisés par les enzymes cytochromes P450

Les informations cliniques au sujet de l'utilisation concomitante de chlorure de méthylthioninium et de médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP sont limitées. Des études *in vitro* ont indiqué que le chlorure de méthylthioninium inhibe de nombreuses isoenzymes CYP *in vitro*, dont les 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, et 3A4/5. Ces interactions peuvent avoir une importance clinique avec les médicaments à index thérapeutique étroit métabolisés par une de ces enzymes (par ex. la warfarine, la phénytoïne, l'alfentanil, la ciclosporine, la dihydroergotamine, l'ergotamine, le pimozide, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus).

Ce médicament peut être co-administré avec des médicaments anesthésiants / analgésiques / et/ou sédatifs / anxiolytiques, souvent utilisés pendant les coloscopies et éliminés par des réactions de CYP hépatiques tels que : le midazolam, le propofol, le diazépam, la diphénhydramine, la prométhazine, la péthidine et le fentanyl. Les conséquences cliniques des changements de concentration plasmatique des médicaments co-administrés qui sont des substrats de ces enzymes métaboliques et de ces transporteurs ne sont pas connues mais ne peuvent être exclues.

Le chlorure de méthylthioninium induit les isoenzymes CYP 1A2 et 2B6 dans les cultures d'hépatocytes humains, alors qu'il n'induit pas 3A4 à des concentrations nominales de 40 µm maximum. Cependant, il n'est pas attendu que ces interactions aient une pertinence clinique lors de l'administration d'une dose unique du médicament.

## Interactions avec les transporteurs

Les informations cliniques concernant l'utilisation concomitante de chlorure de méthylthioninium et de médicaments inhibiteurs de la P-gp et de l'OAT3 sont limitées. Des études *in vitro* ont montré que le chlorure de méthylthioninium pouvait être un substrat possible des transporteurs membranaires P-gp, OCT2, MATE1, MATE2-K et OAT3 et les médicaments inhibiteurs de ces transporteurs ont le potentiel de réduire l'excrétion du chlorure de méthylthioninium. Le chlorure de méthylthioninium est connu pour être un puissant inhibiteur des transporteurs OCT2, MATE1 et MATE2-K. Les conséquences cliniques de l'inhibition ne sont pas connues. L'administration de chlorure de méthylthioninium a le potentiel d'accroître temporairement l'exposition aux médicaments principalement éliminés par transport rénal impliquant le passage OCT2/MATE, incluant la cimétidine, la metformine et l'aciclovir. Cependant, l'impact clinique de ces interactions *in vitro* devrait être minimal à cause de la courte période d'administration du médicament (environ 3 heures).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il existe peu ou pas de données sur l'utilisation de Lumeblue chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure quant à la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Étant donné la toxicité potentielle sur la reproduction, la preuve de la transmission du chlorure de méthylthioninium au placenta et la possibilité d'effectuer une coloscopie sans agent de visualisation, Lumeblue est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3.). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

### Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de chlorure de méthylthioninium/métabolites dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un potentiel d'excrétion de chlorure de méthylthioninium/métabolites pendant l'allaitement (voir rubrique 5.3.). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu avant et après le traitement avec Lumeblue (voir rubrique 4.3.).

Avant d'administrer le médicament à une femme allaitante, il convient de considérer si l'examen peut être raisonnablement retardé jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'il est nécessaire d'administrer le

chlorure de méthylthioninium en tant qu'agent de visualisation pour la coloscopie, en gardant à l'esprit la sécrétion théorique de la substance active et/ou des métabolites dans le lait maternel. Si l'administration est jugée nécessaire, l'allaitement doit être interrompu et le lait tiré doit être éliminé. La reprise de l'allaitement est généralement recommandée 8 jours après l'administration du chlorure de méthylthioninium, sur la base de la demi-vie de  $15 \pm 5$  heures du chlorure de méthylthioninium.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'impact du chlorure de méthylthioninium sur la fertilité humaine. Les études *in vitro* et chez l'animal sur le chlorure de méthylthioninium n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction. Dans les études *in vitro*, il a été observé que le chlorure de méthylthioninium réduit la mobilité des spermatozoïdes humains de manière dose-dépendante. Il a également été démontré qu'il inhibe la croissance d'embryons à deux cellules de souris mis en culture (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Lumeblue a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Il a été observé que les médicaments de la classe du méthylthioninium causent des symptômes tels que la migraine, des étourdissements, un déséquilibre, la somnolence, la confusion et des troubles de la vision. Les patients présentant des effets indésirables ayant un impact potentiel sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines en toute sécurité ne doivent pas effectuer ces activités aussi longtemps que durent les effets indésirables.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Lumeblue cause fréquemment de la chromaturie (32,4%) et une décoloration des fèces (13,4%), qui diminuent progressivement les jours suivants. Il est associé à des nausées et vomissements temporaires.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon les conventions suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Les données présentées ci-dessous sont tirées d'études cliniques menées sur Lumeblue. Tous les effets indésirables enregistrés à une fréquence supérieure au placebo sont signalés. De plus, les effets indésirables au médicament de fréquence connue, signalés pour le chlorure de méthylthioninium administré par voie intraveineuse dans le traitement de la méthémoglobinémie, sont inclus dans le tableau ci-dessous.

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Fréquence</b>
Infections et infestations	Nasopharyngite	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique <sup>a</sup>	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Étourdissements <sup>b</sup>	Très fréquent
	Dysgueusie <sup>b</sup>	Très fréquent
	Paresthésie <sup>b</sup>	Très fréquent
	Anxiété <sup>b</sup>	Fréquent
	Maux de tête <sup>b</sup>	Fréquent
	Migraine	Peu fréquent
	Syndrome sérotoninergique (avec l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques, voir rubriques 4.4 et 4.5)	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypotension	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Peu fréquent
	Congestion nasale	Peu fréquent
	Rhinorrhée	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Décoloration des fèces	Très fréquent
	Douleurs abdominales	Fréquent
	Vomissements <sup>c</sup>	Fréquent
	Nausées <sup>c</sup>	Fréquent
	Hématémèse	Peu fréquent
	Diarrhée	Peu fréquent
	Gênes abdominales	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Décoloration de la peau (bleue) <sup>b,c</sup>	Très fréquent
	Transpiration <sup>b</sup>	Très fréquent
	Ecchymoses	Peu fréquent
	Sueurs nocturnes	Peu fréquent
	Prurit	Peu fréquent
	Éruption cutanée	Peu fréquent
	Télangiectasies	Peu fréquent
	Photosensibilité	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dans les extrémités <sup>b</sup>	Très fréquent
	Douleurs aux flancs	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Chromaturie	Très fréquent
	Polyurie	Peu fréquent
	Dysurie	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs thoraciques <sup>b</sup>	Fréquent
	Douleur	Peu fréquent
	Frissons	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Nausée pendant la procédure	Peu fréquent

<sup>a</sup> L'inclusion des réactions anaphylactiques signalées dans le tableau reflète les signalements sporadiques et spontanés dans la littérature. Aucun événement de réaction anaphylactique n'a été identifié pendant les études cliniques menées sur Lumeblue.

<sup>b</sup> Ces termes sont inclus car ils ont été signalés comme très fréquents ou fréquents dans les études cliniques lors desquelles le chlorure de méthylthioninium était administré par voie intraveineuse.

<sup>c</sup> Voir la rubrique ci-dessous : « Description des effets indésirables spécifiques », pour plus d'informations.

## Description des effets indésirables spécifiques

### *Effets indésirables fréquents*

Dans les données de sécurité regroupées du programme clinique, les événements indésirables associés au traitement les plus fréquents étaient la chromaturie et la décoloration des fèces, tel que décrit ci-dessus. De plus, une décoloration de la peau a été signalée dans des études cliniques lors desquelles le chlorure de méthylthioninium était administré par voie intraveineuse, pouvant ainsi interférer avec les dispositifs de surveillance *in vivo* (voir rubrique 4.4).

### *Syndrome sérotoninergique*

Un syndrome sérotoninergique a été signalé avec l'utilisation du chlorure de méthylthioninium lorsqu'il était administré par voie intraveineuse en association avec des médicaments sérotoninergiques. L'apparition d'un syndrome sérotoninergique doit être surveillée lorsque les patients sont traités avec le chlorure de méthylthioninium en association avec des médicaments sérotoninergiques. Si des symptômes de syndrome sérotoninergique surviennent, il faut arrêter l'utilisation du traitement et instaurer un traitement adéquat (voir rubrique 4.5).

### *Nausées et vomissements*

Les nausées et vomissements sont reconnus comme des effets indésirables associés à l'utilisation de solutions de lavage intestinal à base de PEG. Cependant dans les études cliniques, les patients étaient plus à même de souffrir de nausées et de vomissements en recevant Lumeblue en association avec la solution de lavage que lorsqu'ils recevaient la solution de lavage seule.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Les informations disponibles sur les autres médicaments de la classe du chlorure de méthylthioninium administrés par voie intraveineuse, ou autres voies d'administration non orales, montrent qu'un surdosage peut entraîner une aggravation des effets indésirables. L'administration de fortes doses de chlorure de méthylthioninium par voie intraveineuse (dose cumulative  $\geq 7$  mg/kg) a causé des nausées, des vomissements, des oppressions thoraciques, des douleurs thoraciques, de la dyspnée, de la tachypnée, de la tachycardie, de l'appréhension, de la transpiration, des tremblements, de la mydriase, une coloration bleu-vert de l'urine, une coloration bleue de la peau et des muqueuses, des douleurs abdominales, des étourdissements, de la paresthésie, des maux de tête, de la confusion, de l'hypertension, une méthémoglobémie légère (jusqu'à 7%) et des changements dans l'électrocardiogramme (un aplatissement ou une inversion de l'onde T). Ces effets ont duré 2 à 12 heures suivant l'administration.

Dans le cas d'un surdosage, le patient doit être surveillé jusqu'à ce que les signes et les symptômes aient disparu, incluant la surveillance des toxicités cardio-pulmonaires, hématologiques et neurologiques, et des mesures de soutien doivent être instaurées si nécessaire.

## Population pédiatrique

Une hyperbilirubinémie a été observée chez des nourrissons, après administration de 20 mg/kg de chlorure de méthylthioninium. Deux nourrissons sont décédés après administration de 20 mg/kg de chlorure de méthylthioninium. Tous deux présentaient des situations médicales complexes et le chlorure de méthylthioninium n'était que partiellement responsable du décès.



Le patient pédiatrique doit être maintenu sous observation, le taux de méthémoglobine doit être surveillé et un traitement symptomatique approprié doit être administré si nécessaire.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents diagnostiques, autres agents diagnostiques, Code ATC : V04CX

#### Mécanisme d'action

Lumeblue est une formulation multi-matrice (MMX) à libération retardée et prolongée sous forme de comprimés, contenant chacun 25 mg de chlorure de méthylthioninium en tant que substance séchée. Les comprimés sont enrobés d'un film gastro-résistant qui reste stable à un pH acide (dans l'estomac) mais qui est dégradé à un pH supérieur ou égal à 7, normalement atteint dans l'iléon. Après dissolution du film gastro-résistant, la formulation multi-matrice (MMX) à libération prolongée libère lentement le colorant chlorure de méthylthioninium, entraînant sa diffusion prolongée et homogène sur la surface de la muqueuse du côlon.

Le chlorure de méthylthioninium est connu pour être un « colorant vital », ce qui signifie « un colorant capable de pénétrer des cellules ou des tissus vivants sans entraîner de changements dégénératifs immédiatement évidents ».

Le chlorure de méthylthioninium est absorbé par la membrane puis pénètre le cytoplasme des cellules épithéliales de l'intestin grêle et du colon, pour ensuite les colorer. Les colorants vitaux et absorbants tels que le chlorure de méthylthioninium améliorent la structure superficielle des lésions en exploitant différents degrés de l'absorption active du colorant par la muqueuse, mettant en évidence le contraste et donc les différences entre les types de cellules.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Sept études cliniques ont été menées. L'efficacité de ce médicament a été évaluée dans une étude pivot de phase 3 (CB-17-01/06).

L'étude CB-17-01/06 était une étude de phase 3 multicentrique, multinationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles visant à évaluer le taux de détection d'adénome ou de carcinome chez des patients ayant une coloscopie de dépistage ou de surveillance en lumière blanche haute définition après coloration et renforcement du contraste dans la muqueuse colique par des comprimés de chlorure de méthylthioninium (par rapport aux comprimés de placebo et à la coloscopie en lumière blanche haute définition seule). Tous les patients ont reçu 4 L d'une solution de lavage intestinal à base de PEG dont l'administration a débuté en fin d'après-midi le jour précédant la coloscopie. Les patients ont reçu 3, 3 et 2 comprimés de 25 mg après le deuxième, troisième et quatrième litre de solution de lavage intestinal, respectivement. Les patients ont bu au moins 250 ml de solution toutes les 15 minutes, de manière à ce que les prises du médicament de l'étude et de la solution de lavage intestinal soient terminées 4 heures après le début de la prise de la solution de lavage intestinal. L'étude comprenait un bras avec une dose totale (200 mg) et un bras avec une dose inférieure (100 mg), qui a été inclus pour aider à la mise en aveugle du bras avec la dose complète.

*Critère d'évaluation principal : taux de détection des adénomes (TDA)*

Le critère d'évaluation principal de l'étude CB-17-01/06 était le TDA défini comme la proportion de patients présentant au moins un adénome ou carcinome histologiquement avéré. Un adénome histologiquement avéré était défini comme se trouvant entre la catégorie 3 et 4,2 de la classification de Vienne, ou comme un adénome festonné traditionnel (AFT) ou comme un adénome festonné sessile

(AFS). Un carcinome histologiquement avéré était défini comme se trouvant entre la catégorie 4,3 et 5.b de la classification de Vienne. La population principale d'analyse était définie comme des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et ayant passé une coloscopie, indépendamment du fait qu'ils aient terminé l'étude ou non. Le critère d'évaluation principal a été analysé par régression logistique en incluant le traitement, le centre, l'âge, le sexe, la raison de la coloscopie et le nombre d'excisions dans le modèle de régression en tant qu'effets fixes. Les résultats du critère d'évaluation principal sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude CB-17-01/06 - critère d'évaluation principal : TDA**

<b>Taux de détection des adénomes (TDA)</b>	<b>Comprimés de chlorure de méthylthioninium contre placebo</b>		
Valeur absolue	56,29% contre 47,81%		
Ampleur de l'effet	8,48%		
Rapport de cotes ajusté (OR)	Estimation ponctuelle	Limites de l'intervalle de confiance à 95%	Valeur-p
Rapport de cotes sans régression logistique	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
Rapport de cotes avec régression logistique	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
Rapport de cotes avec régression logistique excluant les excisions en tant que covariable de régression	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

*Critère d'évaluation secondaire : taux de faux positifs (TFP)*

Le TFP a été introduit pour contrôler les potentiels faux positifs dans les résultats de l'étude. Le TFP indiquerait un taux d'échantillonnage supérieur pour le groupe comprimés de chlorure de méthylthioninium sans augmentation concomitante du « taux de réussite » dans la détection des patients présentant des lésions positives (adénomes ou carcinomes). Dans le cas présent, une différence positive entre les comprimés de chlorure de méthylthioninium et le placebo (c.-à-d. une augmentation du TFP) a été théorisée et un seuil maximal (marge de non-infériorité) a été fixé à 15%.

Le tableau 2 et le tableau 3 présentent le TFP au niveau du patient et de l'excision. Les comprimés de chlorure de méthylthioninium étaient statistiquement non inférieurs au placebo dans le TFP au niveau du patient et de l'excision. Le TFP au niveau du patient était numériquement inférieur (-6,44 %) dans le groupe de traitement par rapport au groupe placebo. Au niveau de l'excision, le TFP des comprimés de chlorure de méthylthioninium était numériquement légèrement supérieur (+2,63%) par rapport au placebo, cependant cela n'a pas été considéré comme cliniquement significatif. Ces données démontrent l'efficacité des comprimés de chlorure de méthylthioninium dans la visualisation des lésions qui étaient ensuite déterminées comme des adénomes et carcinomes.

**Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'étude CB-17-01/06 - critère d'évaluation secondaire : TFP (au niveau du patient)**

<b>Taux de faux positifs (TFP) (au niveau du patient)</b>	<b>Comprimés de chlorure de méthylthioninium / placebo</b>		
Valeur absolue	23,31% contre 29,75%		
Rapport de cotes ajusté (OR)	Estimation ponctuelle	Limites de l'intervalle de confiance à 95%	Valeur-p
Ampleur de l'effet = différence dans le TFP (≥ seuil de 15% pour rejeter l'hypothèse nulle)	-6,44	[-13,07, 0,19]	< 0,0001

**Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'étude CB-17-01/06 - critère d'évaluation secondaire : TFP (au niveau de l'excision)**

<b>Taux de faux positifs (TFP) (au niveau de l'excision)</b>	<b>Comprimés de chlorure de méthylthioninium / placebo</b>		
Valeur absolue	49,79% contre 47,16%		
Rapport de cotes ajusté (OR)	Estimation ponctuelle	Limites de l'intervalle de confiance à 95%	Valeur-p
Ampleur de l'effet = différence dans le TFP (≥ seuil de 15% pour rejeter l'hypothèse nulle)	2,63	[-1,55, 6,81]	< 0,0001

Les tableaux ci-dessous présentent d'autres critères d'évaluation prédéfinis et post-hoc cliniquement significatifs de l'étude pivot de phase 3 (CB17-01/06) :

**Tableau 4 : Résultats d'efficacité de l'étude CB-17-01/06 - critère d'évaluation secondaire : proportion de patients présentant au moins un adénome**

<b>Proportion de patients présentant au moins un adénome</b>	<b>Comprimés de chlorure de méthylthioninium / placebo</b>		
Valeur absolue	55,88% contre 47,18%		
Rapport de cotes ajusté (OR)	Estimation ponctuelle	Limites de l'intervalle de confiance à 95%	Valeur-p
Ampleur de l'effet = différence de proportion	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
Rapport de cotes sans régression logistique	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

**Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude CB-17-01/06 - critère d'évaluation exploratoire : proportion de patients présentant au moins une lésion non polypoïde**

<b>Proportion de patients présentant au moins une lésion non polypoïde</b>	<b>Comprimés de chlorure de méthylthioninium / placebo</b>		
Valeur absolue	43,92% contre 35,07%		
Rapport de cotes ajusté (OR)	Estimation ponctuelle	Limites de l'intervalle de confiance à 95%	Valeur-p
Ampleur de l'effet = différence de proportion	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
Rapport de cotes sans régression logistique	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
Rapport de cotes avec régression logistique	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

**Tableau 6 : Analyse post-hoc : proportion de patients présentant au moins un adénome ou carcinome non polypoïde**

<b>Proportion de patients présentant au moins un adénome ou carcinome non polypoïde</b>	<b>Comprimés de chlorure de méthylthioninium / placebo</b>		
Valeur absolue	25,77% contre 19,21%		
Rapport de cotes ajusté (OR)	Estimation ponctuelle	Limites de l'intervalle de confiance à 95%	Valeur-p
Ampleur de l'effet = différence de proportion	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167

Rapport de cotes sans régression logistique	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167
---	------	--------------	--------

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études cliniques montrent que le chlorure de méthylthioninium est bien absorbé par voie orale et rapidement distribué dans les tissus. La majorité de la dose est excrétée dans l'urine, généralement sous forme de chlorure de leucométhylthioninium.

### Absorption

À la suite de l'administration par voie orale des comprimés de chlorure de méthylthioninium à une dose totale de 200 mg (8 comprimés à libération prolongée, 25 mg chacun) chez des patients en bonne santé, le pic de la concentration plasmatique ( $C_{\max}$ ) était de  $1,15 \pm 0,26$  mcg/ml, avec une durée moyenne pour atteindre le pic de concentration ( $T_{\max}$ ) de 16 heures (10 à 24 heures). La biodisponibilité absolue calculée était d'environ 100%.

### Biotransformation

Le chlorure de méthylthioninium inhibe de nombreuses isoenzymes CYP *in vitro*, dont les 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, et 3A4/5, et induit les isoenzymes CYP 1A2 et 2B6, mais pas les 3A4, dans les cultures d'hépatocytes humains. *In vitro*, le chlorure de méthylthioninium agit comme un substrat et un faible inhibiteur de la P-gp, et comme un substrat de OAT-3, OCT2, MATE1 et MATE2-K (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Élimination

Dans l'étude de phase 1 avec 200 mg de chlorure de méthylthioninium, l'excrétion cumulative de chlorure de méthylthioninium non modifié à 60 heures post-dose était d'environ  $39 \pm 16\%$  de la dose administrée. La demi-vie terminale moyenne ( $T_{1/2}$ ) déterminée était d'environ 15 heures.

### Populations particulières

Dans les études cliniques, les analyses portant sur des sous-groupes reposant sur l'âge et le sexe n'ont pas indiqué de différence dans la sécurité et l'efficacité. Les données sur les patients  $\geq 75$  ans sont limitées.

#### *Personnes âgées*

Les comprimés de chlorure de méthylthioninium ont été analysés chez des patients ayant une coloscopie de dépistage ou de surveillance, d'âge moyen de 58,4 ans (âge allant de 21 à 80 ans) et chez 250 patients d'au moins 65 ans. Par conséquent, la population de patients était représentative de la population clinique visée, cependant, les données chez les patients de  $\geq 75$  ans sont limitées. De manière générale, le profil de sécurité du médicament était largement similaire, quel que soit l'âge. Il est par conséquent proposé qu'aucun avertissement ou ajustement de dose ne soit requis en fonction de l'âge.

#### *Insuffisance rénale*

Une analyse rétrospective des ensembles de données de sécurité identifiant des patients présentant un certain degré d'insuffisance rénale a conclu que l'incidence et la tendance d'événements indésirables associés au traitement chez les patients recevant des comprimés de chlorure de méthylthioninium étaient cohérentes avec celles observées dans la base de données regroupées de sécurité, et par conséquent aucun avertissement ou ajustement de dose n'est requis en fonction de l'insuffisance rénale légère. Il n'existe aucune donnée pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, et par conséquent le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

## *Insuffisance hépatique*

Une analyse rétrospective des ensembles de données de sécurité identifiant des patients présentant un certain degré d'insuffisance hépatique a conclu que l'incidence et la tendance d'EIAT chez les patients recevant des comprimés de chlorure de méthylthioninium étaient cohérentes avec celles observées dans la base de données regroupées de sécurité, et par conséquent aucun avertissement ou ajustement de dose n'est requis en fonction de l'insuffisance hépatique légère à modérée. Il n'existe aucune donnée pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Étude de la toxicité à doses répétées

Dans des études de la toxicité à doses répétées, la dose sans effet nocif observable (DSENO) déterminée était de 600 mg/quatre jours. Par conséquent, dans les études non cliniques, des effets ont été observés uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

#### Génotoxicité

Il a été démontré que le chlorure de méthylthioninium est mutagène dans des essais de mutation génétique sur des bactéries et cellules de lymphome de souris, mais pas dans des essais sur le micronoyau *in vivo* chez la souris lorsqu'il était administré par voie intraveineuse à 62 mg/kg.

#### Carcinogénicité

Quelques éléments indiquant une activité carcinogène du chlorure de méthylthioninium chez des souris et des rats mâles, des éléments équivoques d'activité carcinogène chez des souris femelles et aucun élément d'activité carcinogène chez des rats femelles ont été observés.

#### Toxicité sur la reproduction

Dans des études chez l'animal, le chlorure de méthylthioninium a entraîné des résultats de développement indésirables chez les rats et les lapins lorsqu'il était administré par voie orale pendant l'organogénèse. Par mesure de précaution, l'utilisation du chlorure de méthylthioninium pendant la grossesse est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Des études figurant dans des ouvrages ont suggéré qu'une exposition de chlorure de méthylthioninium entraîne la réduction de la mobilité des spermatozoïdes *in vitro* et des effets tératogènes sur le développement embryon-fœtal chez les rats et les lapins. Toutefois, aucune mesure uniforme de l'effet de l'administration de chlorure de méthylthioninium sur le système reproductif des rats mâles et femelles n'a été observée après 3 mois de traitement par voie orale.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Acide stéarique 50 (E570)  
Lécithine de soja (E322)  
Cellulose microcristalline (E460)  
Hypromellose 2208 (E464)  
Mannitol (E421)  
Talc (E553b)  
Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)  
Enrobage du comprimé

Acide méthacrylique - copolymère de méthacrylate de méthyle (1:1)  
Acide méthacrylique - copolymère de méthacrylate de méthyle (1:2)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Citrate de triéthyle (E1505)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette alvéolée en polyamide/aluminium/PVC avec film aluminium enfonçable.

Une boîte contient 8 comprimés à libération prolongée.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1470/001

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 août 2020

Date du dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

Etui en carton

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lumeblue 25 mg comprimés à libération prolongée  
chlorure de méthylthioninium

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération prolongée contient 25 mg de chlorure de méthylthioninium.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de la lécithine de soja. Lire la notice avant utilisation.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés à libération prolongée.  
8 comprimés à libération prolongée.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.  
Avaler en entier. Ne pas écraser ou mâcher les comprimés.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

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

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/20/1470/001

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

Lumeblue

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D</b>
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**Plaquette**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lumeblue 25 mg comprimés à libération prolongée  
chlorure de méthylthioninium

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Cosmo Technologies Ltd

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

## **B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

### **Lumeblue 25 mg comprimés à libération prolongée** chlorure de méthylthioninium

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Lumeblue et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lumeblue ?
3. Comment prendre Lumeblue ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lumeblue ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Lumeblue et dans quels cas est-il utilisé ?**

Lumeblue contient du chlorure de méthylthioninium (également connu sous le nom de bleu de méthylène). Ce médicament est un colorant bleu.

Ce médicament est utilisé chez les adultes pour colorer temporairement le colon (gros intestin) avant une coloscopie, pendant laquelle un instrument souple est inséré dans le rectum afin de visualiser l'intérieur de l'intestin. La coloration permet au médecin de voir la paroi du colon plus distinctement et d'améliorer la détection d'anomalies.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lumeblue ?**

##### **Ne prenez jamais Lumeblue**

- si vous êtes allergique au **chlorure de méthylthioninium**, aux **arachides** ou au **soja**, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si l'on vous a dit que vous présentez un **déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)** ;
- si vous êtes **enceinte** ou si vous pensez **être enceinte**, ou si vous **allaitez**, puisque votre médecin peut décider que vous n'avez pas besoin de prendre ce médicament avant la procédure.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Lumeblue :

- Si vous prenez certains médicaments antidépresseurs ou médicaments pour une maladie psychiatrique. Tels que :
  - un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), des antidépresseurs tels que la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline, le citalopram, l'escitalopram et la zimélidine ;
  - le bupropion, la venlafaxine, la mirtazapine, la clomipramine, la buspirone ;
  - les médicaments dans la catégorie des inhibiteurs de monoamine oxydase (souvent utilisés pour traiter la dépression).

L'administration du chlorure de méthylthioninium par injection (dans une veine) chez les patients prenant ces médicaments a parfois entraîné une complication potentiellement mortelle appelée syndrome sérotoninergique. Il n'existe aucune donnée sur l'apparition ou non d'un syndrome sérotoninergique lorsque le chlorure de méthylthioninium est administré sous forme de comprimé. Votre médecin décidera de ce que vous devez faire si vous prenez un antidépresseur ou un autre médicament pour traiter une maladie psychiatrique.

Ce médicament peut provoquer une réaction de photosensibilité de la peau (réaction de type coup de soleil) lors d'exposition à des sources lumineuses puissantes, comme les appareils de photothérapie, les éclairages des salles d'opération et les oxymètres de pouls. Des mesures de protection contre l'exposition à la lumière doivent être prises.

Votre urine ou vos selles peuvent prendre une couleur bleu-vert et la peau peut se colorer en bleu, si vous êtes traité(e) par ce médicament. Il faut s'attendre à cette décoloration, qui disparaîtra après la fin du traitement.

Ce médicament pourrait affecter les résultats des instruments de surveillance utilisés pour mesurer le taux d'oxygène dans le sang ou la profondeur de l'anesthésie.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré chez des enfants et adolescents de moins de 18 ans car il n'existe aucune donnée sur la sécurité et l'efficacité de ce médicament pour ce groupe d'âge.

### **Autres médicaments et Lumeblue**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

D'autres médicaments et Lumeblue pris ensemble peuvent affecter la façon dont chacun fonctionne séparément ou dont ils sont transformés et éliminés par le corps.

En plus des antidépresseurs et autres médicaments pour maladies psychiatriques mentionnés sous « Avertissements et précautions », vous devriez informer votre médecin, avant de prendre ce médicament, si vous prenez également ou qu'il vous a été récemment administré :

- Des médicaments pour traiter un rythme cardiaque irrégulier tels que l'amiodarone, la digoxine et la quinidine ;
- De la warfarine pour prévenir l'apparition de caillots sanguins ;
- Des médicaments pour traiter le cancer tels que l'alectinib, l'évérolimus, le lapatinib, le nilotinib et le topotécane ;
- Des médicaments pour empêcher le rejet d'organes après une greffe, tels que la ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus ;
- Des médicaments pour traiter l'infection au VIH, tels que le ritonavir et le saquinavir ;
- Des médicaments pour traiter les migraines, tels que la dihydroergotamine et l'ergotamine ;
- Des médicaments pour traiter l'anxiété et les insomnies, tels que le diazépam ;
- Des sédatifs tels que le midazolam et le propofol ;
- Des antihistaminiques pour traiter les allergies, tels que la diphenhydramine ou la prométhazine ;
- Du probénécide pour traiter la goutte ;
- De la phénytoïne pour traiter l'épilepsie ;
- Du pimozide pour traiter la psychose ou la schizophrénie ;
- Des médicaments pour traiter des douleurs sévères, tels que l'alfentanil, le fentanyl et la péthidine (également connue sous le nom de mépéridine) ;
- De la cimétidine pour traiter les ulcères de l'estomac et les reflux acides ;
- De la metformine pour traiter le diabète de type 2 ;
- De l'aciclovir pour traiter les infections au virus herpès simplex (par ex. boutons de fièvre, verrues génitales) et le virus varicelle-zona (par ex. varicelle, zona).



## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, n'utilisez pas ce médicament car l'on ne sait pas s'il peut nuire à un enfant à naître.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin peut décider que vous n'avez pas besoin de ce médicament si vous devez avoir une coloscopie pendant que vous allaitez.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Lumeblue n'affectera probablement pas votre capacité à conduire des véhicules ou utiliser des machines. Cependant, si vous souffrez d'effets indésirables pouvant affecter votre capacité à conduire des véhicules ou utiliser des machines en toute sécurité, tels que la migraine, les étourdissements, ou un trouble de la vision, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

## **Lumeblue contient de la lécithine de soja.**

Si vous êtes allergique aux **arachides** ou au **soja**, ne prenez pas ce médicament.

## **3. Comment prendre Lumeblue ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Le médicament est fourni sous forme de comprimés. Ils doivent être avalés en entier car ils disposent d'un enrobage spécial pour s'assurer qu'ils traversent votre estomac et ne se brisent qu'une fois arrivés dans votre intestin pour libérer le chlorure de méthylthioninium qui colore le colon en bleu. Vous ne devez pas les écraser ni les mâcher.

Vous recevrez une boîte contenant 8 comprimés (un total de 200 mg de chlorure de méthylthioninium). Ils doivent être pris sur une période de 2 heures, la nuit précédant votre coloscopie. Votre médecin vous expliquera comment vous devez prendre les comprimés, qui sont normalement pris en association avec une solution de lavage intestinal (un médicament pour laver votre colon).

## **Prenez les comprimés tel qu'indiqué par votre médecin.**

Les instructions typiques sont :

1. Après avoir bu au moins 1 litre de solution de lavage intestinal (ou d'eau) prenez la première dose de 3 comprimés.
2. Attendez une heure avant de prendre la deuxième dose de 3 comprimés.
3. Attendez une heure de plus, puis prenez la dernière dose de 2 comprimés.

## **Si vous avez pris plus de Lumeblue que vous n'auriez dû**

La boîte contient une dose complète de Lumeblue. Par conséquent, il est impossible de prendre plus de Lumeblue que vous ne le devriez. Toutefois, si vous preniez plus de comprimés que vous ne le devriez, vous pourriez souffrir de certains effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4. Si vous pensez avoir pris plus de ce médicament que vous n'auriez dû, veuillez en informer votre médecin ou un(e) infirmier/ère dès que possible.

Si vous remarquez l'un des symptômes suivants vous devez en parler à votre médecin immédiatement :

- Nausées ou vomissements, ou douleur abdominale ;
- Cœur battant anormalement vite, ou douleur thoracique ;
- Poitrine serrée ou difficultés à respirer (par ex. essoufflements) ;
- Confusion, étourdissements, ou maux de tête ;
- Transpiration, tremblements, sensation de faiblesse, peau plus pâle que d'habitude, ou peau devenant bleue ;
- Une augmentation de méthémoglobine (une forme anormale d'hémoglobine dans le sang) ;
- Hypertension.

### **Si vous oubliez de prendre une dose ou plus de Lumeblue**

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre, prenez la dose suivante de comprimés selon le schéma posologique de la solution de lavage intestinal donné par votre médecin. Il peut être utile de programmer une alarme pour vous rappeler quand prendre votre médicament.

### **Si vous arrêtez de prendre Lumeblue**

Lors de votre coloscopie, informez votre médecin que vous n'avez pas pris tous les comprimés. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants sont très fréquents, mais informez votre médecin ou infirmier/ère si vous êtes inquiet/ète à propos des effets indésirables dont vous souffrez:

### **Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Décoloration de l'urine
- Décoloration des fèces
- Étourdissements
- Troubles de votre perception du goût
- Sensation de picotements ou de fourmillements
- Douleur ou gêne dans les mains ou les pieds
- Décoloration bleue de la peau
- Transpiration

### **Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)**

- Nausées
- Vomissements
- Douleur abdominale ou thoracique
- Maux de tête
- Anxiété

### **Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- Symptômes similaires au rhume, incluant un nez bouché ou qui coule
- Migraine
- Hypotension
- Toux
- Vomissements de sang

- Décoloration de la peau similaire à une ecchymose
- Sueurs nocturnes
- Démangeaisons
- Éruption cutanée
- Vaisseaux sanguins dilatés (en « araignée »)
- Douleur au niveau du dos ou des flancs
- Quantités anormalement élevées d'urine, ou douleur ou difficulté au moment d'uriner
- Douleur générale
- Frissons

#### **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

- Signes de syndrome sérotoninergique, tels que des spasmes musculaires, une maladresse, des tremblements, de la confusion ou autres troubles mentaux
- Signes d'une réaction anaphylactique tels qu'éruption cutanée avec démangeaisons, gonflement de la langue ou de la gorge, essoufflements.
- Sensibilité à la lumière

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Lumeblue ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Lumeblue**

- La substance active est le chlorure de méthylthioninium. Chaque comprimé à libération prolongée contient 25 mg de chlorure de méthylthioninium.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : acide stéarique 50 (E570), lécithine de soja (E322) - voir rubrique 2 sous la mention « Lumeblue contient de la lécithine de soja. », cellulose microcristalline (E460), hypromellose 2208 (E464), mannitol (E421), talc (E553b), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b)  
Enrobage du comprimé : acide méthacrylique - copolymère de méthacrylate de méthyle, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), citrate de triéthyle (E1505)

#### **Comment se présente Lumeblue et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés à libération prolongée Lumeblue sont blanc cassé à bleu clair, ronds, biconvexes et entérosolubles. Les comprimés à libération prolongée sont fournis dans des plaquettes alvéolées contenant 8 comprimés.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>