

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lumeblue 25 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 25 mg methylthioniniumchloride.

Hulpstoffen met bekend effect

Lumeblue bevat 3 mg sojalecithine per tablet met verlengde afgifte.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Gebroken witte tot lichtblauwe, ronde, biconvexe, maagsapresistente tabletten met afmetingen van ongeveer 9,5 mm x 5,3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lumeblue is geïndiceerd als een diagnosticum dat de visualisatie van colorectale laesies verbetert bij volwassen patiënten die een colonoscopie voor screening of controle ondergaan (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen, inclusief ouderen (≥ 65 jaar)

De aanbevolen totale dosering is 200 mg methylthioniniumchloride, wat overeenkomt met acht tabletten van 25 mg.

De totale dosering van het diagnosticum moet oraal worden ingenomen vóór of na de inname van een laag volume (bijv. 2 liter) of hoog volume (bijv. 4 liter) darmspoelingspreparaat op basis van polyethyleenglycol (PEG) en moet worden voltooid op de avond voorafgaand aan de colonoscopie om te garanderen dat de tabletten op tijd de dikke darm bereiken en plaatselijk het methylthioniniumchloride afgeven vóór de colonoscopie.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Het diagnosticum dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis, aangezien er geen gegevens zijn voor deze patiëntengroep en methylthioniniumchloride voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.2.).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis. Er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lumeblue bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Lumeblue is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt zonder deze fijn te stampen, te breken of te kauwen. De tabletten hebben een maagsapresistente omhulling die de afgifte van de kleurstof in de dikke darm mogelijk maakt. Het kapotmaken van de maagsapresistente omhulling door de tabletten fijn te stampen of te kauwen, kan resulteren in een vroegtijdige afgifte van de kleurstof in het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal, en een mogelijke vermindering van de doeltreffendheid van de behandeling.

De patiënt moet het diagnosticum volgens het onderstaande doseringsschema innemen met de darmspoelingskuur met laag volume (bijv. 2 liter) of hoog volume (bijv. 4 liter) op basis van PEG die is gekozen door de zorgverlener:

- De eerste dosis van 3 tabletten moet worden ingenomen na ten minste 1 liter te drinken van het darmspoelingspreparaat;
- De tweede dosis van 3 tabletten moet 1 uur na de eerste dosis worden ingenomen;
- De laatste dosis van 2 tabletten moet 1 uur na de tweede dosis worden ingenomen.

De tabletten moeten oraal worden ingenomen met het darmspoelingspreparaat dat door de zorgverlener is gekozen of met equivalente hoeveelheden water, en het voorgestelde doseringsschema is compatibel met volledige doses of gesplitste doses van het darmspoelingspreparaat.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, pinda's of soja, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Patiënten met een bekende glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie;
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serotoninesyndroom

Serotoninesyndroom is waargenomen bij het gebruik van methylthioniniumchloride wanneer het intraveneus wordt toegediend in combinatie met serotonerge geneesmiddelen. Het is niet bekend of er een risico is op serotoninesyndroom wanneer methylthioniniumchloride oraal wordt toegediend ter voorbereiding op een colonoscopie. Patiënten die behandeld worden met methylthioniniumchloride in combinatie met serotonerge geneesmiddelen, dienen te worden gecontroleerd op het optreden van serotoninesyndroom. Als er symptomen van serotoninesyndroom optreden, stop dan met het gebruik van Lumeblue en start een ondersteunende behandeling (zie rubriek 4.5).

Fotosensitiviteit

Methylthioniniumchloride kan een cutane fotosensitiviteitsreactie veroorzaken bij blootstelling aan sterke lichtbronnen, zoals fototherapie en lampen in operatiekamers, of bij plaatselijke blootstelling door licht uitzendende apparaten zoals pulsoxymeters.

Adviseer patiënten om beschermende maatregelen te treffen tegen blootstelling aan licht, omdat fotosensitiviteit kan optreden na toediening van methylthioniniumchloride.

Algemene verkleuring

Methylthioniniumchloride geeft urine en ontlasting een blauwgroene kleur en de huid een blauwe kleur, hetgeen een belemmering kan vormen voor de diagnostisering van cyanose.

Interferentie met *in-vivo*controleapparaten

Onjuiste metingen met de pulsoxymeter

Door de aanwezigheid van methylthioniniumchloride in het bloed kan pulsoxymetrie resulteren in een onderschatting van de zuurstofverzadiging. Als er een meting van de zuurstofverzadiging uitgevoerd moet worden na toediening van Lumeblue, is het raadzaam om de zuurstofverzadiging met behulp van CO-oxymetrie te controleren, indien beschikbaar.

Bispectrale-indexcontrole

Er is een daling in de bispectrale index (BIS) waargenomen na toediening van middelen met methylthioniniumchloride. Als Lumeblue tijdens een operatie wordt toegediend, dienen er alternatieve maatregelen toegepast te worden om de diepte van de anesthesie te bepalen.

Waarschuwing betreffende hulpstoffen

Lumeblue bevat sojalecithine. Als een patiënt allergisch is voor pinda's of soja, mag dit diagnosticum niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende geneesmiddelinteracties zijn waargenomen bij geneesmiddelen die methylthioniniumchloride bevatten.

Serotonerge geneesmiddelen

Ernstige reacties van het centraal zenuwstelsel (CZS) zijn waargenomen nadat methylthioniniumchloride intraveneus werd toegediend bij patiënten die bepaalde psychiatrische geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.4). De gemelde gevallen kwamen voor bij patiënten die specifieke serotonerge psychiatrische geneesmiddelen gebruikten, namelijk een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), een serotonine-norepinefrineheropnameremmer (SNRI), monoamine-oxidaseremmers of clomipramine. Het is niet bekend of er een risico is op serotoninesyndroom wanneer methylthioniniumchloride oraal wordt toegediend ter voorbereiding van een colonoscopie.

In klinische onderzoeken was de maximale systemische blootstelling aan methylthioniniumchloride (maximale plasmaconcentratie [C_{max}]) lager bij oraal toegediende methylthioniniumchloride dan bij intraveneus toegediende methylthioniniumchloride, wat duidt op een lager risico op systemische effecten zoals serotoninesyndroom bij oraal ingenomen methylthioniniumchloride dan bij intraveneus toegediende methylthioniniumchloride.

Stoffen gemetaboliseerd door cytochroom-P450-enzymen

Er is beperkte informatie beschikbaar betreffende gelijktijdig gebruik van methylthioniniumchloride met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP-iso-enzymen. *In-vitro*studies wijzen erop

dat methylthioniniumchloride een reeks van CYP-iso-enzymen *in vitro* remt, waaronder 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4/5. Deze interacties kunnen een klinische relevantie hebben bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die gemetaboliseerd worden door een van deze enzymen (bv. warfarine, fenytoïne, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, pimozide, kinidine, sirolimus en tacrolimus).

Lumeblue mag gelijktijdig worden toegediend met anesthetica/analgetica en/of sedativa/anxiolytica die vaak worden gebruikt tijdens een colonoscopie en die worden verwijderd door middel van reacties van hepatische CYP's, zoals: midazolam, propofol, diazepam, difenhydramine, promethazine, meperidine en fentanyl. De klinische gevolgen van wijzigingen in plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van deze metabolische enzymen en transporters, zijn niet bekend maar kunnen niet worden uitgesloten.

Methylthioniniumchloride induceert CYP-iso-enzymen 1A2 en 2B6 in in cultuur gebrachte menselijke hepatocyten, terwijl het 3A4 niet induceert bij geringe concentraties tot 40 µm. Deze interacties hebben naar verwachting echter geen klinische relevantie voor de enkelvoudige toepassing van Lumeblue.

Interacties met transporters

Er is beperkte informatie beschikbaar betreffende gelijktijdig gebruik van Lumeblue met geneesmiddelen die remmers zijn van P-gp en OAT3. Uit *in-vitro* studies bleek dat methylthioniniumchloride een mogelijk substraat is van de membraantransporteiwitten P-gp, OCT2, MATE1 en MATE2-K en OAT3. Geneesmiddelen die remmers zijn van deze transporters hebben de potentie om de uitscheiding van methylthioniniumchloride minder efficiënt te maken. Methylthioniniumchloride staat bekend als een krachtige remmer van de transporters OCT2, MATE1 en MATE2-K. De klinische gevolgen van de remming zijn niet bekend. De toediening van Lumeblue heeft de potentie om tijdelijk de blootstelling van geneesmiddelen te vergroten die primair door de nieren worden geklaard met behulp van de OCT2/MATE-route, waaronder cimetidine, metformine en aciclovir. De klinische impact van deze *in-vitro*-interacties is naar verwachting minimaal door de korte toedieningsperiode van Lumeblue (ongeveer 3 uur).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van methylthioniniumchloride bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Vanwege de mogelijke reproductietoxiciteit, het bewijs dat methylthioniniumchloride de placenta kan passeren en de optie om een colonoscopie uit te voeren zonder ondersteunend gebruik van een visualiserende stof, is Lumeblue gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van methylthioniniumchloride/metabolieten in de moedermelk. Uit dieronderzoek is gebleken dat methylthioniniumchloride/metabolieten mogelijk worden uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt vóór en na behandeling met Lumeblue (zie rubriek 4.3).

Voordat Lumeblue wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft, dient overwogen te worden of het onderzoek kan worden uitgesteld totdat de moeder is gestopt met het geven van borstvoeding, of dat het nodig is om methylthioniniumchloride toe te dienen als een visualiserende stof voor haar colonoscopie, waarbij de theoretische uitscheiding van werkzame stoffen/metabolieten in de moedermelk in ogenschouw genomen moet worden. Als de toediening noodzakelijk wordt

geacht, dient de borstvoeding te worden onderbroken en de afgekolfde melk te worden weggegooid. Doorgaans wordt geadviseerd de borstvoeding 8 dagen na de toediening van methylthioniniumchloride te herstarten, op basis van de halfwaardetijd van methylthioniniumchloride van 15 ± 5 uur.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de impact van methylthioniniumchloride op de vruchtbaarheid. Uit dieronderzoek en *in-vitro* studies met methylthioniniumchloride is reproductietoxiciteit gebleken. *In vitro* is aangetoond dat methylthioniniumchloride de motiliteit van menselijk sperma op een dosisafhankelijke wijze vermindert. Ook is aangetoond dat het de groei van gekweekte tweecellige muizenembryo's remt (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lumebly heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is vastgesteld dat middelen met methylthioninium symptomen veroorzaken zoals migraine, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, slaperigheid, verwarring en stoornissen van het gezichtsvermogen. Patiënten die bijwerkingen ervaren die mogelijk invloed hebben op het vermogen om veilig te rijden of machines te bedienen, moeten deze activiteiten staken zolang de bijwerkingen aanwezig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Lumebly veroorzaakt vaak chromaturie (32,4%) en verkleurde ontlasting (13,4%), die geleidelijk afnemen na verloop van enkele dagen. Lumebly wordt in verband gebracht met tijdelijke misselijkheid en braken.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen worden ingedeeld in de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

De onderstaande gegevens zijn gebaseerd op klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met Lumebly. Alle bijwerkingen die met een hogere frequentie dan in de placebogroep voorkwamen, zijn gemeld. Ook de bijwerkingen met gekende frequenties die gemeld zijn bij de intraveneuze toediening van methylthioniniumchloride voor de behandeling van methemoglobinemie, zijn opgenomen in de volgende tabel.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^a	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid ^b	Zeer vaak
	Dysgeusie ^b	Zeer vaak
	Paresthesie ^b	Zeer vaak
	Angst ^b	Vaak
	Hoofdpijn ^b	Vaak
	Migraine	Soms
	Serotoninesyndroom (bij gelijktijdig gebruik van serotonerge geneesmiddelen, zie rubriek 4.4 en 4.5)	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest	Soms
	Neusverstopping	Soms
	Loopneus	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Verkleurde ontlasting	Zeer vaak
	Buikpijn	Vaak
	Braken ^c	Vaak
	Misselijkheid ^c	Vaak
	Hematemese	Soms
	Diarree	Soms
	Abdominaal ongemak	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidverkleuring (blauw) ^{b,c}	Zeer vaak
	Zweten ^b	Zeer vaak
	Ecchymose	Soms
	Nachtzweten	Soms
	Pruritus	Soms
	Uitslag	Soms
	Teleangiëctasie	Soms
	Fotosensitiviteit	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in de ledematen ^b	Zeer vaak
	Pijn in de flanken	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie	Zeer vaak
	Polyurie	Soms
	Dysurie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de borst ^b	Vaak
	Pijn	Soms
	Rillingen	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Proceduregerelateerde misselijkheid	Soms

^a De opname van anafylactische reacties in de tabel is een weerspiegeling van sporadische en spontane vermeldingen in de literatuur. Er zijn geen anafylactische reacties vastgesteld tijdens klinische onderzoeken met Lumeblue.

^b Deze termen zijn opgenomen omdat ze zeer vaak of vaak werden waargenomen in klinische onderzoeken met methylthioniniumchloride via intraveneuze toediening.

^c Voor meer informatie zie onderstaande rubriek: Beschrijving van specifieke bijwerkingen.

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Frequente bijwerkingen

Uit de gepoolde veiligheidsgegevens van het klinische programma bleek dat de meest voorkomende tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) chromaturie en verkleurde ontlasting zijn, zoals hierboven beschreven. Bovendien werd huidverkleuring gemeld in klinische onderzoeken met

methylthioniniumchloride dat intraveneus werd toegediend, wat kan interfereren met *in-vivo*controleapparaten (zie rubriek 4.4).

Serotoninesyndroom

Serotoninesyndroom is waargenomen bij het gebruik van methylthioniniumchloride wanneer het intraveneus wordt toegediend in combinatie met serotonerge geneesmiddelen. Patiënten die behandeld worden met methylthioniniumchloride in combinatie met serotonerge geneesmiddelen dienen te worden gecontroleerd op het optreden van serotoninesyndroom. Als er symptomen van serotoninesyndroom optreden, stop dan met de behandeling en start een ondersteunende behandeling (zie rubriek 4.5).

Misselijkheid en braken

Misselijkheid en braken zijn erkende bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van darmspoelingspreparaten op basis van PEG. In klinische onderzoeken hadden patiënten echter meer kans op misselijkheid en braken wanneer ze Lumeblue kregen in combinatie met een darmspoelingsmiddel dan wanneer ze alleen het darmspoelingsmiddel kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het diagnosticum vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Uit beschikbare informatie van andere middelen met methylthioniniumchloride die intraveneus of via andere niet-orale wegen worden toegediend, blijkt dat een overdosering kan resulteren in een verergering van bijwerkingen. De toediening van grote intraveneuze doses (cumulatieve dosis ≥ 7 mg/kg) van methylthioniniumchloride veroorzaakte misselijkheid, braken, beklemmend gevoel op de borst, pijn op de borst, dyspneu, tachypneu, tachycardie, ongerustheid, zweten, tremor, mydriase, blauwgroene verkleuring van de urine, blauwkleuring van de huid en slijmvliesen, buikpijn, duizeligheid, paresthesie, hoofdpijn, verwarring, hypertensie, lichte methemoglobinemie (tot 7%) en veranderingen in het elektrocardiogram (afvlakking of inversie van de T-golf). Deze effecten gaan doorgaans binnen 2 tot 12 uur na de toediening over.

In geval van een overdosering van Lumeblue dient de patiënt bewaakt te worden tot de tekenen en symptomen zijn verdwenen. Hierbij moet er gecontroleerd worden op cardiopulmonale, hematologische en neurologische toxiciteiten, en moeten er, indien nodig, ondersteunende maatregelen worden genomen.

Pediatrische patiënten

Hyperbilirubinemie is waargenomen bij zuigelingen na toediening van 20 mg/kg methylthioniniumchloride. Twee zuigelingen zijn overleden na toediening van 20 mg/kg methylthioniniumchloride. Beide zuigelingen hadden een complexe medische toestand en het methylthioniniumchloride was slechts ten dele verantwoordelijk.

De pediatrische patiënt moet bewaakt worden, de methemoglobinespiegel moet worden gecontroleerd en indien nodig moeten er passende ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostische stoffen, overige diagnostische stoffen, ATC-code: V04CX

Werkingsmechanisme

Lumebblue is een multimatrix (MMX)-formule met vertraagde en verlengde afgifte in de vorm van tabletten die ieder 25 mg methylthioniniumchloride bevatten als een gedroogde stof. De tabletten hebben een maagsapresistente omhulling die stabiel is bij een lage pH-waarde (in de maag) maar afbreekt bij een pH-waarde van 7 of hoger, die normaal wordt bereikt in het terminale ileum. Nadat de omhulling is opgelost, zorgt de MMX-formule met verlengde afgifte voor een trage afscheiding van de methylthioniniumchloride-kleurstof, wat resulteert in een homogene en verlengde verspreiding ervan op het oppervlak van het slijmvlies van de dikke darm.

Methylthioniniumchloride staat bekend als een ‘vitale kleurstof’, dit is een kleurstof of verfstof die levende cellen of weefsels kan binnendringen zonder onmiddellijk zichtbare degeneratieve wijzigingen aan te brengen. Methylthioniniumchloride wordt opgenomen door het celmembraan heen in het cytoplasma van actief absorberende cellen zoals die in de dunne en dikke darm, en verkleurt zo het epitheel van die organen. Vitale, absorberende kleurstoffen zoals methylthioniniumchloride benadrukken de oppervlaktestructuur van laesies door gebruik te maken van de verschillende niveaus van actieve kleurstofopname in het slijmvlies, en accentueren zo het contrast en dus ook de verschillen tussen celtypen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal zijn er zeven klinische onderzoeken met Lumebblue uitgevoerd. De werkzaamheid van dit diagnosticum werd geëvalueerd in een centraal fase 3-onderzoek (CB-17-01/06).

Onderzoek CB-17-01/06 was een multicentrisch, multinational, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelgroep ter evaluatie van de detectiegraad van adenomen of carcinen bij patiënten die colonoscopie voor screening of controle ondergaan met *high definition white light* (HDWL)-colonoscopie na de verkleuring en contrastverhoging van slijmvlies van de dikke darm met Lumebblue-tabletten (alleen vergeleken met placebo-tabletten en gouden standaard HDWL-colonoscopie). Alle proefpersonen kregen op de dag voor de colonoscopie in de late namiddag 4 liter darmspoelingspreparaat op basis van PEG. De proefpersonen werden 3, 3 en 2 x 25mg-tabletten voorgeschreven, respectievelijk na de tweede, derde en vierde liter van het darmspoelingsmiddel. De proefpersonen dronken om de 15 minuten ten minste 250 ml van het preparaat, zodat de inname van het onderzoeksgeneesmiddel en het darmspoelingspreparaat 4 uur na de aanvang van het darmspoelingspreparaat was voltooid. Het onderzoek omvatte zowel een arm met een volledige dosis (200 mg) als een arm met een lage dosis (100 mg), die diende ter ondersteuning van het blinderen van de actieve arm met de volledige dosis.

Primair eindpunt: detectiegraad van adenomen (adenoma detection rate, ADR)

Het primaire eindpunt van onderzoek CB-17-01/06 was de ADR gedefinieerd als het percentage van proefpersonen met ten minste één histologisch bewezen adenoom of carcinoom. Histologisch bewezen adenoom werd gedefinieerd als graad 3 tot 4.2 volgens de Wenen-classificatie, of een traditioneel gekarteld adenoom (TSA) of sessiel gekarteld adenoom (SSA). Histologisch bewezen carcinoom werd gedefinieerd als graad 4.3 tot 5.b volgens de Wenen-classificatie. De primaire analysepopulatie werd gedefinieerd als alle gerandomiseerde proefpersonen die ten minste één dosis van de onderzoeksbehandeling hebben gekregen en een colonoscopie hebben ondergaan, ongeacht de voltooiingsstatus. Het primaire eindpunt werd geanalyseerd door middel van een logistische regressie waarbij behandeling, centrum, leeftijd, geslacht, reden voor colonoscopie en aantal excisies werden opgenomen in het regressiemodel als vaste effecten. De resultaten van het primaire eindpunt worden hieronder weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Werkzaamheidsresultaten van onderzoek CB-17-01/06 – primair eindpunt: ADR

Detectiegraad van adenomen (ADR)	Lumebblue vs. placebo
Absolute waarde	56,29% vs. 47,81%

Grootte van effect	8,48%		
Aangepaste oddsratio (OR)	Puntschatting	Grenswaarden van 95%-betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
OR zonder logistische regressie	1,41	[1,09; 1,81]	0,0099
OR met logistische regressie	1,46	[1,09; 1,96]	0,0106
OR met logistische regressie exclusief excisies als covariabele van de regressie	1,51	[1,15; 1,97]	0,0027

Secundair eindpunt: percentage van vals-positieve resultaten (false positive rate, FPR)

Het FPR werd geïntroduceerd ter controle van het percentage van mogelijke vals-positieve onderzoeksresultaten, omdat een hoog FPR zou wijzen op een hogere bemonsteringsfrequentie in de groep met Lumeblue zonder een gelijktijdige stijging van de ‘slagingskans’ voor het opsporen van patiënten met positieve laesies (adenomen of carcinomen). Hierbij werd een positief verschil verondersteld tussen Lumeblue en placebo (d.w.z. een stijging in het FPR) en werd een maximumdrempel (marge voor non-inferioriteit) ingesteld op 15%.

Tabel 2 en tabel 3 hieronder tonen het FPR op het niveau van de proefpersonen én van de excisies. Lumeblue was statistisch gezien niet inferieur ten opzichte van placebo in het FPR op het niveau van de proefpersonen én van de excisies. Het FPR op het niveau van de proefpersonen was numeriek lager (-6,44%) in de behandelingsgroep dan in de placebogroep. Op het niveau van de excisies was het FPR van Lumeblue numeriek iets groter (+ 2,63%) dan placebo, hoewel dit niet klinisch significant werd bevonden. Deze gegevens tonen de werkzaamheid van Lumeblue aan bij het visualiseren van laesies die vervolgens adenomen en carcinomen bleken te zijn.

Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten van het onderzoek CB-17-01/06 – secundair eindpunt: FPR (niveau van proefpersonen)

Percentage van vals-positieve resultaten (FPR) (niveau van proefpersonen)	Lumeblue/placebo		
Absolute waarde	23,31% vs. 29,75%		
Aangepaste oddsratio (OR)	Puntschatting	Grenswaarden van 95%-betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
Grootte van effect = verschil in FPR ($\geq$ 15%-drempel voor verwerpen van nulhypothese)	-6,44	[-13,07; 0,19]	< 0,0001

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten van het onderzoek CB-17-01/06 – secundair eindpunt: FPR (niveau van excisies)

Percentage van vals-positieve resultaten (FPR) (niveau van excisies)	Lumeblue/placebo		
Absolute waarde	49,79% vs. 47,16%		
Aangepaste oddsratio (OR)	Puntschatting	Grenswaarden van 95%-betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
Grootte van effect = verschil in FPR ($\geq$ 15%-drempel voor verwerpen van nulhypothese)	2,63	[-1,55; 6,81]	< 0,0001

De onderstaande tabellen tonen meer vooraf en achteraf vastgestelde klinisch significante eindpunten van het centrale fase 3-onderzoek (CB17-01/06):

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van het onderzoek CB-17-01/06 – secundair eindpunt: percentage van proefpersonen met ten minste één adenoom

Percentage van proefpersonen met ten minste één adenoom	Lumebblue/placebo		
Absolute waarde	55,88% vs. 47,18%		
Aangepaste oddsratio (OR)	Puntschatting	Grenswaarden van 95%-betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
Grootte van effect = verschil in percentage	8,69	[2,41; 14,98]	0,0082
OR zonder logistische regressie	1,42	[1,10; 1,83]	0,0082

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van het onderzoek CB-17-01/06 – verkennend eindpunt: percentage van proefpersonen met ten minste één niet-poliepachtige laesie

Percentage van proefpersonen met ten minste één niet-poliepachtige laesie	Lumebblue/placebo		
Absolute waarde	43,92% vs. 35,07%		
Aangepaste oddsratio (OR)	Puntschatting	Grenswaarden van 95%-betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
Grootte van effect = verschil in percentage	8,84%	[2,70; 14,99]	0,0056
OR zonder logistische regressie	1,45	[1,12; 1,88]	0,0056
OR met logistische regressie	1,66	[1,21; 2,26]	0,0015

Tabel 6: Analyse achteraf: percentage van proefpersonen met ten minste één niet-poliepachtig adenoom of carcinoom

Percentage van proefpersonen met ten minste één niet-poliepachtig adenoom of carcinoom	Lumebblue/placebo		
Absolute waarde	25,77% vs. 19,21%		
Aangepaste oddsratio (OR)	Puntschatting	Grenswaarden van 95%-betrouwbaarheidsinterval	p-waarde
Grootte van effect = verschil in percentage	6,57%	[1,31; 11,82]	0,0167
OR zonder logistische regressie	1,46	[1,08; 1,98]	0,0167

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Klinische onderzoeken tonen aan dat methylthioniniumchloride snel wordt opgenomen via de orale weg en door weefsels. Het merendeel van de dosis wordt via de urine uitgescheiden, doorgaans in de vorm van leucomethylthioniniumchloride.

Absorptie

Na orale toediening van Lumebblue in een totale dosis van 200 mg (8 tabletten met verlengde afgifte, ieder 25 mg) bij gezonde proefpersonen, was de maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, met een mediane tijdsduur tot de piekconcentratie ($T_{\max}$) van 16 uur (10 - 24 uur). De absolute biologische beschikbaarheid bedroeg ongeveer 100%.

Biotransformatie

Methylthioniniumchloride remt een reeks van CYP-iso-enzymen *in vitro*, waaronder 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4/5 en induceert CYP-iso-enzymen 1A2 en 2B6, maar niet 3A4, in in cultuur gebrachte menselijke hepatocyten. *In vitro* treedt methylthioniniumchloride op als een substraat en een

zwakke remmer van P-gp, en als een substraat van OAT3, OCT2, MATE1 en MATE2-K (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Eliminatie

In een klinisch fase 1-onderzoek met 200 mg Lumeblue was de cumulatieve uitscheiding van ongewijzigde methylthioniniumchloride op 60 uur na de dosis ongeveer $39 \pm 16\%$ van de toegediende dosis. De gemiddelde terminale halfwaardetijd ($T_{1/2}$) bedroeg ongeveer 15 uur.

Bijzondere populaties

In klinische onderzoeken toonden subgroepanalyses op basis van leeftijd en geslacht geen verschil aan in veiligheid en werkzaamheid. Er zijn beperkte gegevens over patiënten van ≥ 75 jaar.

Ouderen

Lumeblue werd onderzocht bij proefpersonen die colonoscopie voor screening of controle ondergingen, met een gemiddelde leeftijd van 58,4 jaar (spreiding van 21 tot 80 jaar) en 250 proefpersonen van ten minste 65 jaar oud. De proefpersonenpopulatie was dus representatief voor de bedoelde klinische populatie, hoewel er beperkte gegevens zijn over patiënten van ≥ 75 oud. In het algemeen was het veiligheidsprofiel van dit diagnosticum grotendeels hetzelfde, ongeacht de leeftijd. Daarom wordt voorgesteld dat er noch waarschuwingen, noch dosisaanpassingen nodig zijn met betrekking tot leeftijd.

Nierfunctiestoornis

Uit retrospectieve analyse van de set van veiligheidsgegevens waarin proefpersonen met een vorm van nierfunctiestoornis werden geïdentificeerd, werd geconcludeerd dat de incidentie en het patroon van TEAE's bij proefpersonen die Lumeblue kregen, overeenstemmen met de waargenomen gepoolde veiligheidsdatabase en dat er dus geen waarschuwingen of dosisaanpassingen nodig zijn met betrekking tot lichte nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis en het diagnosticum dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Uit retrospectieve analyse van de set van veiligheidsgegevens waarin proefpersonen met een vorm van leverfunctiestoornis werden geïdentificeerd, werd geconcludeerd dat de incidentie en het patroon van TEAE's bij proefpersonen die Lumeblue kregen, overeenstemmen met de waargenomen gepoolde veiligheidsdatabase en dat er dus geen waarschuwingen of dosisaanpassingen nodig zijn met betrekking tot lichte tot matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening

In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde toediening van Lumeblue was de dosis waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen (no observed adverse event level, NOAEL) 600 mg/vier dagen. Daarom werden effecten bij niet-klinische onderzoeken uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Genotoxiciteit

Methylthioniniumchloride bleek mutageen in genmutatie-tests met bacteriën en muislymfoomcellen, maar niet in muismicronucleustests *in vivo* bij intraveneuze toediening van 62 mg/kg.

Carcinogeniteit

Bij mannetjesmuizen en mannetjesratten zijn aanwijzingen gevonden voor een carcinogene werking van methylthioniniumchloride. Bij vrouwtjesmuizen waren de aanwijzingen voor een carcinogene werking ambigu en bij vrouwtjesratten zijn geen aanwijzingen voor een carcinogene werking waargenomen.

Reproductietoxicologie

In dieronderzoek veroorzaakte methylthioniniumchloride nadelige effecten op de ontwikkeling van ratten en konijnen na orale toediening tijdens de organogenese. Als voorzorgsmaatregel is het gebruik van methylthioniniumchloride tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Onderzoeken die vermeld worden in de literatuur wijzen erop dat blootstelling aan methylthioniniumchloride resulteert in de vermindering van de motiliteit van sperma *in vitro* en in teratogene effecten op de embryofoetale ontwikkeling bij ratten en konijnen. Er waren echter geen consistente effecten van de toediening van methylthioniniumchloride op de metingen van het voortplantingssysteem van mannetjes- en vrouwtjesratten na drie maanden orale behandeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Stearinezuur 50 (E570)
Sojalecithine (E322)
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose 2208 (E464)
Mannitol (E421)
Talk (E553b)
Silica, colloïdaal watervrij (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling

Methacrylzuur-methylmethacrylaat-copolymeer (1:1)
Methacrylzuur-methylmethacrylaat-copolymeer (1:2)
Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)
Tri-ethylcitraat (E1505)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyamide/aluminium/PVC blisterverpakking met aluminium doordrukstrips.
Verpakkingen bevatten 8 tabletten met verlengde afgifte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1470/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lumeblue 25 mg tabletten met verlengde afgifte
methylothioniniumchloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 25 mg methylothioniniumchloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sojalecithine. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten met verlengde afgifte
8 tabletten met verlengde afgifte.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
In zijn geheel doorslikken. De tabletten niet fijnstampen of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1470/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lumeblue

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lumeblue 25 mg tabletten met verlengde afgifte
methylothioniniumchloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cosmo Technologies Ltd

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lumebblue 25 mg tabletten met verlengde afgifte methylthioniniumchloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit middel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit middel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lumebblue en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lumebblue en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lumebblue bevat methylthioniniumchloride (ook wel methyleenblauw genoemd). Dit middel is een blauwe kleurstof.

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen om de dikke darm tijdelijk te verkleuren voor een colonoscopie, waarbij een flexibel instrument wordt ingebracht in de endeldarm om de binnenkant van de darm te bekijken. Dankzij de verkleuring kan de arts het oppervlak van de dikke darm beter zien en beter afwijkingen opsporen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor **pinda's** of **soja** of voor een van de stoffen in dit middel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Er is u verteld dat u **glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie** heeft.
- U bent **zwanger, denkt zwanger te zijn**, of geeft **borstvoeding**; dan kan uw arts besluiten dat u dit middel niet hoeft in te nemen voor de ingreep.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u bepaalde antidepressiva of een geneesmiddel voor een psychiatrische aandoening inneemt. Zoals:
 - selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI)-antidepressiva zoals fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram en zimeldine;
 - bupropion, venlafaxine, mirtazapine, clomipramine, buspiron;
 - geneesmiddelen die geclassificeerd zijn als monoamine-oxidaseremmers (vaak gebruikt voor de behandeling van depressie).

Injecties (in een ader) van methylthioniniumchloride bij patiënten die ook een van bovenstaande geneesmiddelen innamen, resulteerden soms in een levensbedreigende complicatie, namelijk het serotoninesyndroom. Het is niet bekend of het serotoninesyndroom kan voorkomen wanneer methylthioniniumchloride in de vorm van een tablet wordt gegeven. Uw arts zal beslissen wat er moet gebeuren als u een antidepressivum of een ander geneesmiddel voor een psychiatrische aandoening inneemt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Lumeblue mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar, aangezien niet bekend is of het middel veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Lumeblue nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Andere geneesmiddelen en Lumeblue kunnen samen een invloed hebben op de manier waarop ze werken of worden verwerkt en verwijderd uit het lichaam.

Naast antidepressiva en de andere geneesmiddelen voor psychiatrische aandoeningen die worden genoemd bij ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’, moet u voordat u dit middel inneemt aan uw arts vertellen of u ook een van de volgende geneesmiddelen inneemt of kort geleden heeft ingenomen:

- Geneesmiddelen die een onregelmatige hartslag behandelen, zoals amiodaron, digoxine en kinidine
- Warfarine, om bloedstolsels te voorkomen
- Geneesmiddelen die kanker behandelen, zoals alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib en topotecan
- Geneesmiddelen die afstoting van een orgaantransplantatie voorkomen, zoals ciclosporine, sirolimus en tacrolimus
- Geneesmiddelen die een hiv-infectie behandelen, zoals ritonavir en saquinavir
- Geneesmiddelen die migraine behandelen, zoals dihydroergotamine en ergotamine
- Geneesmiddelen die angst of slapeloosheid behandelen, zoals diazepam
- Verdovende geneesmiddelen zoals midazolam en propofol
- Antihistaminica die allergieën behandelen, zoals difenhydramine of promethazine
- Probenecide om jicht te behandelen
- Fenytoïne om epilepsie te behandelen
- Pimozide om psychose of schizofrenie te behandelen
- Geneesmiddelen die ernstige pijn behandelen, zoals alfentanil, fentanyl en pethidine (ook wel meperidine genoemd)
- Cimetidine om maagzweren en zure reflux te behandelen
- Metformine om diabetes type 2 te behandelen
- Aciclovir om infecties met het herpes-simplexvirus (bv. koortsuitslag, genitale wratten) en varicella-zostervirus (bv. waterpokken, gordelroos) te behandelen

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Gebruik Lumeblue dan niet, aangezien niet bekend is of dit middel uw ongeboren baby kan schaden.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Uw arts kan besluiten dat u dit middel niet hoeft in te nemen als u een colonoscopie moet ondergaan terwijl u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat het innemen van Lumeblue invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als u echter bijwerkingen krijgt die uw rijvaardigheid of vermogen om machines veilig te bedienen kunnen beïnvloeden, zoals migraine, duizeligheid of

stoornissen van uw gezichtsvermogen, dan mag u niet rijden en geen machines bedienen tot u zich beter voelt.

Lumeblue bevat sojalecithine

Neem dit middel niet in als u allergisch bent voor **pinda's** of **soja**.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit middel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het middel is beschikbaar als tabletten. Die moeten in hun geheel worden doorgeslikt omdat ze een speciale omhulling hebben, zodat ze door de maag heen gaan en pas afbreken in uw darmen. Daar geven ze het methylthioniniumchloride af dat de dikke darm blauw kleurt. U mag de tabletten niet fijnstampen of kauwen.

U krijgt een verpakking met 8 tabletten (in totaal 200 mg methylthioniniumchloride). Al die tabletten moeten de avond voor uw colonoscopie worden ingenomen binnen een periode van 2 uur. Uw arts zal aan u uitleggen hoe u de tabletten moet innemen. Doorgaans worden ze samen met de darmvoorbereidingsvloeistof ingenomen (een middel om uw dikke darm schoon te spoelen).

Neem de tabletten in volgens de instructies van uw arts.

Gebruikelijke instructies zijn:

1. Nadat u ten minste 1 liter van de darmvoorbereidingsvloeistof (of water) heeft gedronken, neemt u de eerste dosis van 3 tabletten.
2. Wacht 1 uur en neem dan de tweede dosis van 3 tabletten.
3. Wacht nog een uur en neem dan de laatste dosis van 2 tabletten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

De doos bevat één volledige dosis van Lumeblue. U kunt dus niet te veel Lumeblue innemen. Als u toch te veel tabletten heeft ingenomen, kunt u een of meerdere bijwerkingen krijgen die worden vermeld in rubriek 4. Als u denkt dat u te veel van dit middel heeft ingenomen, vertel dat dan zo snel mogelijk aan uw arts of verpleegkundige.

Als u een van de volgende klachten heeft, dient u dat meteen aan uw arts te vertellen:

- Misselijkheid, braken of buikpijn
- Zeer snelle hartslag of pijn op de borst
- Beklemmend gevoel op de borst of moeite met ademen (bv. ademnood)
- Verwarring, duizeligheid of hoofdpijn
- Zweten, trillen, zich zwak voelen, blekere huid dan normaal of blauwe huid
- Verhoogde methemoglobinespiegel (een abnormale vorm van hemoglobine in het bloed)
- Hoge bloeddruk

Bent u vergeten een of meer doses van dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om vergeten tabletten in te halen, maar neem de volgende dosis van de tabletten volgens het darmspoelingsschema dat u van uw arts heeft gekregen. Het kan nuttig zijn om een alarm in te stellen om u eraan te herinneren wanneer u het middel moet innemen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Vertel uw arts voor de colonoscopie dat u niet alle tabletten heeft ingenomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit middel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk middel kan ook dit middel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen komen vaak voor, maar vertel het aan uw arts of verpleegkundige als u zich zorgen maakt over eventuele bijwerkingen die u heeft:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Verkleurde urine
- Verkleurde ontlasting
- Duizeligheid
- Verandering in uw smaakzin
- Tintelingen of prikkelingen
- Pijn of ongemak in uw handen of voeten
- Blauwe huidverkleuring
- Zweten

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid
- Braken
- Buikpijn of pijn op de borst
- Hoofdpijn
- Angst

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Verkoudheidsachtige klachten, waaronder verstopte of lopende neus
- Migraine
- Lage bloeddruk
- Hoest
- Bloed braken
- Verkleuring op de huid die op een blauwe plek lijkt
- Nachtzweeten
- Jeukende huid
- Uitslag
- Verwijde bloedvaten onder de huid
- Rugpijn of pijn in de zij
- Zeer grote hoeveelheden plassen, of pijn of moeilijkheden bij het plassen
- Algemene pijn
- Rillingen
- Teken van het serotoninesyndroom, zoals spierkrampen, onhandigheid, trillen, verwarring of andere mentale veranderingen
- Teken van een heftige allergische reactie (anafylactische reactie), zoals jeukende uitslag, zwelling van de keel of tong, kortademigheid.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit middel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit middel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd of er zichtbaar mee is geknoeid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is methylthioniniumchloride. Elke tablet met verlengde afgifte bevat 25 mg methylthioniniumchloride.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: stearinezuur 50 (E570), sojalecithine (E322) (zie rubriek 2 onder 'Lumeblue bevat sojalecithine'), microkristallijne cellulose (E460), hypromellose 2208 (E464), mannitol (E421), talk (E553b), colloïdaal watervrij silica (E551), magnesiumstearaat (E470b)
 - Omhulling: methacrylzuur-methylmethacrylaat-copolymeer, talk (E553b), titaniumdioxide (E171), tri-ethylcitraat (E1505)

Hoe ziet Lumeblue eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lumeblue tabletten met verlengde afgifte zijn gebroken witte tot lichtblauwe, ronde, biconvexe, maagsapresistente tabletten. De tabletten met verlengde afgifte worden verstrekt in blisterverpakkingen met 8 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit middel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>