

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lumeblue 25 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa a rilascio prolungato contiene 25 mg di metiltioninio cloruro.

Eccipiente(i) con effetti noti

Lumeblue contiene 3 mg di lecitina di soia per compressa a rilascio prolungato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato.

Compresse da bianco sporco ad azzurro, rotonde, biconvesse, con rivestimento enterico, di dimensioni pari a circa 9,5 mm x 5,3 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lumeblue è indicato come agente diagnostico che migliora la visualizzazione di lesioni del colon-retto nei pazienti adulti sottoposti a colonscopia di screening o di sorveglianza (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti compresi gli anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

La dose totale raccomandata è di 200 mg di metiltioninio cloruro, corrispondente a otto compresse da 25 mg.

La dose totale del medicinale deve essere assunta per via orale durante o dopo la somministrazione del preparato per la pulizia intestinale a base di polietilenglicole (PEG) a basso volume (per esempio, 2 litri) o ad alto volume (per esempio, 4 litri), e deve essere completata la sera prima della colonscopia per garantire che vi sia il tempo sufficiente affinché le compresse raggiungano il colon e rilascino il metiltioninio cloruro nella zona interessata prima della colonscopia.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (di età pari o superiore a 65 anni) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve. Il medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa poiché non vi sono dati in questo gruppo di pazienti e il metiltioninio cloruro viene eliminato prevalentemente per via renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Non vi è alcuna esperienza nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del medicinale nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Lumebly è per uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere senza essere sbriciolate, rotte o masticate. Le compresse sono rivestite con una pellicola gastroresistente che agevola il rilascio del colorante nel colon. La rottura della pellicola gastroresistente tramite sbriciolamento o masticazione delle compresse può causare il rilascio precoce del colorante nella parte superiore del tratto gastrointestinale, con una possibile perdita dell'efficacia del trattamento.

Il paziente deve assumere il medicinale con il regime di pulizia intestinale a base di PEG a basso volume (per esempio, 2 litri) o ad alto volume (per esempio, 4 litri) scelto dall'operatore sanitario secondo la posologia seguente:

- la prima dose di 3 compresse deve essere assunta dopo aver bevuto almeno 1 litro del preparato per la pulizia intestinale;
- la seconda dose di 3 compresse deve essere assunta 1 ora dopo la prima dose;
- l'ultima dose di 2 compresse deve essere assunta 1 ora dopo la seconda dose.

Le compresse devono essere assunte per via orale con il preparato per la pulizia intestinale scelto dall'operatore sanitario o con volumi d'acqua equivalenti e la posologia proposta è compatibile sia con i preparati per l'intestino a dose completa sia con quelli a dose frazionata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, all'arachide o alla soia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con noto deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sindrome da serotonina

È stata segnalata la sindrome da serotonina con l'uso di metiltioninio cloruro quando somministrato per via endovenosa in associazione a medicinali serotoninergici. Non è noto se vi sia un rischio di sindrome da serotonina quando metiltioninio cloruro viene somministrato per via orale in preparazione alla colonscopia. I pazienti trattati con metiltioninio cloruro in associazione a medicinali serotoninergici devono essere monitorati per verificare l'eventuale comparsa di sindrome da serotonina. Se si manifestano sintomi della sindrome da serotonina, interrompere l'uso di Lumebly e iniziare un trattamento di supporto (vedere paragrafo 4.5).

Fotosensibilità

Metiltioninio cloruro può provocare una reazione di fotosensibilità cutanea in seguito ad esposizione a forti fonti luminose, come fototerapia, luce delle sale operatorie o localmente a dispositivi illuminanti come i pulsossimetri.

Consigliare ai pazienti di prendere misure protettive contro l'esposizione alla luce poiché può verificarsi fotosensibilità dopo la somministrazione di metiltioninio cloruro.

Colorazione generale

Metiltioninio cloruro conferisce un colore blu-verde alle urine, alle feci e un colore blu alla cute che può ostacolare una diagnosi di cianosi.

Interferenze con dispositivi di monitoraggio *in vivo*

Letture imprecise del pulsossimetro

La presenza di metiltioninio cloruro nel sangue può comportare una sottostima della lettura della saturazione dell'ossigeno mediante pulsossimetria. Se è necessario misurare la saturazione dell'ossigeno dopo la somministrazione di Lumeblue, è consigliabile controllare la saturazione dell'ossigeno mediante CO-ossimetria, qualora disponibile.

Monitoraggio dell'indice bispettrale

È stato segnalato un abbassamento dell'indice bispettrale (BIS) a seguito della somministrazione di prodotti della classe del metiltioninio cloruro. Se Lumeblue viene somministrato durante un intervento chirurgico, devono essere utilizzati metodi alternativi per valutare la profondità dell'anestesia.

Avvertenze sugli eccipienti

Lumeblue contiene lecitina di soia. Se un paziente è allergico all'arachide o alla soia, questo medicinale non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Per i medicinali contenenti metiltioninio cloruro sono state segnalate le seguenti interazioni tra medicinali.

Medicinali serotoninergici

Sono state registrate gravi reazioni del sistema nervoso centrale (SNC) quando metiltioninio cloruro è stato somministrato per via endovenosa a pazienti che assumevano alcuni medicinali psichiatrici (vedere paragrafo 4.4). I casi segnalati si sono manifestati in pazienti che assumevano specifici medicinali psichiatrici serotoninergici, ossia un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI), inibitori della monoaminossidasi o clomipramina. Non è noto se vi sia un rischio di sindrome da serotonina quando metiltioninio cloruro viene somministrato per via orale in preparazione alla colonscopia.

Negli studi clinici la massima esposizione sistemica a metiltioninio cloruro (concentrazione plasmatica massima $[C_{max}]$) è stata inferiore per metiltioninio cloruro somministrato per via orale rispetto a metiltioninio cloruro somministrato per via endovenosa, indicando un rischio più basso di effetti sistemici quali la sindrome da serotonina che si manifesta con metiltioninio cloruro somministrato per via orale rispetto a metiltioninio cloruro somministrato per via endovenosa.

Agenti metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450

Esistono informazioni cliniche limitate riguardanti l'uso concomitante di metiltioninio cloruro con i medicinali metabolizzati dagli isoenzimi del CYP. Gli studi *in vitro* hanno indicato che metiltioninio cloruro inibisce una serie di isoenzimi del CYP *in vitro*, tra cui 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5. Tali interazioni potrebbero avere una rilevanza clinica con i medicinali a ristretto indice

terapeutico che vengono metabolizzati da uno di questi enzimi (per esempio, warfarin, fenitoina, alfentanil, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina, pimozide, chinidina, sirolimus e tacrolimus).

Lumeblue può essere co-somministrato con medicinali anestetici / analgesici e/o sedativi / ansiolitici, spesso utilizzati durante la colonscopia, che vengono eliminati attraverso reazioni del CYP epatico, quali: midazolam, propofol, diazepam, difenidramina, prometazina, meperidina e fentanil. Le conseguenze cliniche delle variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati che sono substrati di tali enzimi e trasportatori metabolici non sono note ma non possono essere escluse.

Metiltioninio cloruro induce gli isoenzimi 1A2 e 2B6 del CYP nella coltura di epatociti umani, mentre non induce 3A4 a concentrazioni nominali fino a 40 µM. Tuttavia, si ritiene che tali interazioni non abbiano alcuna rilevanza clinica per l'applicazione monodose di Lumeblue.

Interazioni con i trasportatori

Esistono informazioni cliniche limitate riguardanti l'uso concomitante di Lumeblue con i medicinali che sono inibitori di P-gp e OAT3. Sulla base di studi *in vitro*, è stato dimostrato che metiltioninio cloruro è un possibile substrato delle proteine di trasporto di membrana P-gp, OCT2, MATE1 e MATE2-Ke OAT3 e i medicinali che sono inibitori di tali trasportatori hanno il potenziale di diminuire l'efficienza di escrezione di metiltioninio cloruro. Metiltioninio cloruro è noto per essere un potente inibitore dei trasportatori OCT2, MATE1 e MATE2-K. Le conseguenze cliniche dell'inibizione non sono note. La somministrazione di Lumeblue ha il potenziale di aumentare transitoriamente l'esposizione dei medicinali eliminati principalmente dal trasporto renale che coinvolge il percorso OCT2/MATE, tra cui cimetidina, metformina e aciclovir. Tuttavia, si prevede che l'impatto clinico di tali interazioni *in vitro* sia minimo a causa del breve periodo di somministrazione di Lumeblue (circa 3 ore).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di metiltioninio cloruro in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa della potenziale tossicità riproduttiva, delle prove che metiltioninio cloruro possa attraversare la placenta e della possibilità di effettuare una colonscopia senza usare il supporto di un agente di visualizzazione, Lumeblue è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di metiltioninio cloruro / metaboliti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che vi è un potenziale di escrezione di metiltioninio cloruro / metaboliti durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto prima e dopo il trattamento con Lumeblue (vedere paragrafo 4.3).

Prima di somministrare Lumeblue a una donna che sta allattando, si dovrebbe considerare se l'indagine possa essere ragionevolmente ritardata fino a quando la donna non abbia cessato l'allattamento o se sia necessario somministrare metiltioninio cloruro come agente di visualizzazione per la colonscopia, tenendo presente la teorica escrezione del principio attivo e/o del metabolita nel latte materno. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte prodotto deve essere eliminato. In genere si consiglia di riprendere l'allattamento 8 giorni dopo la somministrazione di metiltioninio cloruro, in base all'emivita di metiltioninio cloruro di 15 ±5 ore.

Fertilità

Non esistono informazioni sull'impatto di metiltioninio cloruro sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali e *in vitro* con metiltioninio cloruro hanno dimostrato una tossicità riproduttiva. *In vitro*, metiltioninio cloruro ha dimostrato la riduzione della motilità dello sperma umano in modo dipendente dalla dose. Ha dimostrato anche l'inibizione della crescita di embrioni di topo a due cellule in coltura (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lumeblue altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato dimostrato che i medicinali della classe del metiltioninio causano sintomi come emicrania, capogiro, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, confusione e alterazioni della vista. I pazienti che manifestano effetti indesiderati con un potenziale impatto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari in sicurezza, devono astenersi da tali attività finché gli effetti indesiderati persistono.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Lumeblue causa comunemente la cromaturia (32,4%) e l'alterazione del colore delle feci (13,4%), che diminuiscono gradualmente nei giorni successivi. Lumeblue è associato a nausea e vomito transitori.

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate secondo la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

I dati presentati di seguito si basano su studi clinici condotti con Lumeblue. Sono segnalate tutte le reazioni avverse registrate con una frequenza maggiore del placebo. Inoltre, nella tabella seguente sono incluse le reazioni avverse al farmaco con frequenza nota, segnalate con metiltioninio cloruro somministrato per via endovenosa nel trattamento della metaemoglobinemia.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica ^a	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Capogiro ^b	Molto comune
	Disgeusia ^b	Molto comune
	Parestesia ^b	Molto comune
	Ansia ^b	Comune
	Cefalea ^b	Comune
	Emicrania	Non comune
	Sindrome da serotonina (con uso concomitante di medicinali serotonergici, vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune
	Congestione nasale	Non comune
	Rinorrea	Non comune
Patologie gastrointestinali	Alterazione del colore delle feci	Molto comune
	Dolore addominale	Comune
	Vomito ^c	Comune
	Nausea ^c	Comune
	Ematemesi	Non comune
	Diarrea	Non comune
	Fastidio addominale	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alterazione del colore della pelle (blu) ^{b,c}	Molto comune
	Sudorazione ^b	Molto comune
	Ecchimosi	Non comune
	Sudorazioni notturne	Non comune
	Prurito	Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune
	Telangiectasia	Non comune
	Fotosensibilità	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore a un arto ^b	Molto comune
	Dolore al fianco	Non comune
Patologie renali e urinarie	Cromaturia	Molto comune
	Poliuria	Non comune
	Disuria	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico ^b	Comune
	Dolore	Non comune
	Brividi	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Nausea procedurale	Non comune

^a L'inclusione delle reazioni anafilattiche riportate nella tabella riflette la segnalazione sporadica e spontanea in letteratura. Non è stato identificato alcun evento di reazione anafilattica durante gli studi clinici di Lumeblue.

^b Questi termini sono inclusi in quanto segnalati come molto comuni o comuni negli studi clinici con somministrazione di metiltioninio cloruro per via endovenosa.

^c Per maggiori dettagli, vedere il paragrafo seguente: Descrizione di specifiche reazioni avverse.

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Reazioni avverse frequenti

Nei dati di sicurezza raccolti dal programma clinico, gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) più comuni correlati sono stati la cromaturia e l'alterazione del colore delle feci, come descritto sopra. Inoltre, negli studi clinici è stata segnalata un'alterazione del colore della pelle con metiltioninio cloruro somministrato per via endovenosa, e ciò può interferire con i dispositivi di monitoraggio *in vivo* (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da serotonina

La sindrome da serotonina è stata segnalata con l'uso di metiltioninio cloruro quando somministrato per via endovenosa in associazione a medicinali serotoninergici. I pazienti trattati con metiltioninio cloruro in associazione a medicinali serotoninergici devono essere monitorati per verificare l'eventuale comparsa della sindrome da serotonina. Se si manifestano sintomi della sindrome da serotonina, interrompere il trattamento e iniziare un trattamento di supporto (vedere paragrafo 4.5).

Nausea e vomito

Nausea e vomito sono reazioni avverse ben riconosciute associate all'uso di preparati per la pulizia intestinale a base di PEG; tuttavia, negli studi clinici, i pazienti hanno avuto più probabilità di manifestare nausea e vomito quando hanno assunto Lumeblue in associazione a un agente del preparato intestinale, rispetto all'assunzione del solo preparato intestinale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili da altri medicinali della classe del metiltioninio cloruro somministrati per via endovenosa, o altre vie non orali in altre indicazioni, mostrano che un sovradosaggio può comportare un'esacerbazione delle reazioni avverse. La somministrazione di dosi elevate per via endovenosa (dose cumulativa ≥ 7 mg/kg) di metiltioninio cloruro ha causato nausea, vomito, senso di costrizione toracica, dolore toracico, dispnea, tachipnea, tachicardia, apprensione, sudorazione, tremore, midriasi, colorazione verde-blu delle urine, colorazione blu della cute e delle mucose, dolore addominale, capogiro, parestesia, cefalea, confusione, ipertensione, lieve metaemoglobinemia (fino al 7%) e alterazioni dell'elettrocardiogramma (appiattimento o inversione delle onde T). Questi effetti sono durati da 2 a 12 ore dopo la somministrazione.

In caso di sovradosaggio di Lumeblue, il paziente deve essere posto sotto osservazione fino a quando i segni e i sintomi non si sono risolti, compreso il monitoraggio di eventuali tossicità cardiopolmonari, ematologiche e neurologiche, e l'introduzione di misure di supporto, se necessario.

Popolazione pediatrica

È stata osservata iperbilirubinemia nei lattanti dopo la somministrazione di 20 mg/kg di metiltioninio cloruro. È avvenuto il decesso di 2 lattanti dopo la somministrazione di 20 mg/kg di metiltioninio cloruro. Entrambi i lattanti si trovavano in circostanze mediche complesse e metiltioninio cloruro è stato solo parzialmente responsabile.

Il paziente pediatrico deve essere tenuto sotto osservazione, il livello di metaemoglobina deve essere monitorato e, se necessario, devono essere adottate misure di supporto adeguate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti diagnostici, altri agenti diagnostici, codice ATC: V04CX

Meccanismo d'azione

Lumeblue è una formulazione multimatrice (MMX) a rilascio prolungato e ritardato sotto forma di compresse, ciascuna contenente 25 mg di metiltioninio cloruro come sostanza secca. Le compresse sono rivestite con un rivestimento enterico che è stabile a pH acido (nello stomaco) ma si disintegra a pH 7 o superiore, normalmente raggiunto nell'ileo terminale. Dal momento in cui la pellicola di rivestimento si scioglie, la formulazione MMX a rilascio prolungato provvede a un lento rilascio del colorante del metiltioninio cloruro, con conseguente dispersione omogenea e prolungata sulla superficie della mucosa del colon.

Metiltioninio cloruro è noto per essere un "colorante vitale", cioè "un colorante o agente colorante in grado di penetrare nelle cellule o nei tessuti vivi e di non indurre alterazioni degenerative evidenti e immediate". Metiltioninio cloruro viene assorbito attraverso la membrana cellulare nel citoplasma delle cellule assorbenti attivamente, come quelle che si trovano nell'intestino tenue e nel colon, colorando in questo modo l'epitelio di tali organi. I coloranti vitali e assorbenti come metiltioninio cloruro intensificano la struttura superficiale delle lesioni sfruttando i diversi gradi di assorbimento attivo del colore da parte della mucosa, evidenziando il contrasto e quindi le differenze tra i tipi di cellule.

Efficacia e sicurezza clinica

In totale sono stati condotti sette studi clinici con Lumeblue. L'efficacia di questo medicinale è stata esaminata in uno studio pivotal di Fase 3 (CB-17-01/06).

Lo studio CB-17-01/06 è stato uno studio di Fase 3, multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli per esaminare il tasso di rilevamento dell'adenoma o del carcinoma in pazienti sottoposti a colonscopia di sicurezza o di sorveglianza a luce bianca ad alta definizione (HDWL), dopo la colorazione delle mucose del colon e l'intensificazione del contrasto con le compresse di Lumeblue (rispetto alle compresse placebo e alla sola colonscopia HDWL gold standard). Tutti i soggetti hanno ricevuto 4 litri di preparato per la pulizia intestinale a base di PEG a partire dal tardo pomeriggio del giorno precedente la colonscopia. Ai soggetti sono state prescritte 3, 3 e 2 compresse da 25 mg rispettivamente dopo il secondo, terzo e quarto litro di preparato intestinale. I soggetti hanno bevuto almeno 250 ml di preparato ogni 15 minuti, cosicché la somministrazione del medicinale di studio e del preparato per la pulizia intestinale è stata completata 4 ore dopo l'assunzione del preparato per la pulizia intestinale. Lo studio comprendeva sia un braccio a dose completa (200 mg) sia un braccio a dose ridotta (100 mg), il quale è stato incluso per aiutare la randomizzazione del braccio attivo a dose completa.

Endpoint primario: tasso di rilevazione dell'adenoma (ADR)

L'endpoint primario dello Studio CB-17-01/06 è stato l'ADR, definito come la proporzione di soggetti con almeno un adenoma o un carcinoma istologicamente provato. L'adenoma istologicamente provato è stato definito come classificazione di Vienna da 3 a 4.2, o adenoma dentellato tradizionale (TSA) o adenoma dentellato sessile (SSA). Il carcinoma istologicamente provato è stato definito come classificazione di Vienna da 4.3 a 5.b. La popolazione di analisi primaria è stata definita come tutti i soggetti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di trattamento in studio e sono stati sottoposti a colonscopia, indipendentemente dallo stato di completamento. L'endpoint primario è stato analizzato attraverso una regressione logistica con trattamento, centro, età, sesso, motivo della colonscopia e numero di escissioni incluse nel modello di regressione come effetti fissi.

I risultati dell'endpoint primario sono riportati nella tabella 1 di seguito.

Tabella 1. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint primario: ADR

Tasso di rilevazione dell'adenoma (ADR)	Lumebblue contro placebo		
Valore assoluto	56,29% contro 47,81%		
Entità dell'effetto	8,48%		
<i>Odds ratio</i> (OR) aggiustato	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
OR senza regressione logistica	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR con regressione logistica	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR con regressione logistica escluse le escissioni come covariata di regressione	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Endpoint secondario: tasso di falsi positivi (FPR)

L'FPR è stato introdotto per verificare la possibilità di risultati falsi positivi dello studio, in quanto un FPR elevato indicherebbe un tasso di campionamento più elevato nel gruppo Lumebblue senza un aumento concomitante del "tasso di completezza" per l'individuazione di pazienti con lesioni positive (adenomi o carcinomi). In questo caso, è stata ipotizzata una differenza positiva tra Lumebblue e il placebo (ossia un aumento dell'FPR) ed è stata fissata una soglia massima (margine di non-inferiorità) del 15%.

La tabella 2 e la tabella 3, di seguito, presentano l'FPR sia a livello di soggetto sia di escissione. Lumebblue non era statisticamente inferiore al placebo nell'FPR sia a livello di soggetto sia di escissione. L'FPR a livello di soggetto era numericamente inferiore (-6,44%) nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo placebo. A livello di escissione, l'FPR di Lumebblue era leggermente maggiore in termini numerici (+2,63%) rispetto al placebo, tuttavia questo non è stato considerato clinicamente significativo. Questi dati dimostrano l'efficacia di Lumebblue nella visualizzazione delle lesioni che sono state successivamente determinate come adenoma e carcinoma.

Tabella 2. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint secondario: FPR (a livello di soggetto)

Tasso di falsi positivi (FPR) (a livello di soggetto)	Lumebblue / placebo		
Valore assoluto	23,31% contro 29,75%		
<i>Odds ratio</i> (OR) aggiustato	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza nell'FPR (soglia maggiore o uguale al 15% per il rifiuto dell'ipotesi nulla)	-6,44	[-13,07, 0,19]	<0,0001

Tabella 3. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint secondario: FPR (a livello di escissione)

Tasso di falsi positivi (FPR) (a livello di escissione)	Lumebblue / placebo		
Valore assoluto	49,79% contro 47,16%		
<i>Odds ratio</i> (OR) aggiustato	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza nell'FPR (soglia maggiore o uguale al 15% per il rifiuto dell'ipotesi nulla)	2,63	[-1,55, 6,81]	<0,0001

Le tabelle di seguito presentano ulteriori endpoint clinicamente significativi prespecificati e post hoc dallo studio pivotal di Fase III (CB17-01/06).

Tabella 4. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint secondario: proporzione di soggetti con almeno un adenoma

Proporzione di soggetti con almeno un adenoma	Lumebblue / placebo		
Valore assoluto	55,88% contro 47,18%		
<i>Odds ratio</i> (OR) aggiustato	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza di proporzione	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR senza regressione logistica	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabella 5. Risultati sull'efficacia dallo studio CB-17-01/06 - endpoint esplorativo: proporzione di soggetti con almeno una lesione non polipoide

Proporzione di soggetti con almeno una lesione non polipoide	Lumebblue / placebo		
Valore assoluto	43,92% contro 35,07%		
<i>Odds ratio</i> (OR) aggiustato	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza di proporzione	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR senza regressione logistica	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR con regressione logistica	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabella 6. Analisi post hoc: proporzione di soggetti con almeno un adenoma o carcinoma non polipoide

Proporzione di soggetti con almeno un adenoma o carcinoma non polipoide	Lumebblue / placebo		
Valore assoluto	25,77% contro 19,21%		
<i>Odds ratio</i> (OR) aggiustato	Stima puntuale	Limiti dell'intervallo di confidenza al 95%	valore p
Entità dell'effetto = differenza di proporzione	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167

OR senza regressione logistica	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167
--------------------------------	------	--------------	--------

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi clinici mostrano che metiltioninio cloruro viene ben assimilato per via orale e assorbito rapidamente dai tessuti. La maggior parte della dose viene escreta nelle urine, di solito sotto forma di leucometiltioninio cloruro.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di Lumeblue nella dose complessiva di 200 mg (8 compresse a rilascio prolungato, 25 mg ciascuna) in soggetti sani, il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) era di $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, con un tempo mediano alla concentrazione massima (T_{max}) di 16 ore (10 - 24 ore). La biodisponibilità assoluta è stata calcolata come pari a circa il 100%.

Biotrasformazione

Metiltioninio cloruro inibisce una serie di isoenzimi del CYP *in vitro*, tra cui 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4/5, e induce gli isoenzimi del CYP 1A2 e 2B6, ma non 3A4, nella coltura di epatociti umani. *In vitro*, metiltioninio cloruro agisce come substrato e inibitore debole di P-gp, e come substrato di OAT-3, OCT2, MATE1 e MATE2-K (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Eliminazione

In uno studio clinico di Fase 1 con 200 mg di Lumeblue, l'escrezione cumulativa di metiltioninio cloruro invariato a 60 ore dopo la somministrazione della dose è stata di circa $39 \pm 16\%$ della dose somministrata. L'emivita media terminale ($T_{1/2}$) è risultata essere di circa 15 ore.

Popolazioni speciali

Negli studi clinici, le analisi dei sottogruppi basate sull'età e sul sesso non hanno indicato alcuna differenza in termini di sicurezza ed efficacia. Vi sono dati limitati nei pazienti di età maggiore o uguale a 75 anni.

Anziani

Lumeblue è stato studiato in soggetti sottoposti a colonscopia di screening o di sorveglianza, con un'età media di 58,4 anni (fascia da 21 a 80 anni) e 250 soggetti di almeno 65 anni di età, pertanto la popolazione dei soggetti era rappresentativa della popolazione clinica prefissata. Tuttavia vi sono dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Nel complesso, il profilo di sicurezza di questo medicinale è risultato ampiamente simile a prescindere dall'età. Pertanto, si indica che non sono necessari avvertenze né aggiustamenti della dose in relazione all'età.

Compromissione renale

L'analisi retrospettiva dell'insieme di dati di sicurezza che identifica i soggetti con un certo grado di compromissione renale ha concluso che l'incidenza e l'andamento dei TEAE nei soggetti che ricevono Lumeblue sono stati coerenti con il database di sicurezza aggregato osservato, pertanto non sono necessari avvertenze né aggiustamenti della dose in relazione a una compromissione renale lieve. Non vi sono dati nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa, pertanto il medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'analisi retrospettiva dell'insieme di dati di sicurezza che identifica i soggetti con un certo grado di compromissione epatica ha concluso che l'incidenza e l'andamento dei TEAE nei soggetti che ricevono Lumeblue sono stati coerenti con il database di sicurezza aggregato osservato, pertanto non sono necessari avvertenze né aggiustamenti della dose in relazione a una compromissione epatica da lieve a moderata. Non vi sono dati nei pazienti con compromissione epatica severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Negli studi di tossicità a dosi ripetute con Lumebblue, la dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) è stata pari a 600 mg/quattro giorni. Pertanto, negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Genotossicità

Metiltioninio cloruro ha dimostrato di essere mutageno nelle analisi di mutazione genica nei batteri e nelle cellule di linfoma di topo, ma non nell'analisi dei micronuclei di topo *in vivo* quando somministrato per via endovenosa a 62 mg/kg.

Cancerogenicità

Sono emerse alcune prove di attività cancerogena di metiltioninio cloruro nei maschi di topo e di ratto, prove ambigue di attività cancerogena nelle femmine di topo e nessuna evidenza di attività cancerogena nelle femmine di ratto.

Tossicologia riproduttiva

Negli studi sugli animali, metiltioninio cloruro ha prodotto risultati negativi per lo sviluppo nei ratti e nei conigli quando somministrato per via orale durante l'organogenesi. A scopo precauzionale, l'uso di metiltioninio cloruro è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Gli studi riportati in letteratura suggeriscono che l'esposizione a metiltioninio cloruro comporta la riduzione della motilità degli spermatozoi *in vitro* ed effetti teratogeni sugli effetti dello sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli. Tuttavia, non vi sono stati effetti coerenti della somministrazione di metiltioninio cloruro sulle misure del sistema riproduttivo nei maschi o nelle femmine di ratto dopo un trattamento orale di 3 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Acido stearico 50 (E570)
Lecitina di soia (E322)
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa 2208 (E464)
Mannitolo (E421)
Talco (E553b)
Silice colloidale anidra (E551)
Stearato di magnesio (E470b)

Rivestimento della compressa

Acido metacrilico - copolimero metil metacrilato (1:1)
Acido metacrilico - copolimero metil metacrilato (1:2)
Talco (E553b)
Titanio biossido (E171)
Trietile citrato (E1505)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in foglio di poliammide/alluminio/PVC con foglio di alluminio a pressione.
Le confezioni contengono 8 compresse a rilascio prolungato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna
Italia
+39 0516489511
info.it@alfasigma.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1470/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).