

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lumebblue 25 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 25 mg chlorku metylotioniniowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt Lumebblue zawiera 3 mg lecytyny sojowej na każdą tabletkę o przedłużonym uwalnianiu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Tabletki białawo-jasnoniebieskie, okrągłe, dwuwypukłe, powlekane, dojelitowe, o wymiarach około 9,5 x 5,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lumebblue jest wskazany do stosowania jako produkt diagnostyczny poprawiający uwidocznienie zmian jelita grubego u dorosłych pacjentów poddawanych kolonoskopii w badaniach przesiewowych lub kontrolnych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli, w tym osoby starsze (≥ 65 lat)

Zalecana dawka całkowita to 200 mg chlorku metylotioniniowego, co odpowiada ośmiu tabletkom o mocy 25 mg.

Całkowita dawka produktu leczniczego musi być przyjmowana doustnie w trakcie przyjmowania 4 l produktu oczyszczającego jelita na bazie glikolu polietylenowego (PEG) lub po jego przyjęciu. Przyjmowanie produktu leczniczego należy zakończyć wieczorem, w dniu poprzedzającym zabieg kolonoskopii, aby mieć pewność, że tabletki dotrą do okrężnicy i miejscowo uwolnią chlorek metylotioniniowy przed kolonoskopią.

Szczególne grupy pacjentów

Populacja osób starszych

U osób starszych (w wieku ≥ 65 lat) korekta dawki nie jest wymagana (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana korekta dawki. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek produkt leczniczy należy

stosować z ostrożnością, ponieważ brak jest danych dotyczących tej grupy pacjentów, a chlorek metylotioniniowy jest w przeważającej mierze eliminowany drogą nerkową (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana korekta dawki. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Lumeblue jest przeznaczony do podania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości, bez zgniatania, przełamywania lub żucia. Tabletki są powleczone powłoką odporną na soki żołądkowe, która ułatwia dostarczenie barwnika do okrężnicy. Naruszenie powłoki przez zgniatanie lub żucie tabletek może spowodować przedwczesne uwolnienie barwnika w górnej części przewodu pokarmowego i ewentualną utratę skuteczności leczenia.

Pacjent powinien przyjmować produkt leczniczy zgodnie z wybranym przez lekarza schematem oczyszczającym jelita na bazie 4 l glikolu polietylenowego (PEG), zgodnie z poniższym harmonogramem dawkowania:

- pierwszą dawkę 3 tabletek należy przyjąć po wypiciu co najmniej 1 l produktu oczyszczającego jelita;
- drugą dawkę 3 tabletek należy przyjąć 1 godzinę po podaniu pierwszej dawki;
- ostatnią dawkę 2 tabletek należy przyjąć 1 godzinę po drugiej dawce.

Tabletki należy przyjmować doustnie wraz z wybranym przez lekarza produktem oczyszczającym jelita lub równoważną ilością wody oraz według proponowanego harmonogramu dawkowania, w trybie dawki pełnej lub podzielonej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z rozpoznaniem niedoboru dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD).
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół serotoninowy

Zespół serotoninowy zaobserwowano w przypadku stosowania chlorku metylotioniniowego drogą dożylną w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotoninergicznymi. Nie stwierdzono, czy istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego podczas podawania chlorku metylotioniniowego doustnie w ramach przygotowań do kolonoskopii. Pacjentów leczonych chlorkiem metylotioniniowym w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotoninergicznymi należy monitorować pod kątem występowania zespołu serotoninowego. W przypadku wystąpienia objawów zespołu serotoninowego należy przerwać stosowanie produktu Lumeblue i rozpocząć leczenie wspomagające (patrz punkt 4.5).

Wrażliwość na światło

Chlorek metylotioniniowy może powodować skórną reakcję nadwrażliwości na światło w przypadku ekspozycji na silne źródła światła, np. stosowane przy fototerapii, używane w salach operacyjnych lub miejscowe z urządzeń emitujących światło, takich jak pulsoksymetry.

Należy zalecić pacjentom zastosowanie środków chroniących przed ekspozycją na światło, ponieważ po podaniu chlorku metylotioniniowego może dojść do reakcji nadwrażliwości na światło.

Uogólnione zabarwienie

Chlorek metylotioniniowy powoduje niebiesko-zielone zabarwienie moczu i kału oraz niebieskie zabarwienie skóry, które może utrudniać rozpoznanie sinicy.

Zakłócenia pracy urządzeń monitorujących w trybie *in vivo*

Niedokładne odczyty pulsoksymetru

Obecność chlorku metylotioniniowego we krwi może powodować niedoszacowania przy odczycie nasycenia tlenem w przypadku pulsoksymetrii. Jeśli po podaniu produktu Lumeblue wymagany jest pomiar nasycenia tlenem, zaleca się jej sprawdzenie za pomocą CO-oksymetrii, jeśli jest dostępna.

Monitorowanie indeksu bispektralnego

Po podaniu produktów z klasy chlorku metylotioniniowego zgłaszano spadek indeksu bispektralnego (BIS). Jeśli podczas operacji podaje się produkt Lumeblue, należy zastosować alternatywne metody oceny głębokości znieczulenia.

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczej

Produkt Lumeblue zawiera lecytynę sojową. Nie wolno stosować tego produktu leczniczego, jeśli pacjent jest uczulony na orzeszki ziemne lub soję (patrz punkt 4.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W odniesieniu do produktów leczniczych zawierających chlorek metylotioniniowy zgłaszano interakcje z następującymi produktami leczniczymi.

Produkty lecznicze serotoninerгіczne

Po podaniu chlorku metylotioniniowego drogą dożylną odnotowano poważne reakcje centralnego układu nerwowego wśród pacjentów przyjmujących pewne produkty lecznicze stosowane w psychiatrii (patrz punkt 4.4). Zgłaszane przypadki występowały u pacjentów przyjmujących określone serotoninerгіczne produkty lecznicze stosowane w psychiatrii, mianowicie selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny-norepinefryny (SNRI), inhibitory monoaminooksydazy lub klomipramina. Nie stwierdzono, czy istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego podczas podawania chlorku metylotioniniowego doustnie w ramach przygotowań do kolonoskopii.

W badaniach klinicznych maksymalna ekspozycja ogólnoustrojowa na chlorek metylotioniniowy (maksymalne stężenie w osoczu [$C_{maks.}$]) była niższa w przypadku podawania chlorku metylotioniniowego doustnie niż w przypadku podawania chlorku metylotioniniowego dożylnie, co sugeruje niższe ryzyko występowania skutków ogólnoustrojowych, takich jak zespół serotoninowy, w przypadku podawania chlorku metylotioniniowego doustnie niż w przypadku podawania chlorku metylotioniniowego dożylnie.

Środki metabolizowane przez enzymy cytochromu P450

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania chlorku metylotioniniowego z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez izoenzymy CYP. Badania *in vitro* wykazały, że chlorek metylotioniniowy hamuje aktywność izoenzymów CYP *in vitro*, w tym

1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4/5. Te interakcje mogą mieć znaczenie kliniczne w przypadku produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym które są metabolizowane przez jeden z tych enzymów (np. warfaryna, fenytoina, alfentanil, cyklosporyna, dihydroergotamina, ergotamina, pimozyd, chinidyna, syrolimus i takrolimus).

Produkt Lumeblue może być podawany wraz z produktami leczniczymi znieczulającymi i (lub) lekami przeciwbólowymi i/lub środkami uspokajającymi i (lub) o właściwościach anksjolitycznych, często stosowanymi podczas kolonoskopii, które są usuwane przez reakcje CYP wątrobowe, takie jak: midazolam, propofol, diazepam, difenhydramina, prometazyna, meperydyna i fentanyl. Kliniczne skutki zmian stężeń w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, będących substratami tych enzymów metabolicznych i transporterów, nie są znane, ale nie można ich wykluczyć.

Chlorek metylotioniniowy indukuje izoenzymy CYP 1A2 i 2B6 w hodowli ludzkich hepatocytów, natomiast nie indukuje 3A4 w nominalnych stężeniach do 40 µM. Nie oczekuje się jednak, że te interakcje miały jakiegokolwiek znaczenie kliniczne dla stosowania pojedynczej dawki leku Lumeblue.

Interakcje z transporterami

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Lumeblue z produktami leczniczymi, które są inhibitorami P-gp i OAT3. Na podstawie badań *in vitro* wykazano, że chlorek metylotioniniowy jest możliwym substratem białek transportu błonowego P-gp, OCT2, MATE1 i MATE2-K oraz OAT3, a także produktów leczniczych będących inhibitorami tych transporterów, które mogą zmniejszać skuteczność wydalania chlorku metylotioniniowego. Chlorek metylotioniniowy jest znany jako silny inhibitor transporterów OCT2, MATE1 i MATE2-K. Kliniczne skutki inhibicji nie są znane. Podawanie produktu Lumeblue może przejściowo zwiększyć ekspozycję na produkty lecznicze usuwane głównie przez transport nerkowy obejmujący drogę OCT2/MATE, w tym cymetydynę, metforminę i acyklowir. Oczekuje się jednak, że skutki kliniczne tych interakcji *in vitro* będą minimalne ze względu na krótki okres podawania leku Lumeblue (około 3 godzin).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania chlorku metylotioniniowego u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3) Ze względu na potencjalne działanie szkodliwe na rozrodczość, dowody na to, że chlorek metylotioniniowy może przenikać przez łożysko, a także możliwość przeprowadzenia kolonoskopii bez stosowania środka poprawiającego uwidocznienie, produkt Lumeblue jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania chlorku metylotioniniowego i jego metabolitów do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że istnieje możliwość wydalania chlorku metylotioniniowego i jego metabolitów podczas karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Przed rozpoczęciem stosowania leku Lumeblue oraz po jego zakończeniu należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Przed podaniem leku Lumeblue kobiecie karmiącej piersią należy wziąć pod uwagę, czy badanie może być racjonalnie opóźnione do czasu zaprzestania karmienia piersią przez kobietę lub czy konieczne jest podanie chlorku metylotioniniowego jako produktu poprawiającego uwidocznienie w kolonoskopii, biorąc pod uwagę teoretyczne wydzielanie substancji czynnej i (lub) metabolitu do mleka matki. Jeśli podanie zostanie uznane za konieczne, należy przerwać karmienie piersią, a odciągany pokarm wyrzucić. Zwykle zaleca się ponowne rozpoczęcie karmienia piersią 8 dni po

podaniu chlorku metylotioniniowego, przy założeniu, że okres półtrwania chlorku metylotioniniowego wynosi 15 ± 5 godzin.

Płodność

Brak danych na temat wpływu chlorku metylotioniniowego na płodność człowieka. Badania na zwierzętach i badania *in vitro* nad chlorkiem metylotioniniowym wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Badanie *in vitro* wykazało, że chlorek metylotioniniowy zmniejsza ruchliwość nasienia ludzkiego w sposób zależny od dawki. Wykazano również, że hamuje wzrost hodowanych dwukomórkowych zarodków myszy (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lumeblue wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wykazano, że produkty lecznicze z klasy metylotioniniowej wywołują objawy takie jak migrena, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, senność, dezorientacja i zaburzenia widzenia. Pacjenci, którzy doświadczają działań niepożądanych mających potencjalny wpływ na możliwość bezpiecznego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, powinni powstrzymać się od tych czynności tak długo, jak długo trwają te działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt Lumeblue często powoduje zmianę zabarwienia moczu (32,4%) i kału (13,4%), które stopniowo zmniejsza się w ciągu kolejnych dni. Produkt Lumeblue jest związany z wystąpieniem przejściowych nudności i wymiotów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane są klasyfikowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

Przedstawione poniżej dane oparte są na badaniach klinicznych przeprowadzonych z użyciem produktu Lumeblue. Zgłaszane są wszystkie działania niepożądane rejestrowane z częstotliwością większą niż dla placebo. Ponadto w poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane o znanej częstotliwości, zgłaszane w związku z podawaniem dożylnym chlorku metylotioniniowego w leczeniu methemoglobinemii.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^a	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^b	Bardzo często
	Zaburzenia smaku ^b	Bardzo często
	Parestezja ^b	Bardzo często
	Stany lękowe ^b	Często
	Ból głowy ^b	Często
	Migrena	Niezbyt często
	Zespół serotoninowy (w razie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych o działaniu serotoninergicznym, patrz punkty 4.4 i 4.5)	Nieznane
Zaburzenia naczyniowe	Hipotensja	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często
	Niedrożny nos	Niezbyt często
	Nieżyt nosa	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zmiana zabarwienia kału	Bardzo często
	Ból brzucha	Często
	Wymioty ^c	Często
	Nudności ^c	Często
	Krwawe wymioty	Niezbyt często
	Biegunka	Niezbyt często
	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zmiana zabarwienia skóry (na niebieskie) ^{b,c}	Bardzo często
	Potliwość ^b	Bardzo często
	Wybroczyny	Niezbyt często
	Potliwość nocna	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często
	Teleangiektazja	Niezbyt często
	Wrażliwość na światło	Nieznane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból w obrębie kończyny ^b	Bardzo często
	Ból w boku	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmiana zabarwienia moczu	Bardzo często
	Wielomocz	Niezbyt często
	Dysuria	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból klatki piersiowej ^b	Często
	Ból	Niezbyt często
	Dreszcze	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nudności w trakcie trwania procedury	Niezbyt często

^a Podane w tabeli reakcje anafilaktyczne są odzwierciedleniem sporadycznych i spontanicznych doniesień w literaturze. Podczas badań klinicznych produktu Lumeblue nie stwierdzono żadnego przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej.

^b Te reakcje zostały uwzględnione, ponieważ zostały zgłoszone jako bardzo częste lub częste w badaniach klinicznych chlorku metylotioniniowego podawanego dożylnie.

^c Patrz część poniżej: Opis określonych działań niepożądanych, aby uzyskać bardziej szczegółowe informacje.

Opis określonych działań niepożądanych

Często występujące działania niepożądane

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z programu klinicznego najczęściej spotykanymi zdarzeniem TEAE była zmiana zabarwienia moczu i kału, jak opisano powyżej. Ponadto w badaniach klinicznych z użyciem chlorku metylotioniniowego podawanego drogą dożylną odnotowano zmiany zabarwienia skóry, co może zakłócać działanie urządzeń monitorujących *in vivo* (patrz punkt 4.4).

Zespół serotoninowy

Zespół serotoninowy zaobserwowano w przypadku stosowania chlorku metylotioniniowego drogą dożylną w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotoninergicznymi. Pacjentów leczonych chlorkiem metylotioniniowym w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotoninergicznymi należy monitorować pod kątem występowania zespołu serotoninowego. W przypadku wystąpienia objawów zespołu serotoninowego należy przerwać stosowanie produktu i rozpocząć leczenie wspomagające (patrz punkt 4.5).

Nudności i wymioty

Nudności i wymioty są dobrze rozpoznany działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktów oczyszczających jelita opartych na PEG, jednak w badaniach klinicznych pacjenci częściej doświadczali nudności i wymiotów, gdy przyjmowali produkt Lumeblue w połączeniu z produktem do przygotowywania jelit, niż w przypadku stosowania samego produktu do przygotowania jelit.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dostępne dla innych produktów leczniczych z klasy chlorku metylotioniniowego podawanych dożylnie lub drogami innymi niż doustna w innych wskazaniach wykazują, że przedawkowanie może prowadzić do zaostrzenia działań niepożądanych. Dożylne podanie dużych dawek (dawka skumulowana ≥ 7 mg/kg) chlorku metylotioniniowego powodowało nudności, wymioty, ucisk w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, duszność, przyspieszony oddech, częstoskurcz, niepokój, potliwość, drgawki, rozszerzenie źrenic, niebiesko-zielone zabarwienie moczu, niebieskie zabarwienie skóry i błon śluzowych, bóle brzucha, zawroty głowy, mrowienie, ból głowy, dezorientację, nadciśnienie, łagodną methemoglobinemię (do 7%) i zmiany w zapisie EKG (spłaszczenie lub odwrócenie załamka T). Te działania występowały od 2 do 12 godzin po podaniu.

W przypadku przedawkowania produktu Lumeblue należy obserwować pacjenta do momentu ustąpienia objawów, w tym monitorować toksyczność sercowo-płucną, hematologiczną i neurologiczną, a w razie potrzeby wprowadzić środki wspomagające.

Dzieci i młodzież

U niemowląt po podaniu chlorku metylotioniniowego w dawce 20 mg/kg obserwowano hiperbilirubinemię. Wystąpiły dwa przypadki zgonów niemowląt po podaniu chlorku metylotioniniowego w dawce 20 mg/kg. U obu niemowląt istniały złożone uwarunkowania zdrowotne i chlorek metylotioniniowy był tylko częściowo odpowiedzialny.

Należy prowadzić obserwację stanu pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży, monitorować stężenie methemoglobiny i w zależności od potrzeby podjąć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki diagnostyczne, inne środki diagnostyczne, kod ATC: V04CX

Mechanizm działania

Produkt Lumeblue jest produktem wielomatrixowym (MMX) o opóźnionym i przedłużonym uwalnianiu w postaci tabletek, z których każda zawiera 25 mg chlorku metylotioniniowego w postaci substancji suchej. Tabletki są pokryte powłoką dojelitową, która jest stabilna przy kwaśnym pH (w żołądku), ale rozkłada się przy pH równym lub wyższym 7, zwykle osiąganym w części końcowej jelita krętego. Po rozpuszczeniu powłoki ochronnej, produkt MMX o przedłużonym uwalnianiu zapewnia powolne uwalnianie barwnika chlorku metylotioniniowego, co powoduje jego jednorodne i długotrwałe rozpraszanie na powierzchni błony śluzowej jelita grubego.

Chlorek metylotioniniowy jest znany jako „istotny barwnik”, co oznacza „barwnik lub środek barwiący zdolny do penetracji żywych komórek lub tkanek i nie powodujący natychmiastowych widocznych zmian degeneracyjnych”. Chlorek metylotioniniowy jest pobierany przez błonę komórkową do cytoplazmy komórek aktywnie wchłaniających, takich jak komórki występujące w jelicie cienkim i okrężnicy, barwiąc tym samym nabłonek tych narządów. Istotne, chłonne barwniki, takie jak chlorek metylotioniniowy, wzmacniają strukturę powierzchniową zmian poprzez wykorzystanie różnych stopni aktywnego wychwyty błony śluzowej, podkreślenie kontrastu i tym samym różnic pomiędzy typami komórek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Łącznie przeprowadzono siedem badań klinicznych dotyczących produktu Lumeblue. Skuteczność tego produktu leczniczego została oceniona w jednym badaniu głównym fazy 3 (CB-17-01/06).

Badanie CB-17-01/06 to wielośrodkowe, wielonarodowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo badanie fazy 3, przeprowadzane w grupach równoległych w celu oceny wskaźnika wykrywania gruczolaka lub raka u pacjentów poddawanych kolonoskopii z wykorzystaniem wysokich rozdzielczości światła białego (HDWL), po zabarwieniu błony śluzowej okrężnicy i wzmocnieniu kontrastu za pomocą tabletek produktu Lumeblue (w porównaniu do tabletek zawierających placebo i samej kolonoskopii HDWL będącej „złotym standardem”). Wszyscy pacjenci otrzymywali 4 litry produktu do oczyszczania jelit na bazie PEG, począwszy od późnego popołudnia dnia poprzedzającego kolonoskopię. Pacjenci przyjmowali tabletki 25 mg w ilości 3, 3 i 2 odpowiednio po drugim, trzecim i czwartym litrze produktu do przygotowania jelit. Pacjenci wypijali co najmniej 250 ml produktu co 15 minut, dzięki czemu przyjmowanie badanego produktu leczniczego i produktu do oczyszczania jelit zostało ukończone 4 godziny po rozpoczęciu przyjmowania produktu do oczyszczania jelit. Badanie składało się zarówno z grupy przyjmującej pełną dawkę (200 mg), jak i grupy przyjmującej niższą dawkę (100 mg), którą uwzględniono w celu ułatwienia zaślepienia aktywnej grupy z pełną dawką.

Pierwszorzędowy punkt końcowy: wskaźnik wykrywania gruczolaka (ADR)

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania CB-17-01/06 był wskaźnik ADR zdefiniowany jako odsetek pacjentów z co najmniej jednym histologicznie potwierdzonym gruczolakiem lub rakiem. Histologicznie potwierdzony gruczolak zdefiniowano jako gruczolak o klasyfikacji Vienna od 3 do 4.2 lub tradycyjny gruczolak ząbkowany (TSA) lub siedzący gruczolak ząbkowany (SSA). Histologicznie

potwierdzony rak zdefiniowano jako rak o klasyfikacji Vienna od 4.3 do 5.b. Populację dla analizy podstawowej zdefiniowano jako wszystkich zrandomizowanych uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i przeszli procedurę kolonoskopii, niezależnie od statusu zakończenia. Pierwszorzędowy punkt końcowy przeanalizowano z wykorzystaniem regresji logistycznej wraz ze sposobem leczenia, ośrodkiem, wiekiem, płcią, przyczyną przeprowadzenia kolonoskopii i liczbą wycinków uwzględnionych w modelu regresji jako wyniki stałe. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawiono w tabeli 1 poniżej.

Tabela 1: Wyniki skuteczności z badania CB-17-01/06 — pierwszorzędowy punkt końcowy: ADR

Wskaźnik wykrywania gruczolaka (ADR)	Lek Lumebblue w porównaniu z placebo		
Wartość bezwzględna	56,29% w stosunku do 47,81%		
Wielkość efektu	8,48%		
Skorygowany iloraz szans (OR)	Estymacja punktowa	Granice przedziału ufności 95%	wartość p
OR bez regresji logistycznej	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR z regresją logistyczną	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR z regresją logistyczną, z wykluczeniem wycinków jako współzmiennych regresji	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Drugorzędowy punkt końcowy: odsetek fałszywie dodatnich (FPR)

Współczynnik FPR wprowadzono w celu kontroli możliwych fałszywie dodatnich wyników badań, ponieważ wysoka wartość FPR wskazywałaby na wyższą częstotliwość próbkowania w grupie leku Lumebblue bez jednoczesnego zwiększania „częstości trafień” wykrycia pacjentów z dodatnimi zmianami chorobowymi (gruczolakami lub rakiem). W tym przypadku przyjęto hipotezę o dodatniej różnicy między grupą przyjmującą produkt Lumebblue a przyjmującą placebo (tj. o wzroście FPR) i ustalono maksymalny próg (margines nieistotności) na poziomie 15%.

W tabelach 2 i 3 poniżej przedstawiono współczynnik FPR zarówno na poziomie uczestnika, jak i na poziomie wycinka. Na poziomie uczestnika, jak i wycinka współczynnik FPR dla produktu Lumebblue nie był statystycznie gorszy niż ten dla placebo. Współczynnik FPR na poziomie uczestnika w wartościach liczbowych był niższy (-6,44%) w grupie przyjmującej lek niż w grupie przyjmującej placebo. Na poziomie wycinka wartość współczynnika FPR dla leku Lumebblue była nieco większa (+2,63%) niż dla placebo, jednak nie została uznana za klinicznie istotną. Dane te wykazują skuteczność leku Lumebblue przy wizualizacji zmian chorobowych, które następnie oznaczono jako gruczolak i rak.

Tabela 2: Wyniki skuteczności z badania CB-17-01/06 — drugorzędowy punkt końcowy: FPR (poziom uczestnika)

Odsetek fałszywie dodatnich (FPR) (poziom uczestnika)	Lumebblue / placebo		
Wartość bezwzględna	23,31% w stosunku do 29,75%		
Skorygowany iloraz szans (OR)	Estymacja punktowa	Granice przedziału ufności 95%	wartość p
Wielkość efektu = różnica w FPR ($\geq 15\%$ próg odrzucenia hipotezy zerowej)	-6,44	[-13,07, 0,19]	<0,0001

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badania CB-17-01/06 — drugorzędowy punkt końcowy: FPR (poziom wycinka)

Odsetek fałszywie dodatnich (FPR) (poziom wycinka)	Lumebblue / placebo		
Wartość bezwzględna	49,79% w stosunku do 47,16%		
Skorygowany iloraz szans (OR)	Estymacja punktowa	Granice przedziału ufności 95%	wartość p
Wielkość efektu = różnica w FPR ($\geq 15\%$ próg odrzucenia hipotezy zerowej)	2,63	[-1,55, 6,81]	<0,0001

W poniższych tabelach przedstawiono dalsze, określone wstępnie oraz po badaniu, klinicznie istotne punkty końcowe po zakończeniu zasadniczych badań III fazy (CB17-01/06):

Tabela 4: Wyniki skuteczności z badania CB-17-01/06 — drugorzędowy punkt końcowy: odsetek uczestników z co najmniej jednym gruczolakiem

Odsetek uczestników z co najmniej jednym gruczolakiem	Lumebblue / placebo		
Wartość bezwzględna	55,88% w stosunku do 47,18%		
Skorygowany iloraz szans (OR)	Estymacja punktowa	Granice przedziału ufności 95%	wartość p
Wielkość efektu = różnica w odsetku	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR bez regresji logistycznej	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabela 5: Wyniki skuteczności badania CB-17-01/06 — eksploracyjny punkt końcowy: odsetek uczestników z co najmniej jedną niepolipową zmianą chorobową

Odsetek uczestników z co najmniej jedną niepolipową zmianą chorobową	Lumebblue / placebo		
Wartość bezwzględna	43,92% w stosunku do 35,07%		
Skorygowany iloraz szans (OR)	Estymacja punktowa	Granice przedziału ufności 95%	wartość p
Wielkość efektu = różnica w odsetku	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR bez regresji logistycznej	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR z regresją logistyczną	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabela 6: Analiza po badaniu: odsetek uczestników z co najmniej jednym gruczolakiem lub rakiem niepolipowatym

Odsetek uczestników z co najmniej jednym gruczolakiem lub rakiem niepolipowatym	Lumebblue / placebo		
Wartość bezwzględna	25,77% w stosunku do 19,21%		
Skorygowany iloraz szans (OR)	Estymacja punktowa	Granice przedziału ufności 95%	wartość p
Wielkość efektu = różnica w odsetku	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR bez regresji logistycznej	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania kliniczne wykazały, że chlorek metylotioniniowy jest dobrze wchłaniany po podaniu drogą doustną i szybko wychwytywany przez tkanki. Większość podanej dawki jest wydalana z moczem, zazwyczaj w postaci chlorku leukometylotioniniowego.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu Lumeblue w całkowitej dawce 200 mg (8 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, każda o mocy 25 mg) u osób zdrowych stężenie maksymalne w osoczu ($C_{maks.}$) wynosiło $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, przy czym mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego ($T_{maks.}$) wynosiła 16 godzin (od 10 do 24 godzin). Bezwzględna dostępność biologiczną obliczono na poziomie około 100%.

Metabolizm

Chlorek metylotioniniowy hamuje szereg izoenzymów CYP *in vitro*, w tym 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4/5 oraz indukuje izoenzymy CYP 1A2 i 2B6, ale nie 3A4, w hodowli ludzkich hepatocytów. Badanie *in vitro* — chlorek metylotioniniowy jest substratem i osłabia inhibitor P-gp oraz substratem OAT-3, OCT2, MATE1 i MATE2-K (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Eliminacja

W badaniu klinicznym fazy I z użyciem 200 mg produktu Lumeblue skumulowane wydalanie niezmiennego chlorku metylotioniniowego po 60 godzinach od podania dawki wyniosło około $39 \pm 16\%$ podanej dawki. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2}$) ustalono na około 15 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

W badaniach klinicznych analizy podgrup w oparciu o wiek i płeć nie wykazały żadnych różnic w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności. Dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat dostępne są ograniczone dane.

Osoby w podeszłym wieku

Produkt Lumeblue badano u osób poddawanych kolonoskopii przesiewowej lub kontrolnej, u których średnia wieku wynosiła 58,4 lat (zakres od 21 do 80 lat) i 250 osób w wieku co najmniej 65 lat, w związku z czym badana populacja była reprezentatywna dla zamierzonej populacji klinicznej, jednak dane dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. Ogólnie profil bezpieczeństwa tego produktu leczniczego był bardzo podobny, niezależnie od wieku. W związku z tym proponuje się, aby w odniesieniu do wieku nie były wymagane korekty dawek, ani ostrzeżenia.

Zaburzenia czynności nerek

Retrospektywna analiza zestawu danych dotyczących bezpieczeństwa identyfikująca osoby z pewnym stopniem zaburzeń czynności nerek wykazała, że częstość występowania i wzorzec TEAE u pacjentów otrzymujących produkt Lumeblue były zgodne z zaobserwowaną zbiorczą bazą danych dotyczących bezpieczeństwa, w związku z czym nie są wymagane żadne ostrzeżenia ani korekty dawek w odniesieniu do łagodnego zaburzenia czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Retrospektywna analiza zestawu danych dotyczących bezpieczeństwa identyfikująca osoby z pewnym stopniem zaburzeń czynności wątroby wykazała, że częstość występowania i wzorzec TEAE u pacjentów otrzymujących produkt Lumeblue były zgodne z zaobserwowaną zbiorczą bazą danych dotyczących bezpieczeństwa, w związku z czym nie są wymagane żadne ostrzeżenia ani korekty

dawek w odniesieniu do łagodnego i umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, w przypadku produktu Lumeblue nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego (NOAEL) na poziomie 600 mg/cztery dni. Dlatego w badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Genotoksyczność

W badaniach dotyczących oceny mutacji genowych chlorek metylotioniniowy był mutagenny w komórkach bakterii i chłoniaka myszy, ale nie *in vivo* w teście mikrojąderekowym u myszy po podaniu dożylnym 62 mg/kg.

Działanie rakotwórcze

U samców myszy i szczurów wykazano pewne dowody działania rakotwórczego chlorku metylotioniniowego. Niejednoznaczne dowody działania rakotwórczego obserwowano u samic myszy. Nie obserwowano działania rakotwórczego u samic szczurów.

Toksyczny wpływ na rozród

W badaniach na zwierzętach chlorek metylotioniniowy powodował niekorzystne skutki rozwojowe u szczurów i królików przy podawaniu doustnym w trakcie organogenezy. Jako środek ostrożności stosowanie chlorku metylotioniniowego podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Badania *in vitro* opisane w literaturze sugerują, że chlorek metylotioniniowy zmniejsza ruchliwość plemników oraz powoduje teratogenne skutki dla rozwoju zarodka i (lub) płodu u szczurów i królików. Jednak po 3 miesiącach leczenia doustnego nie stwierdzono spójnego wpływu podawania chlorku metylotioniniowego na działania układu rozrodczego u samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kwas stearynowy 50 (E570)
Lecytyna sojowa (E322)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hypromeloza 2208 (E464)
Mannitol (E 421)
Talk (E553b)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Powłoka tabletki

Kwas metakrylowy — kopolimer metakrylanu metylu (1:1)

Kwas metakrylowy — kopolimer metakrylanu metylu (1:2)

Talk (E553b)

Tytanu dwutlenek (E171)

Cytrynian trietylu (E1505)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii poliamidowej/aluminiowej/PCW pokryty wypychaną powłoką z folii aluminiowej.

Opakowania zawierają 8 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1470/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 sierpnia 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.