

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Methylthioninium chloride Cosmo 25 mg, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 25 mg χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Methylthioninium chloride Cosmo περιέχει 3 mg λεκιθίνης σόγιας ανά δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Υπόλευκα έως ανοιχτό μπλε, στρογγυλά, αμφίκυρτα, εντερικά επικαλυμμένα δισκία, διαστάσεων περίπου 9,5 mm x 5,3 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Methylthioninium chloride Cosmo ενδείκνυται για χρήση ως διαγνωστικός παράγοντας που προάγει την απεικόνιση ορθοκολικών αλλοιώσεων σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε κολonosκόπηση ελέγχου ή παρακολούθησης (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων (≥65 ετών)

Η συνιστώμενη συνολική δόση είναι 200 mg χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου, που αντιστοιχεί σε οκτώ δισκία των 25 mg.

Η συνολική δόση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα κατά τη διάρκεια ή μετά την πρόσληψη του καθαρτικού παρασκευάσματος των 4 L με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) και θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί το βράδυ πριν από την κολonosκόπηση ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής χρόνος για να φτάσουν τα δισκία στο έντερο και να αποδεσμεύσουν τοπικά το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο πριν από την κολonosκόπηση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για αυτή την ομάδα ασθενών και το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Methylthioninium chloride Cosmo λαμβάνεται από το στόμα.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, χωρίς σύνθλιψη, σπάσιμο ή μάζημα. Τα δισκία είναι επικαλυμμένα με μία γαστροανθεκτική μεμβράνη που διευκολύνει την διανομή της βαφής στο έντερο. Η θραύση της γαστροανθεκτικής μεμβράνης με σύνθλιψη ή μάζημα μπορεί να προκαλέσει πρόωρη αποδέσμευση της βαφής στο άνω μέρος της γαστρεντερικής οδού, με πιθανή απώλεια αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει το φαρμακευτικό προϊόν μαζί με το καθαρτικό παρασκεύασμα 4 L με PEG (πολυαιθυλενογλυκόλη), που επιλέγει ο πάροχος ιατρικής φροντίδας, σύμφωνα με την παρακάτω δοσολογία:

- Η πρώτη δόση 3 δισκίων πρέπει να λαμβάνεται αφού ο ασθενής πει τουλάχιστον 1 λίτρο από το καθαρτικό παρασκεύασμα,
- Η δεύτερη δόση 3 δισκίων πρέπει να λαμβάνεται 1 ώρα μετά την πρώτη δόση,
- Η τελευταία δόση 2 δισκίων πρέπει να λαμβάνεται 1 ώρα μετά την δεύτερη δόση.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα μαζί με το καθαρτικό παρασκεύασμα που θα επιλέξει ο πάροχος ιατρικής φροντίδας ή με ισοδύναμους όγκους νερού, και το προτεινόμενο πρόγραμμα δοσολογίας είναι συμβατό είτε με την πλήρη δόση εντερικών παρασκευασμάτων είτε με διάσπαση της δόσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, στα φιστίκια ή τη σόγια, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με γνωστή δυσλειτουργία του ενζύμου αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD),
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σύνδρομο σεροτονίνης

Έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης με τη χρήση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου όταν χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης όταν το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο χορηγείται από το στόμα ως προετοιμασία για κολonosκόπηση. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται χλωριούχο

μεθυλοθειονίνιο σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση συνδρόμου σεροτονίνης. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων του συνδρόμου σεροτονίνης, διακόψτε την χρήση του Methylthioninium chloride Cosmo, και ξεκινήστε υποστηρικτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.5).

Φωτοευαισθησία

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο μπορεί να προκαλέσει δερματική αντίδραση φωτοευαισθησίας όταν εκτεθεί σε δυνατές πηγές φωτός, όπως φωτοθεραπεία, φωτισμός χειρουργείου ή τοπικά από συσκευές φωτισμού, όπως παλμικά οξύμετρα.

Συμβουλευτείτε τους ασθενείς να λαμβάνουν μέτρα προστασίας από την έκθεση στο φως διότι μπορεί να εμφανιστεί φωτοευαισθησία μετά την χορήγηση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου.

Γενικός χρωματισμός

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο προσδίδει μπλε-πράσινο χρώμα στα ούρα, τα κόπρανα και μπλε χρώμα στο δέρμα, κάτι που μπορεί να εμποδίσει την διάγνωση κυάνωσης.

Παρεμβολές σε *in vivo* συσκευές παρακολούθησης

Ανακριβείς μετρήσεις παλμικού οξύμετρου

Η παρουσία χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου στο αίμα μπορεί να οδηγήσει σε υποτίμηση της μέτρησης κορεσμού του οξυγόνου από παλμικό οξύμετρο. Εάν απαιτείται μέτρηση κορεσμού του οξυγόνου μετά την χορήγηση του Methylthioninium chloride Cosmo, συστήνεται ο έλεγχος κορεσμού του οξυγόνου με CO-οξύμετρία, εάν είναι διαθέσιμη.

Συσκευή παρακολούθησης διφασικού δείκτη

Έχει αναφερθεί πτώση του διφασικού δείκτη (BIS) μετά την χορήγηση προϊόντων κλάσης χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου. Εάν το Methylthioninium chloride Cosmo χορηγηθεί κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές μέθοδοι αξιολόγησης του βάθους της αναισθησίας.

Προειδοποίηση για τα έκδοχα

Το Methylthioninium chloride Cosmo περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Εάν κάποιος ασθενής είναι αλλεργικός στο φιστίκι ή την σόγια, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο.

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα

Έχουν καταγραφεί σοβαρές αντιδράσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS) μετά από χορήγηση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου μέσω της ενδοφλέβιας οδού σε ασθενείς που λάμβαναν ορισμένα ψυχιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί αφορούν σε ασθενείς που λάμβαναν ειδικά σεροτονινεργικά ψυχιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, δηλαδή έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), έναν αναστολέα της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (SNRI), αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ή κλομιπραμίνη. Δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει κίνδυνος συνδρόμου σεροτονίνης όταν το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο χορηγείται από το στόμα ως προετοιμασία για κολονοσκόπηση. Σε κλινικές μελέτες, η μέγιστη συστηματική έκθεση στο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος [C_{max}]) ήταν χαμηλότερη για το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο όταν χορηγήθηκε από το στόμα απ' ό,τι όταν χορηγήθηκε ενδοφλέβια, υποδηλώνοντας χαμηλότερο

κίνδυνο συστημικών επιπτώσεων όπως το σύνδρομο σεροτονίνης με την χορήγηση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου από το στόμα απ' ό,τι με την ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου.

Παράγοντες που μεταβολίζονται με τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450

Οι κλινικές πληροφορίες για την ταυτόχρονη χρήση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται με τα ισοένζυμα CYP είναι περιορισμένες. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο αναστέλλει μία σειρά από ισοένζυμα CYP *in vitro*, συμπεριλαμβανομένων των 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, και 3A4/5. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να έχουν κάποια κλινική σχέση με φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη που μεταβολίζονται από ένα από αυτά τα ένζυμα (π.χ. βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη, αλφεντανίλη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, πιμοζίδη, κινιδίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους).

Το Methylthioninium chloride Cosmo μπορεί να συγχωρηθεί με αναισθητικά/αναλγητικά ή και ηρεμιστικά/αγχολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, που χρησιμοποιούνται συχνά κατά την κολονοσκόπηση και αποβάλλονται μέσω CYP ηπατικών αντιδράσεων όπως: μιδαζολάμη, προποφόλη, διαζεπάμη, διφαινυδραμίνη, προμεθαζίνη, μεπεριδίνη και φεντανύλη. Οι κλινικές συνέπειες των αλλαγών στις συγκεντρώσεις πλάσματος των συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των μεταβολικών ενζύμων και μεταφορέων δεν είναι γνωστές αλλά δεν μπορούν να αποκλειστούν.

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο επάγει τα ισοένζυμα CYP 1A2 και 2B6 σε καλλιέργεια ανθρώπινων ηπατοκυττάρων, ενώ δεν επάγει το 3A4 σε ονομαστικές συγκεντρώσεις έως 40 μΜ. Ωστόσο, αυτές οι αλληλεπιδράσεις δεν αναμένεται να έχουν κλινική σημασία για τη χορήγηση μίας δόσης του Methylthioninium chloride Cosmo.

Αλληλεπιδράσεις μεταφορέων

Οι κλινικές πληροφορίες για την ταυτόχρονη χρήση του Methylthioninium chloride Cosmo με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς των P-gp και OAT3 είναι περιορισμένες. Σε *in vitro* μελέτες, βρέθηκε ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο αποτελεί πιθανό υπόστρωμα των μεμβρανικών πρωτεϊνών μεταφοράς P-gp, OCT2, MATE1 και MATE2-K και OAT3 και ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των μεταφορέων μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα απέκκρισης του χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου. Είναι γνωστό ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο είναι ισχυρός αναστολέας των μεταφορέων OCT2, MATE1 και MATE2-K. Οι κλινικές συνέπειες της αναστολής δεν είναι γνωστές. Η χορήγηση του Methylthioninium chloride Cosmo μπορεί παροδικά να αυξήσει την έκθεση φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται κυρίως με νεφρική μεταφορά από την οδό OCT2/MATE, συμπεριλαμβανομένης της σιμετιδίνης, της μετφορμίνης και της ακυκλοβίρης. Ωστόσο, ο κλινικός αντίκτυπος αυτών των *in vitro* αλληλεπιδράσεων αναμένεται να είναι ελάχιστος λόγω της σύντομης περιόδου χορήγησης του Methylthioninium chloride Cosmo (περίπου 3 ώρες).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου σε έγκυο γυναίκα. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανής αναπαραγωγικής τοξικότητας, των ενδείξεων ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο μπορεί να περνάει στον πλακούντα, και της δυνατότητας διενέργειας κολονοσκόπησης χωρίς την υποστηρικτική χρήση κάποιου παράγοντα απεικόνισης, το Methylthioninium chloride Cosmo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου / μεταβολιτών στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι υπάρχει δυνατότητα απέκκρισης χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου / μεταβολιτών κατά τον θηλασμό (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται πριν και μετά την θεραπεία με το Methylthioninium chloride Cosmo (βλέπε παράγραφο 4.3).

Πριν από την χορήγηση του Methylthioninium chloride Cosmo σε γυναίκα που θηλάζει, θα πρέπει να αποφασίζεται εάν η διερεύνηση θα μπορούσε να καθυστερήσει μέχρι η γυναίκα να διακόψει τον θηλασμό ή εάν είναι απαραίτητο να χορηγηθεί χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο ως παράγοντας απεικόνισης για την κολονοσκόπηση της γυναίκας, λαμβάνοντας υπόψη την θεωρητική απέκκριση της δραστικής ουσίας ή και του μεταβολίτη στο ανθρώπινο γάλα. Εάν η χορήγηση θεωρείται απαραίτητη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακοπεί και να απορριφθεί το γάλα που παράγεται. Συνήθως, συστήνεται η επανέναρξη του θηλασμού 8 ημέρες μετά τη χορήγηση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου, βάσει της ημιζωής 15 ± 5 ωρών του χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες με χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο σε ζώα και *in vitro* έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα. *In vitro*, έχει αποδειχθεί ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο μειώνει την κινητικότητα του ανθρώπινου σπέρματος με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι αναστέλλει την ανάπτυξη των καλλιεργημένων εμβρύων ποντικού στο στάδιο των δυο κυττάρων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Methylthioninium chloride Cosmo έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει βρεθεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα κλάσης μεθυλοθειονίνιου προκαλούν συμπτώματα όπως ημικρανία, ζάλη, διαταραχή ισορροπίας, υπνηλία, σύγχυση και διαταραχές της όρασης. Οι ασθενείς που βιώνουν ανεπιθύμητες ενέργειες με πιθανή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή τον χειρισμό μηχανημάτων θα πρέπει να απέχουν από τέτοιες δραστηριότητες για όσο χρόνο διαρκούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το Methylthioninium chloride Cosmo συνήθως προκαλεί χρωματουρία (32,4%) και αποχρωματισμένα κόπρανα (13,4%), που σταδιακά μειώνονται κατά τις επόμενες ημέρες. Το Methylthioninium chloride Cosmo σχετίζεται με παροδική ναυτία και έμετο.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με την εξής συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται παρακάτω βασίζονται σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το Methylthioninium chloride Cosmo. Αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφονται με συχνότητα μεγαλύτερη από αυτήν του εικονικού φαρμάκου. Επιπρόσθετα, στον ακόλουθο πίνακα περιλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων γνωστής συχνότητας, που αναφέρονται για το ενδοφλεβίως χορηγούμενο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο στη θεραπεία της μεθαιμοσφαιριναιμίας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ΡΙνοφαρυγγίτιδα	Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλακτική αντίδραση ^α	Μη γνωστές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη ^β	Πολύ συχνές
	Δυσγευσία ^β	Πολύ συχνές
	Παραισθησία ^β	Πολύ συχνές
	Άγχος ^β	Συχνές
	Κεφαλαλγία ^β	Συχνές
	Ημικρανία	Όχι συχνές
	Σύνδρομο σεροτονίνης (με ταυτόχρονη χρήση σεροτονινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων, βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Όχι συχνές
	Ρινική συμφόρηση	Όχι συχνές
	Ρινόρροια	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Αποχρωματισμός κοπράνων	Πολύ συχνές
	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
	Έμετος ^γ	Συχνές
	Ναυτία ^γ	Συχνές
	Αιματέμεση	Όχι συχνές
	Διάρροια	Όχι συχνές
	Κοιλιακή δυσφορία	Όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αποχρωματισμός δέρματος (μπλε) ^{β, γ}	Πολύ συχνές
	Εφίδρωση ^β	Πολύ συχνές
	Εκχύμωση	Όχι συχνές
	Νυχτερινές εφιδρώσεις	Όχι συχνές
	Κνησμός	Όχι συχνές
	Εξάνθημα	Όχι συχνές
	Τελαγγειεκτασία	Όχι συχνές
	Φωτοευαισθησία	Μη γνωστές
	Πόνος σε άκρο ^β	Πολύ συχνές

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πόνος στο πλευρό	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Χρωματουρία	Πολύ συχνές
	Πολουρία	Όχι συχνές
	Δυσουρία	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πόνος στο στήθος ^β	Συχνές
	Πόνος	Όχι συχνές
	Ρίγη	Όχι συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Διαδικαστική ναυτία	Όχι συχνές

^α Η συμπερίληψη αναφυλακτικών αντιδράσεων που αναφέρονται στον πίνακα αντανακλά την σποραδική και αυθόρμητη αναφορά στην βιβλιογραφία. Δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών για το Methylthioninium chloride COSMO.

^β Αυτοί οι όροι περιλαμβάνονται επειδή αναφέρθηκαν ως πολύ συχνές ή συχνές σε κλινικές μελέτες με ενδοφλεβίως χορηγούμενο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο.

^γ Βλέπε παρακάτω παράγραφο: Περιγραφή ειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών για περισσότερες λεπτομέρειες.

Περιγραφή ειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα για την ασφάλεια του κλινικού προγράμματος, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) ήταν η χρωματουρία και τα αποχρωματισμένα κόπρανα, όπως περιγράφεται παραπάνω. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες με ενδοφλεβίως χορηγούμενο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο έχει αναφερθεί αποχρωματισμός του δέρματος, και αυτό μπορεί να προκαλεί παρεμβολές στις *in vivo* συσκευές παρακολούθησης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο σεροτονίνης

Έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης με τη χρήση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου όταν χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση συνδρόμου σεροτονίνης. Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων συνδρόμου σεροτονίνης, διακόψτε την θεραπεία και ξεκινήστε υποστηρικτική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.5)

Ναυτία και έμετος

Η ναυτία και ο έμετος είναι πολύ γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την χρήση καθαρτικών παρασκευασμάτων με βάση την πολυαιθυλενική γλυκόλη (PEG). Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς ήταν πιο πιθανό να βιώσουν ναυτία και έμετο με τη λήψη του Methylthioninium chloride Cosmo σε συνδυασμό με ένα εντερικό παρασκεύασμα απ' ό,τι με τη λήψη μόνο εντερικού παρασκευάσματος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι διαθέσιμες πληροφορίες από άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα με χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο χορηγούμενο ενδοφλεβίως, ή μέσω άλλων οδών εκτός του στόματος για άλλες ενδείξεις, δείχνουν ότι η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η χορήγηση μεγάλων ενδοφλέβιων δόσεων (σωρευτική δόση ≥ 7 mg/kg) χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου προκάλεσαν ναυτία, έμετο, σφίξιμο στο στήθος, πόνο στο στήθος, δύσπνοια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, φόβο, εφίδρωση, τρόμο, μυδρίαση, μπλε-πράσινο χρώμα στα ούρα, μπλε χρώμα στο δέρμα και τις βλεννογόνους, κοιλιακό άλγος, ζάλη, παραισθησία, πονοκέφαλο, σύγχυση, υπέρταση, ήπια μεθαιμοσφαιριναιμία (έως 7%) και αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ισοπέδωση ή αναστροφή κύματος T). Αυτές οι επιδράσεις διήρκεσαν από 2 έως 12 ώρες μετά την χορήγηση.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας του Methylthioninium chloride Cosmo, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται μέχρι την αντιμετώπιση των ενδείξεων και συμπτωμάτων, με παρακολούθηση των καρδιοπνευμονικών, αιματολογικών και νευρολογικών τοξικοτήτων, και θα πρέπει να θεσπίζονται υποστηρικτικά μέτρα ανάλογα με τις ανάγκες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχει παρατηρηθεί υπερχολερυθριναιμία σε βρέφη μετά από την χορήγηση 20 mg/kg χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου. Σημειώθηκε θάνατος σε 2 βρέφη μετά από την χορήγηση 20 mg/kg χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου. Και τα δύο βρέφη είχαν πολύπλοκα ιατρικά προβλήματα και ο θάνατός τους αποδίδεται μόνο εν μέρει στο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο.

Ο παιδιατρικός ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται υπό επιτήρηση, να παρακολουθείται το επίπεδο μεθαιμοσφαιρίνης και να λαμβάνονται κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, ανάλογα με τις ανάγκες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες διάγνωσης, άλλοι παράγοντες διάγνωσης, κωδικός ATC: V04CX

Μηχανισμός δράσης

Το Methylthioninium chloride Cosmo είναι μία καθυστερημένης και παρατεταμένης αποδέσμευσης multi-matrix (MMX) σύνθεση σε μορφή δισκίων, που κάθε ένα περιέχει 25 mg χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου ως αποξηραμένη ουσία. Τα δισκία είναι επικαλυμμένα με μία εντερική επικάλυψη που είναι σταθερή σε όξινο pH (στο στομάχι) αλλά που αποδομείται σε pH 7 ή παραπάνω, πράγμα που συνήθως επιτυγχάνεται στον τερματικό ειλεό. Αφού διαλυθεί η επικάλυψη με λεπτό υμένιο, η παρατεταμένης αποδέσμευσης σύνθεση MMX παρέχει αργή αποδέσμευση της βαφής χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου, με αποτέλεσμα την ομοιογενή και παρατεταμένη διασπορά στην επιφάνεια της βλεννογόνου του παχέος εντέρου.

Είναι γνωστό ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο είναι μία «ζωτική βαφή», που σημαίνει «βαφή ή παράγοντας χρώσης που μπορεί να διεισδύσει σε ζωντανά κύτταρα ή ιστούς χωρίς να προκαλεί άμεσες εμφανείς εκφυλιστικές αλλαγές». Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο απορροφάται μέσω της μεμβράνης του κυττάρου στο κυτταρόπλασμα κυττάρων που απορροφούν ενεργά, όπως αυτά που απαντώνται στο λεπτό έντερο και το παχύ έντερο, χρωματίζοντας έτσι τα επιθήλια αυτών των οργάνων. Οι ζωτικές, με ικανότητα απορρόφησης βαφές όπως το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο, προάγουν την επιφανειακή δομή των αλλοιώσεων εκμεταλλευόμενες τους διαφορετικούς βαθμούς απορρόφησης της βαφής από ενεργές βλεννογόνους, τονίζοντας την αντίθεση και επομένως τις διαφορές μεταξύ τύπων κυττάρου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Έχουν διενεργηθεί επτά κλινικές μελέτες με το Methylthioninium chloride Cosmo. Η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος αξιολογήθηκε σε μία κεντρική μελέτη Φάσης III (CB-17-01/06).

Η μελέτη CB-17-01/06 ήταν μία Φάσης III, πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη παράλληλων ομάδων για την αξιολόγηση του ρυθμού ανίχνευσης αδενώματος ή καρκινώματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση υψηλής ανάλυσης λευκού φωτός (HDWL) ασφαλείας ή ελέγχου μετά από χρώση της βλεννογόνου του παχέος εντέρου και βελτίωση της αντίθεσης με δισκία Methylthioninium chloride COSMO (συγκριτικά με δισκία εικονικού φαρμάκου και τυπική κολονοσκόπηση HDWL μόνο). Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν 4 λίτρα καθαρτικού παρασκευάσματος με PEG (πολυαιθυλενογλυκόλη), αρχίζοντας αργά το απόγευμα της ημέρας πριν από την κολονοσκόπηση. Στους συμμετέχοντες χορηγήθηκαν 3, 3 και 2 δισκία των 25 mg μετά το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο λίτρο εντερικού παρασκευάσματος, αντίστοιχα. Οι συμμετέχοντες έπιναν τουλάχιστον 250 mL παρασκευάσματος κάθε 15 λεπτά, έτσι ώστε η λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος της μελέτης και του καθαρτικού παρασκευάσματος να ολοκληρωθεί σε 4 ώρες από την έναρξη λήψης του καθαρτικού παρασκευάσματος. Η μελέτη περιελάμβανε τόσο ένα σκέλος πλήρους δόσης (200 mg) όσο και ένα σκέλος χαμηλής δόσης (100 mg), που συμπεριλήφθηκε για την υποβοήθηση της τυφλοποίησης του ενεργού σκέλους της πλήρους δόσης.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: ρυθμός ανίχνευσης αδενώματος (ADR)

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της Μελέτης CB-17-01/06 ήταν ο ADR που ορίζεται ως το ποσοστό των συμμετεχόντων με τουλάχιστον ένα αποδεδειγμένο ιστολογικά αδένωμα ή καρκίνωμα. Το ιστολογικά αποδεδειγμένο αδένωμα ορίστηκε ως αδένωμα Βιέννης βαθμού 3 έως 4.2, ή παραδοσιακό οδοντωτό αδένωμα (TSA) ή επίπεδο οδοντωτό αδένωμα (SSA). Το ιστολογικά αποδεδειγμένο καρκίνωμα ορίστηκε ως καρκίνωμα Βιέννης βαθμού 4.3 έως 5.β. Ο πληθυσμός πρωτεύουσας ανάλυσης ορίστηκε ως όλα τα τυχαιοποιημένα άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση της θεραπείας της μελέτης και υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση, ανεξάρτητα από την κατάσταση ολοκλήρωσης. Η ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου πραγματοποιήθηκε μέσω λογιστικής παλινδρόμησης με την θεραπεία, το κέντρο, την ηλικία, το φύλο, την αιτία της κολονοσκόπησης, και τον αριθμό εκτομών να περιλαμβάνονται στο μοντέλο παλινδρόμησης ως σταθερές επιδράσεις.

Τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου παρουσιάζονται στον πίνακα 1 παρακάτω.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης CB-17-01/06 - πρωτεύον καταληκτικό σημείο: ADR

Ρυθμός ανίχνευσης αδενώματος (ADR)	Methylthioninium chloride Cosmo έναντι εικονικού φαρμάκου		
Απόλυτη τιμή	56,29% έναντι 47,81%		
Μέγεθος του αποτελέσματος	8,48%		
Προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (OR)	Σημειακή εκτίμηση	95% Όρια διαστήματος εμπιστοσύνης	τιμή p
OR χωρίς λογιστική παλινδρόμηση	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR με λογιστική παλινδρόμηση	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR με λογιστική παλινδρόμηση, εξαιρώντας τις εκτομές ως συμμεταβλητή παλινδρόμησης	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο: ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (FPR)

Το FPR χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο τυχόν ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στα αποτελέσματα της μελέτης, δεδομένου ότι ένα υψηλό FPR υποδηλώνει υψηλότερο ρυθμό δειγματοληψίας στην ομάδα του Methylthioninium chloride Cosmo χωρίς ταυτόχρονη αύξηση στο "ποσοστό επιτυχίας" στην ανίχνευση ασθενών με θετικές αλλοιώσεις (αδενώματα ή καρκινώματα). Σε αυτή την περίπτωση, η παραδοχή ήταν μία θετική διαφορά μεταξύ του Methylthioninium chloride Cosmo και του εικονικού φαρμάκου (δηλαδή αύξηση του FPR) ενώ τέθηκε μέγιστο όριο (περιθώριο μη κατωτερότητας) 15%. Οι παρακάτω πίνακες 2 και 3 παρουσιάζουν το FPR τόσο σε επίπεδο ατόμων όσο και σε επίπεδο εκτομών. Το Methylthioninium chloride Cosmo ήταν στατιστικά μη κατώτερο από το εικονικό φάρμακο ως προς το FPR τόσο σε επίπεδο ατόμων όσο και σε επίπεδο εκτομών. Το FPR σε επίπεδο ατόμου ήταν αριθμητικά χαμηλότερο (-6,44%) στην ομάδα θεραπείας απ' ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στο επίπεδο εκτομών, το FPR του Methylthioninium chloride Cosmo ήταν αριθμητικά λίγο υψηλότερο (+2,63%) απ' ό,τι το εικονικό φάρμακο· ωστόσο, αυτό δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντικό. Αυτά τα δεδομένα επιδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του Methylthioninium chloride Cosmo στην απεικόνιση αλλοιώσεων που στη συνέχεια προσδιορίστηκαν ως αδενώματα και καρκινώματα.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης CB-17-01/06 - δευτερεύον καταληκτικό σημείο: FPR (επίπεδο ατόμων)

Ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (FPR) (επίπεδο ατόμων)	Methylthioninium chloride Cosmo / εικονικό φάρμακο		
Απόλυτη τιμή	23,31% έναντι 29,75%		
Προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (OR)	Σημειακή εκτίμηση	95% διάστημα εμπιστοσύνης	τιμή p
Μέγεθος του αποτελέσματος = διαφορά στο FPR ($\geq 15\%$ όριο απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης)	-6,44	[-13,07, 0,19]	<0,0001

Πίνακας 3: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης CB-17-01/06 - δευτερεύον καταληκτικό σημείο: FPR (επίπεδο εκτομών)

Ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (FPR) (επίπεδο εκτομών)	Methylthioninium chloride Cosmo / εικονικό φάρμακο		
Απόλυτη τιμή	49,79% έναντι 47,16%		
Προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (OR)	Σημειακή εκτίμηση	95% διάστημα εμπιστοσύνης	τιμή p
Μέγεθος του αποτελέσματος = διαφορά στο FPR ($\geq 15\%$ όριο απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης)	2,63	[-1,55, 6,81]	<0,0001

Οι παρακάτω πίνακες παρουσιάζουν περαιτέρω προκαθορισμένα και post-hoc κλινικής σημασίας καταληκτικά σημεία της κεντρικής μελέτης Φάσης III (CB17-01/06):

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης CB-17-01/06 - δευτερεύων καταληκτικό σημείο: ποσοστό ατόμων με τουλάχιστον ένα αδένωμα

Ποσοστό ατόμων με τουλάχιστον ένα αδένωμα	Methylthioninium chloride Cosmo / εικονικό φάρμακο		
Απόλυτη τιμή	55,88% έναντι 47,18%		
Προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (OR)	Σημειακή εκτίμηση	95% διάστημα εμπιστοσύνης	τιμή p
Μέγεθος του αποτελέσματος = διαφορά στο ποσοστό	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR χωρίς λογιστική παλινδρόμηση	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης CB-17-01/06 - διερευνητικό καταληκτικό σημείο: ποσοστό ατόμων με τουλάχιστον μία μη πολυποειδή αλλοίωση

Ποσοστό ατόμων με τουλάχιστον μία μη πολυποειδή αλλοίωση	Methylthioninium chloride Cosmo / εικονικό φάρμακο		
Απόλυτη τιμή	43,92% έναντι 35,07%		
Προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (OR)	Σημειακή εκτίμηση	95% διάστημα εμπιστοσύνης	τιμή p
Μέγεθος του αποτελέσματος = διαφορά στο ποσοστό	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR χωρίς λογιστική παλινδρόμηση	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR με λογιστική παλινδρόμηση	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Πίνακας 6: Post hoc ανάλυση: ποσοστό ατόμων με τουλάχιστον ένα μη πολυποειδές αδένωμα ή καρκίνωμα

Ποσοστό ατόμων με τουλάχιστον ένα μη πολυποειδές αδένωμα ή καρκίνωμα	Methylthioninium chloride Cosmo / εικονικό φάρμακο		
Απόλυτη τιμή	25,77% έναντι 19,21%		
Προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων (OR)	Σημειακή εκτίμηση	95% διάστημα εμπιστοσύνης	τιμή p
Μέγεθος του αποτελέσματος = διαφορά στο ποσοστό	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR χωρίς λογιστική παλινδρόμηση	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο απορροφάται καλά από την στοματική οδό, και προσλαμβάνεται γρήγορα από τους ιστούς. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης εκκρίνεται στα ούρα, συνήθως με την μορφή χλωριούχου λευκομεθυλοθειονίνιου.

Απορρόφηση

Μετά την χορήγηση του Methylthioninium chloride Cosmo από το στόμα στη συνολική δόση των 200 mg (8 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, των 25 mg έκαστο) σε υγιή άτομα, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν $1,15 \pm 0,26$ $\mu\text{g/mL}$, με διάμεσο χρόνο 16 ωρών (10 – 24 ώρες) μέχρι την μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα υπολογίστηκε σε περίπου 100%.

Βιομετασχηματισμός

Το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο αναστέλλει μία σειρά από ισοένζυμα CYP *in vitro*, συμπεριλαμβανομένων των 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, και 3A4/5, και επάγει τα ισοένζυμα CYP 1A2 και 2B6, αλλά όχι το 3A4, σε καλλιέργεια ηπατοκυττάρων του ανθρώπου. *In vitro*, το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο δρα ως υπόστρωμα και αδύναμος αναστολέας της P-gp, και ως υπόστρωμα των OAT-3, OCT2, MATE1 και MATE2-K (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Αποβολή

Σε μία Φάσης I κλινική μελέτη με 200 mg Methylthioninium chloride Cosmo η σωρευτική απέκκριση αμετάβλητου χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου στις 60 ώρες μετά την δόση ήταν περίπου $39 \pm 16\%$ της χορηγηθείσας δόσης. Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής ($T_{1/2}$) προσδιορίστηκε στις 15 ώρες περίπου.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε κλινικές μελέτες, οι αναλύσεις υποομάδων βάσει ηλικίας και φύλου δεν έδειξαν κάποια διαφορά στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα.

Ηλικιωμένοι

Το Methylthioninium chloride Cosmo διερευνήθηκε σε άτομα που υποβάλλονταν σε κολονοσκόπηση ελέγχου ή παρακολούθησης, με μέση ηλικία τα 58,4 έτη (εύρος ηλικιών: 21 έως 80 ετών) και σε 250 άτομα ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών. Έτσι, ο πληθυσμός της μελέτης ήταν αντιπροσωπευτικός του κλινικού πληθυσμού-στόχου. Ωστόσο, τα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα. Συνολικά, το προφίλ ασφαλείας αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοιο ανεξαρτήτου ηλικίας. Επομένως, προτείνεται ότι δεν απαιτούνται ούτε προειδοποιήσεις αλλά ούτε και προσαρμογές της δόσης ανάλογα με την ηλικία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια αναδρομική ανάλυση της σειράς δεδομένων ασφαλείας που προσδιορίζει τα άτομα με κάποιον βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ποσοστό και η αποτύπωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) σε άτομα που έλαβαν το Methylthioninium chloride Cosmo συμβάδιζε με την παρατηρούμενη συγκεντρωτική βάση δεδομένων ασφαλείας, και επομένως δεν απαιτούνται προειδοποιήσεις ούτε και προσαρμογές της δόσης αναφορικά με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και επομένως το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια αναδρομική ανάλυση της σειράς δεδομένων ασφαλείας που προσδιορίζει τα άτομα με κάποιον βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ποσοστό και η αποτύπωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (TEAE) σε άτομα που έλαβαν το Methylthioninium chloride Cosmo συμβάδιζε με την παρατηρούμενη συγκεντρωτική βάση δεδομένων ασφαλείας, και επομένως δεν απαιτούνται προειδοποιήσεις ούτε και προσαρμογές της δόσης

αναφορικά με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, με το Methylthioninium chloride Cosmo, θεωρήθηκε ότι το επίπεδο μη παρατηρούμενου ανεπιθύμητου αποτελέσματος (NOAEL) ήταν 600 mg/τέσσερις ημέρες. Επομένως, σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν επιπτώσεις μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Γονοτοξικότητα

Έχει αποδειχθεί ότι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο είναι μεταλλαξιγόνο σε δοκιμές γονιδιακής μετάλλαξης σε βακτήρια και λεμφοειδή κύτταρα ποντικού, αλλά όχι σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ποντικού όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως στα 62 mg/kg.

Καρκινογένεση

Ορισμένα στοιχεία καρκινογόνου δράσης του χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου σε αρσενικά ποντίκια και αρουραίους, διαφορούμενα στοιχεία καρκινογόνου δράσης σε θηλυκά ποντίκια και κανένα στοιχείο καρκινογόνου δράσης σε θηλυκούς αρουραίους.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε μελέτες με ζώα, το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο προκάλεσε ανεπιθύμητα αναπτυξιακά αποτελέσματα σε αρουραίους και κουνέλια όταν χορηγήθηκε από το στόμα στη διάρκεια της οργανογένεσης. Ως μέτρο προφύλαξης, αντενδείκνυται η χρήση του χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου κατά την κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μελέτες που αναφέρονται στην βιβλιογραφία υποδηλώνουν ότι η έκθεση στο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο οδηγεί σε μείωση της κινητικότητας του σπέρματος *in vitro* και έχει τερατογόνες επιδράσεις στο έμβryo-εμβρυϊκές αναπτυξιακές επιδράσεις σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, δεν υπήρξαν συναφείς επιπτώσεις από την χορήγηση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου σε μετρήσεις του αναπαραγωγικού συστήματος σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους μετά από τρίμηνη χορήγηση από το στόμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Στεατικό οξύ 50 (E570)

Λεκιθίνη σόγιας (E322)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υπρομελλόζη 2208 (E464)

Μαννιτόλη (E421)

Τάλκης (E553b)

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο (E551)

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη δισκίου

Μεθακρυλικό οξύ - συμπολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:1)

Μεθακρυλικό οξύ - συμπολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα (1:2)

Τάλκης (E553b)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Κιτρικό τριαιθύλιο (E1505)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία κυψέλης από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/PVC με αλουμινένιο φύλλο τύπου push-through.

Τα πακέτα περιέχουν 8 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Cosmo Technologies Ltd

Riverside II

Sir John Rogerson's Quay

Δουβλίνο 2

Ιρλανδία

+353 1817 0370

info@cosmotechnologies.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1470/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20020, Lainate
Μιλάνο
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 25 mg χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.
8 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.
Καταπίνεται ολόκληρο. Μην συνθλίβετε και μη μασάτε τα δισκία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson's Quay
Δουβλίνο 2
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1470/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Methylthioninium chloride COSMO

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

Συσκευασία κυψέλης

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Cosmo Technologies Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη. Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Methylthioninium chloride COSMO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Methylthioninium chloride COSMO
3. Πώς να πάρετε το Methylthioninium chloride COSMO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Methylthioninium chloride COSMO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Methylthioninium chloride COSMO και ποια είναι η χρήση του

Το Methylthioninium chloride COSMO περιέχει χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο (γνωστό και ως μπλε μεθυλενίου). Αυτό το φάρμακο είναι μία μπλε βαφή.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε ενήλικες για την προσωρινή βαφή του παχέως εντέρου πριν από την κολonosκόπηση, όπου εισάγεται ένα εύκαμπτο εργαλείο στον πρωκτό για την διερεύνηση του εντέρου. Η χρώση επιτρέπει στον γιατρό να δει πιο καθαρά τα τοιχώματα του παχέως εντέρου και βελτιώνει τον εντοπισμό ανωμαλιών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Methylthioninium chloride COSMO

Μην πάρετε το Methylthioninium chloride COSMO

- σε περίπτωση αλλεργίας στο χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο, το φιστίκι ή την σόγια, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν σας έχουν πει ότι πάσχετε από έλλειψη του ενζύμου αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD),
- εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή θηλάζετε καθώς ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι δεν χρειάζεται να πάρετε αυτό το φάρμακο πριν από την διαδικασία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο:

- Εάν παίρνετε ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα ή φάρμακο για ψυχιατρική νόσο. Όπως:
 - εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), αντικαταθλιπτικά όπως φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, σιταλοπράμη, εσκιταλοπράμη και ζιμελδίνη,

- βουπροπιόνη, βενλαφαζίνη, μιρταζαπίνη, κλομιπραμίνη, βουσπιρόνη,
- φάρμακα που ταξινομούνται ως αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (χρησιμοποιούνται συχνά για τη θεραπεία της κατάθλιψης).

Η χορήγηση χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου με τη μορφή ένεσης (σε φλέβα), σε ασθενείς που λαμβάνουν και αυτά τα φάρμακα, ορισμένες φορές προκαλεί μία απειλητική για την ζωή επιπλοκή που καλείται σύνδρομο σεροτονίνης. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνδρομο σεροτονίνης μπορεί να προκληθεί όταν το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο λαμβάνεται με τη μορφή δισκίου. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τι πρέπει να γίνει εάν παίρνετε κάποιο αντικαταθλιπτικό ή άλλο φάρμακο για ψυχιατρική νόσο.

Παιδιά και έφηβοι

Το Methylthioninium chloride COSMO δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών καθώς δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Methylthioninium chloride COSMO

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων και του Methylthioninium chloride COSMO μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το κάθε ένα ή τον τρόπο επεξεργασίας και απομάκρυνσής τους από το σώμα.

Εκτός από τα αντικαταθλιπτικά και τα άλλα φάρμακα για ψυχιατρική νόσο που αναφέρονται στην παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις», θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα τα εξής:

- Φάρμακα για την θεραπεία της αρρυθμίας, όπως αμιωδαρόνη, διγοξίνη και κινιδίνη
- Βαρφαρίνη, για την αποτροπή θρόμβωσης του αίματος
- Φάρμακα για την θεραπεία του καρκίνου όπως αλεκτινίμπη, εβερόλιμους, λαπατινίμπη, νιλοτινίμπη και τοποτεκάνη
- Φάρμακα για την αποτροπή της απόρριψης μεταμοσχευθέντων οργάνων, όπως κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους
- Φάρμακα για την θεραπεία της λοίμωξης HIV, όπως ριτοναβίρη και σακουιναβίρη
- Φάρμακα για την θεραπεία της ημικρανίας, όπως διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη
- Φάρμακα για την θεραπεία του άγχους ή της αϋπνίας, όπως διαζεπάμη
- Ηρεμιστικά φάρμακα, όπως μιδαζολάμη και προποφόλη
- Αντισταμινικά φάρμακα για την θεραπεία αλλεργιών, όπως διφαινυδραμίνη ή προμεθαζίνη
- Προβενεσίδη για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας
- Φαιντοϊνη για τη θεραπεία της επιληψίας
- Πιμοζίδη για τη θεραπεία ψυχώσεων ή σχιζοφρένειας
- Φάρμακα για τη θεραπεία σοβαρού πόνου, όπως αλφεντανυλη, φεντανύλη και πεθιδίνη (γνωστή και ως μεπεριδίνη)
- Σιμετιδίνη για τη θεραπεία έλκους του στομάχου και γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης
- Μετφορμίνη για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2
- Ακυκλοβίρη για τη θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό του απλού έρπητα (π.χ. επιχείλιος έρπης, κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων) και λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα ζωστήρα-ανεμοβλογιάς (π.χ. ανεμοβλογιά, έρπης ζωστήρας)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, μην χρησιμοποιήσετε το Methylthioninium chloride COSMO καθώς δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο παιδί σας.

Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι δεν χρειάζεται να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε κολονοσκόπηση ενώ θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η λήψη του Methylthioninium chloride COSMO δεν πιθανολογείται ότι θα επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Ωστόσο, εάν παρατηρήσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χρησιμοποιήσετε μηχανήματα με ασφάλεια, όπως ημικρανία, ζάλη ή διαταραχές της όρασης, τότε δεν πρέπει να οδηγήσετε ή να χρησιμοποιήσετε μηχανήματα μέχρι να νιώσετε καλύτερα.

Το Methylthioninium chloride Cosmo περιέχει λεκιθίνη σόγιας

Εάν είστε αλλεργικοί στο φιστίκι ή την σόγια, μην πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Methylthioninium chloride COSMO

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτό το φάρμακο παρέχεται σε μορφή δισκίων. Αυτά θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα επειδή έχουν ειδική επικάλυψη για να εξασφαλιστεί ότι θα διέρχονται από το στομάχι σας και θα διασπώνται στα έντερα σας για την αποδέσμευση του χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου το οποίο βάφει μπλε το παχύ έντερο. Δεν θα πρέπει να τα μασάτε ή να τα συνθλίβετε.

Θα σας χορηγηθεί μία συσκευασία των 8 δισκίων (200 mg χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου συνολικά). Αυτά θα πρέπει να ληφθούν σε χρονικό διάστημα 2 ωρών, το βράδυ πριν από την κολonosκόπηση. Ο γιατρός θα σας εξηγήσει πώς να πάρετε τα δισκία, τα οποία συνήθως λαμβάνονται μαζί με ένα καθαρτικό παρασκεύασμα (ένα φάρμακο που αδειάζει το παχύ έντερο).

Πάρτε τα δισκία σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Οι συνήθεις οδηγίες είναι:

1. Αφού πιείτε τουλάχιστον 1 λίτρο από το καθαρτικό παρασκεύασμα (ή νερό), πάρτε την πρώτη δόση 3 δισκίων.
2. Περιμένετε 1 ώρα και στη συνέχεια πάρτε την δεύτερη δόση 3 δισκίων.
3. Περιμένετε ακόμα μία ώρα και στη συνέχεια πάρτε την τελική δόση 2 δισκίων.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Methylthioninium chloride COSMO από την κανονική

Το κουτί περιέχει μία πλήρη δόση Methylthioninium chloride COSMO. Επομένως, δεν μπορείτε να πάρετε περισσότερο Methylthioninium chloride COSMO από το κανονικό. Ωστόσο, εάν πάρετε περισσότερα δισκία από το κανονικό, μπορεί να παρατηρήσετε κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που απαριθμούνται στην παράγραφο 4. Εάν νομίζετε ότι έχετε πάρει περισσότερο από αυτό το φάρμακο απ' ό,τι πρέπει, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο.

Εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα, θα πρέπει αμέσως να ενημερώσετε τον γιατρό σας:

- Ναυτία ή έμετος, ή πόνος στο στομάχι
- Αντικανονικά γρήγοροι χτύποι της καρδιάς, ή πόνος στο στήθος
- Σφίξιμο στο στήθος ή δυσκολία στην αναπνοή (π.χ. δύσπνοια)
- Σύγχυση, ζάλη ή πονοκέφαλος
- Εφίδρωση, τρόμος, αδυναμία, πιο χλωμό δέρμα από το συνηθισμένο, ή μπλε χρώμα στο δέρμα
- Αύξηση της μεθαιμοσφαιρίνης (μία αντικανονική μορφή αιμοσφαιρίνης στο αίμα)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία ή περισσότερες από τις δόσεις του Methylthioninium chloride COSMO

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε, πάρτε την επόμενη δόση δισκίων σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα καθαρισμού του εντέρου που σας έχει δοθεί από τον γιατρό σας. Η δημιουργία μιας υπενθύμισης ίσως να σας βοηθούσε να θυμηθείτε πότε πρέπει να πάρετε το φάρμακο.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Methylthioninium chloride COSMO

Όταν πάτε για κολonosκόπηση, πείτε στον γιατρό σας ότι δεν πήρατε όλα τα δισκία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συνηθισμένες, αλλά μιλήστε στον γιατρό ή στον νοσοκόμο σας εάν ανησυχείτε σχετικά με κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήσατε:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αποχρωματισμένα ούρα
- Αποχρωματισμένα κόπρανα
- Ζάλη
- Αλλαγές στην αίσθηση της γεύσης
- Μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή τσίμπημα
- Πόνος ή ενόχληση στα χέρια ή στα πόδια
- Μπλε αποχρωματισμός του δέρματος
- Εφίδρωση

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Ναυτία
- Έμετος
- Πόνος στο στομάχι ή στο στήθος
- Πονοκέφαλος
- Άγχος

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Συμπτώματα κρυολογήματος, συμπεριλαμβανομένης και βουλωμένης μύτης ή ρινικής καταρροής
- Ημικρανία
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Βήχας
- Αιμόπτυση
- Αποχρωματισμός του δέρματος, σαν μώλωπας
- Νυχτερινές εφιδρώσεις
- Φαγούρα στο δέρμα
- Εξάνθημα
- Αραχνοειδείς φλέβες
- Πόνος στην πλάτη ή στα πλευρά
- Ασυνήθιστα μεγάλες ποσότητες ούρων, ή πόνος ή δυσκολία κατά την ούρηση
- Γενικός πόνος
- Ρίγη
- Ενδείξεις του συνδρόμου σεροτονίνης, όπως μυϊκοί σπασμοί, αδεξιότητα, τρόμος, σύγχυση ή άλλες πνευματικές αλλαγές

- Ενδείξεις αναφυλακτικής αντίδρασης, όπως κνησμόδες εξάνθημα, πρήξιμο στο λαιμό ή στη γλώσσα, δύσπνοια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **του εθνικού συστήματος αναφοράς**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Methylthioninium chloride COSMO

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την συντομογραφία EXP (ημερομηνία λήξης). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά ή φέρει ορατά σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Methylthioninium chloride COSMO

Η δραστική ουσία είναι το χλωριούχο μεθυλοθειονίνιο. Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 25 mg χλωριούχου μεθυλοθειονίνιου.

- Τα άλλα συστατικά είναι:

- * Πυρήνας δισκίου: στεατικό οξύ 50 (E570), λεκιθίνη σόγιας (E322) – βλέπε παράγραφο 2 «Το Methylthioninium chloride COSMO περιέχει λεκιθίνη σόγιας», μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), υπρομελλόζη 2208 (E464), μανιτόλη (E421), τάλκης (E553b), κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο (E551), μαγνήσιο στεατικό (E470b)
- * Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: μεθακρυλικό οξύ - συμπολυμερές μεθακρυλικού μεθυλεστέρα, τάλκης (E553b), τιτανίου διοξειδίου (E171), κιτρικό τριαιθύλιο (E1505)

Εμφάνιση του Methylthioninium chloride COSMO και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης του Methylthioninium chloride COSMO είναι υπόλευκα έως ανοικτού μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα, εντερικά επικαλυμμένα δισκία. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης παρέχονται σε συσκευασίες κυψέλης που περιέχουν 8 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Cosmo Technologies Ltd

Riverside II

Sir John Rogerson's Quay

Δουβλίνο 2

Ιρλανδία

+353 1817 0370

info@cosmotechnologies.com

Παρασκευαστής
Cosmo S.p.A
Via C. Colombo, 1
20020, Lainate
Μιλάνο
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>