

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Methylthioninium chloride Cosmo 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 25 mg metüülioniinkloriidi.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Methylthioninium chloride Cosmo sisaldab 3 mg sojaletsitiini ühes toimeainet prolongeeritult vabastavas tablettis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valkjad kuni helesinised ümmargused kaksikkumerad maohappekindla kattega tabletid ligikaudsete mõõtmetega 9,5 mm × 5,3 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Methylthioninium chloride Cosmo kui kolorektaalsete kahjustuste visualiseerimist soodustav diagnostiline aine on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellele tehakse kolonoskoopia sööluuringu või seire eesmärgil (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud, sh eakad (≥65 aastat)

Soovitav koguanus on 200 mg metüülioniinkloriidi, mis vastab kaheksale 25 mg tabletile.

Ravimi koguanus tuleb manustada suukaudselt 4 l polüetüleenglükoolil (PEG) põhineva soolepuhastuspreparaadi manustamise ajal või pärast seda ning see tuleb manustada kolonoskoopiale eelneval õhtul, et tagada piisav aeg tablettide jõudmiseks käärsoolde ja metüülioniinkloriidi lokaalseks vabastamiseks enne kolonoskoopiat.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) pole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientide puhul pole vaja annust korrigeerida. Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel tuleb ravimit kasutada ettevaatusega, sest selle patsiendirühma kohta andmed puuduvad ja metüülioniinkloriid eritub peamiselt neerude kaudu (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annuse korrigeerimine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ravimi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Methylthioninium chloride Cosmo on mõeldud suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid tuleb alla neelata tervelt, purustamata, katki tegemata või närimata. Tabletid on kaetud gastroresistentse kilega, mis hõlbustab värvaine viimist käärsoolde. Gastroresistentse kile lõhkumine tablettide purustamise või närimise teel võib põhjustada värvaine enneaegset vabanemist seedetrakti ülaosas, mille tagajärjel võib ravi efektiivsus väheneda.

Patsient peab võtma ravimit koos tervishoiutöötaja valitud 4 l PEG-põhise soolepuhastusskeemiga järgmise annustamisskeemi kohaselt.

- Esimene 3 tablett koosnev annus tuleb võtta pärast vähemalt 1 liitri soolepuhastuspreparaadi joomist.
- Teine 3 tablett koosnev annus tuleb võtta 1 tund pärast esimest annust.
- Viimane 2 tablett koosnev annus tuleb võtta 1 tund pärast teist annust.

Tablette tuleb võtta suu kaudu koos tervishoiutöötaja valitud soolepuhastuspreparaadiga või samaväärse veekogusega ning soovitatav annustamisskeem sobib kasutamiseks koos soolepuhastuspreparaatide täisannuse või poolitatud annusega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, maapähkli või soja või lõigus 6.1 loetletud abiaine suhtes.
- Teadaoleva glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkusega patsiendid.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Serotoniinisündroom

Metüülioniinkloriidi kasutamisel veenisiseselt koos serotonergiliste ravimitega on teatatud serotoniinisündroomi tekkest. Ei ole teada, kas metüülioniinkloriidi suukaudsel manustamisel kolonoskoopia ettevalmistamiseks on olemas serotoniinisündroomi oht. Patsiente, keda ravitakse metüülioniinkloriidi ja serotonergiliste ravimite kombinatsiooniga, tuleb jälgida serotoniinisündroomi tekke suhtes. Serotoniinisündroomi sümptomite ilmnemisel katkestage Methylthioninium chloride Cosmo kasutamine ja alustage toetavat ravi (vt lõik 4.5).

Valgustundlikkus

Metüülioniinkloriid võib tugevate valgusallikatega (nt fototeraapia, operatsioonisaali valgus) või lokaalselt valgustavate seadmetega (nt pulssoksümeetrid) kokku puutudes põhjustada naha valgustundlikkusreaktsiooni.

Soovitage patsientidel rakendada kaitsemeetmeid valgusega kokkupuutumise eest, kuna pärast metüülioniinkloriidi manustamist võib tekkida valgustundlikkus.

Üldvärvus

Metüültioniinkloriid annab uriinile, väljaheitele sinikasrohelise ja nahale sinise värvuse, mis võib takistada tsüanoosi diagnoosimist.

In vivo seireseadmete häired

Ebatäpsed impulssoksümeetri näidud

Metüültioniinkloriidi olemasolu veres võib põhjustada hapnikuküllastuse näidu alahindamist impulssoksümeetria kasutamisel. Kui pärast Methylthioninium chloride Cosmo manustamist on vaja mõõta hapnikuküllastust, on soovitatav kontrollida hapnikuküllastust võimaluse korral CO-oksümeetria abil.

Bispektraalse indeksi monitor

Pärast metüültioniinkloriidi klassi ravimite manustamist on teatatud bispektraalse indeksi (BIS) langusest. Kui Methylthioninium chloride Cosmot manustatakse operatsiooni ajal, tuleb anesteesia sügavuse hindamiseks kasutada alternatiivseid meetodeid.

Abiaine hoiatus

Methylthioninium chloride Cosmo sisaldab sojaletsitiini. Kui patsient on maapähklite või soja vastu allergiline, ei tohi seda ravimit kasutada (vt lõik 4.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metüültioniinkloriidi sisaldavate ravimite puhul on teatatud järgmistest koostoimetest.

Serotonergilised ravimid

Metüültioniinkloriidi veenisisesel manustamisel teatud psühhiaatrilisi ravimeid kasutavatele patsientidele on täheldatud tugevaid kesknärvisüsteemi (KNS) reaktsioone (vt lõik 4.4). On teatatud juhtumitest patsientidel, kes võtsid spetsiifilisi serotonergilisi psühhiaatrilisi ravimeid, nimelt selektiivset serotoniini tagasihaarde inhibiitorit (SSRI), serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorit (SNRI), monoaminooksüdaasi inhibiitoreid või klomipramiini. Ei ole teada, kas metüültioniinkloriidi suukaudsel manustamisel kolonoskoopia ettevalmistamiseks on olemas serotoniinisündroomi oht.

Kliinilistes uuringutes oli maksimaalne süsteemne kokkupuude metüültioniinkloriidiga (maksimaalne plasmakontsentratsioon [C_{max}]) suukaudselt manustatud metüültioniinkloriidi puhul väiksem kui veenisiseselt manustatud metüültioniinkloriidi puhul, mis viitab väiksemale süsteemsete toimete (näiteks serotoniinisündroomi) tekkeriskile suukaudselt manustatud metüültioniinkloriidi puhul võrreldes veenisiseselt manustatud metüültioniinkloriidiga.

Tsütokroom P450 ensüümide poolt metaboliseeritavad ained

Metüültioniinkloriidi samaaegse kasutamise kohta CYP isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimitega on vähe kliinilist teavet. *In vitro* uuringud on näidanud, et metüültioniinkloriid inhibeerib *in vitro* mitmeid CYP isoensüüme, sealhulgas 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4/5. Nendel koostoimel võib olla kliiniline tähtsus kitsa terapeutilise indeksiga ravimite korral, mida metaboliseerib üks neist ensüümidest (nt varfariin, fenütoiin, alfentaniil, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, pimosiid, kinidiin, siroliimus ja takroliimus).

Methylthioninium chloride Cosmot võib manustada koos anesteetikumide/valuvaigistite ja/või rahustavate/anksiolüütiliste ravimitega, mida kasutatakse sageli kolonoskoopia ajal ja mis erituvad maksa CYP reaktsioonide kaudu, nagu midasolaam, propofool, diasepaam, difenhüdramiin, prometasiin, meperidiin ja fentanüül. Nende metaboolsete ensüümide ja transportijate substraatideks

olevate samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsiooni muutuste kliinilised tagajärjed ei ole teada, kuid neid ei saa välistada.

Metüültioniinkloriid indutseerib CYP-isosüüme 1A2 ja 2B6 inimese hepatotsüütide kultuuris, kuid ei indutseeri 3A4 nominaalkontsentratsioonides kuni 40 µM. Siiski ei ole need koostoimed Methylthioninium chloride Cosmo ühekordse annuse manustamisel eeldatavasti kliiniliselt olulised.

Koostoimed transportijatega

Methylthioninium chloride Cosmo samaaegse kasutamise kohta P-gp ja OAT3 inhibiitoritega on vähe kliinilist teavet. In *vitro* uuringute põhjal on leitud, et metüültioniinkloriid on membraani transportvalkude P-gp, OCT2, MATE1 ja MATE2-K ja OAT3 võimalik substraat ning nende transportijate inhibiitorid võivad vähendada metüültioniinkloriidi eritumise tõhusust. Metüültioniinkloriid on teadaolevalt transportijate OCT2, MATE1 ja MATE2-K tugev inhibiitor. Inhibeerimise kliinilised tagajärjed ei ole teada. Methylthioninium chloride Cosmo manustamine võib ajutiselt suurendada nende ravimite, sealhulgas tsimetidiini, metformiini ja atsükloviiri ekspositsiooni, mis erituvad peamiselt OCT2/MATE teed mööda neerude kaudu. Kuid Methylthioninium chloride Cosmo lühikese manustamisperioodi (ligikaudu 3 tundi) tõttu on nende *in vitro* koostoimete kliiniline mõju eeldatavasti minimaalne.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Metüültioniinkloriidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimaliku reproduktiivtoksilisuse, tõendatud metüültioniinkloriidi võime tõttu läbida platsenta, ja kuna kolonoskoopiat on võimalik teha visualiseerimisvahendit kasutamata, on Methylthioninium chloride Cosmo raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Andmed metüültioniinkloriidi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Loomkatsed on näidanud, et imetamise ajal on võimalik metüültioniinkloriidi/metaboliitide eritumine (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Imetamine tuleb enne ja pärast ravi Methylthioninium chloride Cosmoga katkestada (vt lõik 4.3).

Enne Methylthioninium chloride Cosmo manustamist imetavale naisele, tuleb kaaluda võimalust lükata uuring edasi imetamisperioodi lõpuni või kas on vaja manustada kolonoskoopia visualiseerimisainena metüültioniinkloriidi, arvestades toimeaine ja/või metaboliidi teoreetilist eritumist rinnapiima. Kui manustamine on siiski vajalik, tuleb imetamine katkestada ja väljalüpsstud piim ära visata. Tavaliselt on soovitatav alustada rinnaga toitmist uuesti 8 päeva pärast metüültioniinkloriidi manustamist, lähtudes metüültioniinkloriidi poolestumisajast, mis on 15 ±5 tundi.

Fertiilsus

Puuduvad andmed metüültioniinkloriidi mõju kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsed ja *in vitro* uuringud metüültioniinkloriidiga on näidanud reproduktiivtoksilisust. *In vitro* katsed on näidatud, et metüültioniinkloriid vähendab inimese sperma liikuvust olenevalt annusest. Samuti on leitud, et see inhibeerib hiirte kultiveeritud kahe rakuliste embrüote kasvu (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Methylthioninium chloride Cosmo võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. On leitud, et metüültioniini klassi kuuluvad ravimid põhjustavad selliseid sümptomeid, nagu

migreen, peeringlus, tasakaaluhäired, unisus, segasus ja nägemishäired. Patsiendid, kellel esinevad kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinate ohutu käsitlemise võimet, peavad nendest tegevustest loobuma senikaua, kuni kõrvaltoimed püsivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Methylthioninium chloride Cosmo põhjustab sageli kromatuuriat (32,4%) ja väljaheite värvimuutust (13,4%), mis järgnevatel päevadel järk-järgult väheneb. Methylthioninium chloride Cosmot seostatakse mööduva iivelduse ja oksendamisega.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on esitatud allpool vastavalt sagedustele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg- ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1 / 10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1 / 10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Allpool esitatud andmed põhinevad Methylthioninium chloride Cosmoga läbi viidud kliinilistel uuringutel. Kirjeldatud on kõiki kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus on suurem kui platseebol. Lisaks on järgmises tabelis toodud teadaoleva esinemissagedusega kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud metüülioniinkloriidi veenisisesel manustamisel methemoglobineemia raviks.

Elundisüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüügit	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktiline reaktsioon ^a	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Pearinglus ^b	Väga sage
	Düsgeusia ^b	Väga sage
	Paresteesia ^b	Väga sage
	Ärevus ^b	Sage
	Peavalu ^b	Sage
	Migreen	Aeg-ajalt
	Serotoniinisündroom (serotonergiliste ravimite samaaegsel kasutamisel, vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Teadmata
Veresoonkonna häired	Hüpotensioon	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Aeg-ajalt
	Kinnine nina	Aeg-ajalt
	Nohu	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Väljaheite värvuse muutus	Väga sage
	Kõhuvalu	Sage
	Oksendamise ^c	Sage
	Iiveldus ^c	Sage
	Hematemees	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt
	Ebamugavustunne kõhus	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Naha värvuse muutus (sinine) ^{b,c}	Väga sage
	Higistamine ^b	Väga sage
	Ekhümoos	Aeg-ajalt
	Öine higistamine	Aeg-ajalt
	Pruuritus	Aeg-ajalt
	Lööve	Aeg-ajalt
	Telangiiektaasia	Aeg-ajalt
	Valgustundlikkus	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Jäsemete valu ^b	Väga sage
	Küljevalu	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired:	Kromatuuria	Väga sage
	Polüuuria	Aeg-ajalt
	Düsuuria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu rinnus ^b	Sage
	Valu	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Protseduuriline iiveldus	Aeg-ajalt

^a Tabelis esitatud anafülaktilised reaktsioonid kajastavad kirjanduses esitatud juhuslikke ja spontaanseid teateid. Methylthioninium chloride COSMO kliinilistes uuringutes ei ole anafülaktilist reaktsiooni täheldatud.

^b Need mõisted on loetletud, kuna need esinesid väga sageli või sageli metüülioniinkloriidi veenisisesel manustamise kliinilistes uuringutes.

^c Vt järgmist lõiku. Konkreetsete kõrvaltoimete üksikasjalikum kirjeldus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Sagedased kõrvaltoimed

Kliinilise programmi ohutuse koondandmetes olid kõige sagedasemad seotud kõrvaltoimed kromatuuria ja väljaheite värvuse muutus, nagu eespool kirjeldatud. Lisaks on kliinilistes uuringutes teatatud metüülioniinkloriidi veenisisesel manustamisel naha värvimuutustest, mis võib häirida *in vivo* jälgimisseadmete tööd (vt lõik 4.4).

Serotoniinisündroom

Metüültioniinkloriidi kasutamisel veenisiseselt koos serotonergiliste ravimitega on teatatud serotoniinisündroomi tekkest. Patsiente, keda ravitakse metüültioniinkloriidi ja serotonergiliste ravimite kombinatsiooniga, tuleb jälgida serotoniinisündroomi tekke suhtes. Serotoniinisündroomi sümptomite ilmnemisel katkestage ravi ja alustage toetavat ravi (vt lõik 4.5).

Iiveldus ja oksendamine

Iiveldus ja oksendamine on hästi tuntud kõrvaltoimed, mis on seotud PEG-põhiste soolepuhastuspreparaatide kasutamisega, kuid võrreldes ainult soolepuhastuspreparaadi kasutamisega esines kliinilistes uuringutes patsientidel suurema tõenäosusega iiveldust ja oksendamist, kui nad said Methylthioninium chloride Cosmot koos soolepuhastuspreparaadiga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Olemasolevad andmed teiste muul näidustusel veenisiseselt või mittesuukaudselt manustatavate metüültioniinkloriidi klassi ravimite kohta näitavad, et üleannustamine võib põhjustada kõrvaltoimete ägenemist. Metüültioniinkloriidi suurte veenisestest annuste (kumulatiivne annus ≥ 7 mg/kg) manustamine põhjustas iiveldust, oksendamist, pitsitustunnet rinnus, valu rinnus, düspnoed, tahhüpnoed, tahhükardiat, ärevust, higistamist, treemorit, müdriaasi, uriini sinakasrohelist värvi, naha ja limaskestade sinist värvi, kõhuvalu, pearinglust, paresteesiat, peavalu, segasust, hüpertensiooni, kerget methemoglobineemiat (kuni 7%) ja muutusi elektrokardiogrammis (T-laine lamenumist või inversiooni). Need mõjud kestsid 2 kuni 12 tundi pärast manustamist.

Methylthioninium chloride Cosmo üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kuni nähtude ja sümptomite taandumiseni, sealhulgas jälgida kardiopulmonaalset, hematoloogilist ja neuroloogilist mürgisust ning rakendada vajaduse korral toetavaid meetmeid.

Lapsed

Imikutel on pärast 20 mg/kg metüültioniinkloriidi manustamist täheldatud hüperbilirubineemiat. Pärast 20 mg/kg metüültioniinkloriidi manustamist suri 2 imikut. Mõlema imiku meditsiiniline seisund oli keeruline ja metüültioniinkloriid oli ainult osa põhjusest.

Pediaatriline patsient peab olema jälgimise all, methemoglobiini taset tuleb jälgida ja vajaduse korral rakendada sobivaid toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diagnostilised ained, teised diagnostilised ained, ATC- kood: V04CX

Toimemehhanism

Methylthioninium chloride Cosmo on toimeainet viivitusega ja prolongeeritult vabastav multimaatriksiga (MMX) ravim tablettidena, millest iga tablett sisaldab 25 mg metüültioniinkloriidi kuivainena. Tabletid on kaetud enterokattega, mis on happelise pH juures (maos) stabiilne, kuid laguneb pH 7 juures, mis saavutatakse tavaliselt peensoole lõpus. Kui kate on lahustunud, vabastab prolongeeritult toimeainet vabastav MMX-koostis aeglaselt metüültioniinkloriidvärvi, tagades selle ühtlase ja pikaajalise hajumise käärsoole limaskesta pinnale.

Metüültioniinkloriidi tuntakse nime all „vitaalvärv“, mis tähendab „värvainet, mis suudab tungida elusrakkudesse või -kudedesse ega põhjusta kohe märgatavaid degeneratiivseid muutusi“. Metüültioniinkloriid imendub rakumembraani kaudu (nt peensooles ja käärsooles leiduvate) aktiivselt absorbeerivate rakkude tsütoplasmasse, värvides nii nende elundite epiteelkudet. Absorbeerivad vitaalvärvid, nagu metüültioniinkloriid, tõstavad esile kahjustuste pinnastruktuuri, kasutades aktiivse limaskesta erinevaid imendumismäärasid, tõstes esile kontrastsuse ja seega rakutiipide erinevused.

Kliiniline efektiivsus ja tõhusus

Methylthioninium chloride Cosmoga on tehtud kokku seitse kliinilist uuringut. Selle ravimi tõhusust hinnati ühes keskses 3. faasi uuringus (CB-17-01/06).

Uuring CB-17-01/06 oli 3. faasi mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuring adenoomi või kartsinoomi tuvastamise määra hindamiseks patsientidel, kellele tehti ohutuse huvides või jälgimiseks kõrge eraldusvõimega valge valgusega (*high definition white light*, HDWL) kolonoskoopia pärast käärsoole limaskesta värvimist ja kontrastsuse võimendamist Methylthioninium chloride COSMO tablettidega (võrrelduna platseebotablettide ja ainult kuldstandardi HDWL-kolonoskoopiaga). Kõik uuritavad said 4 liitrit PEG-põhist soolepuhastuspreparaati, alates hilisest pärastlõunast päev enne kolonoskoopiat. Uuritavatele määrati 3, 3 ja 2 × 25 mg tabletti vastavalt pärast teist, kolmandat ja neljandat liitrit soolepreparaati. Uuritavad jõid iga 15 minuti järel vähemalt 250 ml preparaati, nii et uuringuravimi ja soolepuhastuspreparaadi manustamine lõpetati 4 tundi pärast soolepuhastuspreparaadi manustamist. Uuring koosnes nii täisannuse (200 mg) kui ka väikese annuse (100 mg) rühmast, mis kaasati täisannuse aktiivse rühma pimeuuringu hõlbustamiseks.

Esmane tulemusnäitaja: adenoomi avastamise määr (*adenoma detection rate*, ADR)

Uuringu CB-17-01/06 esmane tulemusnäitaja oli ADR, mida määratleti vähemalt ühe histoloogiliselt tõestatud adenoomi või kartsinoomiga patsientide osakaaluna. Histoloogiliselt tõestatud adenoom määratleti kui Viini 3. kuni 4.2. astme adenoom või traditsiooniline sakiline adenoom (*traditional serrated adenoma*, TSA) või lame sakiline adenoom (*sessile serrated adenoma*, SSA). Histoloogiliselt tõestatud kartsinoom määratleti Viini 4.3 kuni 5. b astme kartsinoomina. Esmase analüüsi populatsiooni hulka arvestati kõik randomiseeritud isikud, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravi ja kellele tehti kolonoskoopia, olenemata uuringu lõpetamise olekust. Esmast tulemusnäitajat analüüsiti logistilise regressiooni teel, kusjuures ravi, keskus, vanus, sugu, kolonoskoopia põhjus ja regressioonimudelisse fikseeritud efektidena lisatud väljalülituste arv. Esmase tulemusnäitaja tulemused on esitatud allpool tabelis 1.

Tabel 1: uuringu CB-17-01/06 efektiivsuse tulemused – esmane tulemusnäitaja: ADR

Adenoomi avastamise määr (ADR)	Methylthioninium chloride Cosmo võrreldes platseeboga		
Absoluutväärtus	56,29% vs 47,81%		
Efekti ulatus	8,48%		
Korrigeeritud võimaluste suhe (<i>odds ratio</i> , OR)	Punktprognos	95% usaldusintervalli piirmäärad	p-väärtus
OR ilma logistilise regressioonita	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR logistilise regressiooniga	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR logistilise regressiooniga, välja arvatud regressioonikovariaadina esinevad väljalülitused	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Teisene tulemusnäitaja: valepositiivsete tulemuste määr (*false positive rate*, FPR)

FPR võeti kasutusele võimalike valepositiivsete uuringutulemuste kontrollimiseks, kuna kõrge FPR viitab suuremale proovivõtusagedusele Methylthioninium chloride Cosmo rühmas, ilma et sellega

kaasneks positiivsete kahjustustega (adenoomide või kartsinoomidega) patsientide tuvastamise „tabavusmäär“ suurenemine. Sellisel juhul eeldati positiivset erinevust Methylthioninium chloride Cosmo ja platseebo vahel (st FPR suurenemist) ja maksimumläveks (samaväärsuse piiriks) määrati 15%.

Tabelites 2 ja 3 on esitatud FPR nii subjekti kui ka väljalülituse tasandil. Methylthioninium chloride Cosmo ei olnud statistiliselt halvem kui platseebo FPR-uuringus subjekti ja väljalülituse tasandil. FPR oli subjekti tasandil ravirühmas arvuliselt madalam (–6,44%) kui platseeborühmas. Väljalülituse tasandil oli Methylthioninium chloride Cosmo FPR arvuliselt veidi suurem (+2,63%) kui platseebo, kuid seda ei peetud kliiniliselt oluliseks. Need andmed näitavad Methylthioninium chloride Cosmo efektiivsust selliste kahjustuste visualiseerimisel, mis hiljem tuvastati adenoomi ja kartsinoomina.

Tabel 2: uuringu CB-17-01/06 efektiivsuse tulemused – sekundaarne tulemusnäitaja: FPR (subjekti tase)

Valepositiivsete tulemuste määr (FPR) (subjekti tase)	Methylthioninium chloride Cosmo / platseebo		
Absoluutväärtus	23,31% vs 29,75%		
Korrigeeritud võimaluste suhe (OR)	Punktprognosis	95% usaldusintervalli piirmäärad	p-väärtus
Efekti ulatus = FPR-i erinevus ($\geq 15\%$ lävi nullhüpoteesi tagasilükkamiseks)	–6,44	[–13,07, 0,19]	< 0,0001

Tabel 3: uuringu CB-17-01/06 efektiivsuse tulemused – sekundaarne tulemusnäitaja: FPR (ekstsisioonitase)

Valepositiivsete tulemuste määr (FPR) (ekstsisioonitase)	Methylthioninium chloride Cosmo / platseebo		
Absoluutväärtus	49,79% vs 47,16%		
Korrigeeritud võimaluste suhe (OR)	Punktprognosis	95% usaldusintervalli piirmäärad	p-väärtus
Efekti ulatus = FPR-i erinevus ($\geq 15\%$ lävi nullhüpoteesi tagasilükkamiseks)	2,63	[–1,55, 6,81]	< 0,0001

Järgmistes tabelites on esitatud III faasi keskse uuringu täiendavad eelnevalt määratletud ja *post-hoc* kliiniliselt olulised tulemusnäitajad (CB17-01/06).

Tabel 4: uuringu CB-17-01/06 efektiivsuse tulemused – sekundaarne tulemusnäitaja: vähemalt ühe adenoomiga isikute osakaal

Vähemalt ühe adenoomiga isikute osakaal	Methylthioninium chloride Cosmo / platseebo		
Absoluutväärtus	55,88% vs 47,18%		
Korrigeeritud võimaluste suhe (OR)	Punktprognosis	95% usaldusintervalli piirmäärad	p-väärtus
Efekti ulatus = erinevus proportsioonis	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR ilma logistilise regressioonita	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabel 5: uuringu CB-17-01/06 efektiivsuse tulemused – uuringu tulemusnäitaja: vähemalt ühe mittepõlvõidse kahjustusega isikute osakaal

Vähemalt ühe mittepõlvõidse kahjustusega isikute osakaal	Methylthioninium chloride Cosmo / platseebo		
Absoluutväärtus	43,92% vs 35,07%		
Korrigeeritud võimaluste suhe (OR)	Punktprognosis	95% usaldusintervalli piirmäärad	p-väärtus
Efekti ulatus = erinevus proportsioonis	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR ilma logistilise regressioonita	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR logistilise regressiooniga	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabel 6: post hoc analüüs: vähemalt ühe mittepõlvõidse adenoomi või kartsinoomiga patsientide osakaal

Vähemalt ühe mittepõlvõidse adenoomi või kartsinoomiga subjektide osakaal	Methylthioninium chloride Cosmo / platseebo		
Absoluutväärtus	25,77% vs 19,21%		
Korrigeeritud võimaluste suhe (OR)	Punktprognosis	95% usaldusintervalli piirmäärad	p-väärtus
Efekti ulatus = erinevus proportsioonis	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR ilma logistilise regressioonita	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilised uuringud näitavad, et metüülioniinkloriid imendub hästi suukaudsel manustamisel ja viiakse kiiresti kudedesse. Enamik annusest eritub uriiniga, tavaliselt leukometüülioniinkloriidina.

Imendumine

Pärast Methylthioninium chloride Cosmo suukaudset manustamist tervetele isikutele koguannuses 200 mg (8 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti, igapäev 25 mg) oli maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$, mediaanaeg tippkontsentratsioonini (T_{max}) oli 16 tundi (10...24 tundi). Absoluutne arvutuslik biosaadavus oli ligikaudu 100%.

Biotransformatsioon

Metüülioniinkloriid inhibeerib *in vitro* mitmeid CYP isoensüüme, sealhulgas 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4/5, ning indutseerib CYP isosüüme 1A2 ja 2B6, kuid mitte 3A4, inimese hepatotsüütide kultuuris. Metüülioniinkloriid toimib *in vitro* P-gp substraadi ja nõrga inhibiitorina ning OAT-3, OCT2, MATE1 ja MATE2-K substraadina (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eritumine

I faasi kliinilises uuringus 200 mg Methylthioninium chloride Cosmoga oli kumulatiivne eritumine muutumatul kujul 60 tundi pärast manustamist ligikaudu $39 \pm 16\%$ manustatud annusest. Keskmine lõplik poolestusaeg ($T_{1/2}$) oli ligikaudu 15 tundi.

Eripopulatsioonid

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenu alamgruppide analüüsi efektiivsuses ja ohutuses mingeid ealisi ega soolisi iseärasusi. Üle 75-aastaste patsientide kohta on andmete hulk piiratud.

Eakad

Methylthioninium chloride Cosmot uuriti sõeluuringus osalevatel või jälgimisel olevatel patsientidel, kelle keskmine vanus oli 58,4 aastat (vahemik 21 kuni 80 aastat) ja 250 isikul vähemalt 65 aastat, seega oli uuritavate populatsioon kavandatud kliinilise populatsiooni puhul esinduslik, kuigi andmed üle 75-aastaste patsientide kohta on piiratud. Üldiselt oli selle ravimi ohutusprofiil vanusest olenemata üldjoontes sarnane. Seetõttu ei ole vanusega seotud hoiatused ega annuse kohandamine vajalikud.

Neerukahjustus

Ohutuse andmekogumi retrospektiivsel analüüsimisel, mille käigus tuvastati teatava raskusastmega neerukahjustusega isikud, jõuti järeldusele, et TEAE esinemissagedus ja muster Methylthioninium chloride Cosmot saavatel isikutel oli kooskõlas jälgitava ohutuse koondandmebaasiga, mistõttu ei ole kerge neerukahjustuse korral hoiatusi ega annuste kohandamist vaja. Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad ja seetõttu tuleb ravimit mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Ohutuse andmekogumi retrospektiivsel analüüsimisel, mille käigus tuvastati teatava raskusastmega maksakahjustusega isikud, jõuti järeldusele, et TEAE esinemissagedus ja muster Methylthioninium chloride Cosmot saavatel isikutel oli kooskõlas jälgitava ohutuse koondandmebaasiga, mistõttu ei ole kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral hoiatusi ega annuste kohandamist vaja. Raske maksapuudulikkusega patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuse toksilisus

Methylthioninium chloride Cosmo korduvannuse mürgisuse uuringutes oli täheldatava kahjuliku toimeta tase (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 600 mg/4 päeva jooksul. Seega täheldati mittekliinilistes uuringutes mõju vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Genotoksilisus

Metüülioniinkloriid on osutunud mutageenseks geenimutatsiooni analüüsidest bakterite ja hiire lümfoomirakkudega, kuid mitte *in vivo* hiire mikrotooma katses veenisisesel manustamisel annuses 62 mg/kg.

Kantserogeensus

Mõned tõendid metüülioniinkloriidi kantserogeense mõju kohta isastele hiirtele ja rottidele, ebaselged tõendid kantserogeense mõju kohta emastele hiirtele ja puuduvad tõendid kantserogeense mõju kohta emastele rottidele.

Reproduktiivtoksilisus

Loomkatsetes põhjustas organogeneesi ajal metüülioniinkloriidi suu kaudu manustamine rottidel ja küülikutel arenguhäireid. Ettevaatusabinõuna on metüülioniinkloriidi kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kirjanduses avaldatud uuringud näitavad, et kokkupuude metüülioniinkloriidiga vähendab *in vitro* sperma liikuvust ja sellel on teratogeenne mõju embrüo/loote arengule rottidel ja küülikutel. Metüülioniinkloriidi manustamisel ei täheldatud pärast 3-kuust suukaudset ravi isastel ega emastel rottidel siiski järjepidevat mõju reproduktsioonisüsteemi näitajatele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Steariinhape 50 (E570)
Sojaletsitiin (E322)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüpromelloos 2208 (E464)
Mannitool (E421)
Talk (E553b)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:1)
Metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer (1:2)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Trietüültsitraat (E1505)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiid/alumiinium/PVC-fooliumist blisterpakend, mis on kaetud läbisurutava alumiiniumfooliumiga.

Pakend sisaldab 8 toimeainet prolungeeritudprolongeeritud vabastavat tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Ireland
+353 1817 0370
info@cosmotechnologies.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1470/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo 1
20020, Lainate
Milano,
Itaalia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded vastava ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loendis (EURD loend) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid metüültioniinkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 25 mg metüültioniinkloriidi.

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
8 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Neelata alla tervelt . Ärge tabletti purustage ega närige.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1470/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Methylthioninium chloride COSMO

17. AINUIDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainuidentifikaatorit.

18. AINUIDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA MULL- VÕI RIBAPAKENDIL

Mullpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Methylthionium chloride COSMO 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
metüültioniinkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Cosmo Technologies Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg toimeainet prolungeeritud vabastav tablett metüültioniinkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Methylthioninium chloride COSMO ja milleks seda kasutatakse?
2. Mida on vaja teada enne Methylthioninium chloride COSMO võtmist?
3. Kuidas Methylthioninium chloride COSMOt võtta?
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Methylthioninium chloride COSMOt säilitada?
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Methylthioninium chloride COSMO ja milleks seda kasutatakse?

Methylthioninium chloride COSMO sisaldab metüültioniinkloriidi (nimetatakse ka metüleensiniseks). See on sinine värvaine.

Seda ravimit kasutatakse täiskasvanutel käärsõole (jämesõole) ajutiseks värvimiseks enne kolonoskoopiat, mille korral sisestatakse pärasõole paandu instrument sõole sisesemuse vaatamiseks. Värvimine võimaldab arstil käärsõole sisepinda selgemalt näha ja parandab kõrvalekallete tuvastamist.

2. Mida on vaja teada enne Methylthioninium chloride COSMO võtmist?

Ärge võtke Methylthioninium chloride COSMOt

- kui olete **metüültioniinkloriidi, maapähklite** või soja või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teile on öeldud, et teil on **glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudulikkus**;
- kui olete **rased** või arvate, et **võite olla rased**, või **toidate last rinnaga**, kuna arst võib otsustada, et te ei pea seda ravimit enne protseduuri võtma.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui võtate teatud antidepressante või psühhiaatriliste haiguste ravimeid. Näiteks:
 - selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), näiteks fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, tsitalopraam, estsitalopraam ja zimeldiin;
 - bupropioon, venlafaksiin, mirtasapiin, klomipramiin, buspiroon;
 - monamiinoksüdaasi inhibiitoriteks klassifitseeritud ravimid (kasutatakse sageli depressiooni raviks).

Metüültioniinkloriidi süstimine (veeni) neid ravimeid kasutavatele patsientidele on mõnikord põhjustanud eluohtlikku tüsistust, mida nimetatakse serotoniinisündroomiks. Ei ole teada, kas metüültioniinkloriidi tabletina manustamisel võib tekkida serotoniinisündroom. Teie arst

otsustab, mida teha, kui te võtate antidepressante või mõnda muud psühhiaatrilise haiguse ravimit.

Lapsed ja noorukid

Methylthioninium chloride COSMOt ei tohi manustada lastele ja alla 18-aastastele noorukitele, sest ei ole teada, kas ravim on selles vanuserühmas ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Methylthioninium chloride COSMO

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teised ravimid ja Methylthioninium chloride COSMO koos võetuna võivad mõjutada nende mõlema toimet või nende töötlemist ja organismist eemaldamist.

Lisaks antidepressantidele ja teistele lõigus „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ nimetatud psühhiaatriliste haiguste ravimitele peate enne selle ravimi võtmist teavitama oma arsti, kui võtate või olete hiljuti saanud järgmisi ravimeid:

- südame rütmihäirete ravimid, nagu amiodaroon, digoksiin ja kinidiin
- varfariin verehüüvete vältimiseks
- vähiravimid, nagu alektiniib, everoliimus, lapatiniib, nilotiniib ja topotekaan
- siirdatud elundi äratõukereaktsiooni ennetavad ravimid, nagu tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus
- HIV-infektsiooni ravimid, nagu ritonaviir ja sakvinaviir
- migreeniravimid, nagu dihidroergotamiin, ergotamiin
- ravimid, mida kasutatakse ärevuse või unetuse raviks, näiteks diasepaam
- rahustid, nagu midasolaam ja propofool
- antihistamiinsed ravimid allergiate raviks, nt difenhüdramiin või prometasiin
- probenetsiid podagra raviks
- fenütoiin epilepsia raviks
- pimosiid psühhooosi või skisofreenia raviks
- ravimid tugeva valu raviks, nagu alfentaniil, fentanüül ja petidiin (nimetatakse ka meperidiiniks)
- tsimetidiin maohaavandite ja happelise refluksi raviks
- metformiin 2. tüüpi diabeedi raviks
- atsükloviir herpes simplex'i viirusinfektsioonide (nt külmavillid, suguelundite tüükad) ja tuulerõugete viirusinfektsioonide (nt tuulerõuged, vöötohatis) raviks

Rasedus ja imetamine

Kui olete rase, arvate, et olete rase, või kavatsete rasestuda, ärge kasutage Methylthioninium chloride COSMOt, sest ei ole teada, kas see ravim võib kahjustada teie sündimata last.

Kui toidate rinnaga, küsige enne selle ravimi võtmist nõu oma arstilt või apteekrilt.

Teie arst võib otsustada, et te ei pea seda ravimit võtma, kui vajate rinnaga toitmise ajal kolonoskoopiat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On ebatõenäoline, et Methylthioninium chloride COSMO võtmine mõjutaks teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kuid kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, mis võib kahjustada teie autojuhtimise või masinate ohutu käsitlemise võimet, näiteks migreen, pearinglus või nägemishäired, ei tohi te autot juhtida ega masinatega töötada enne, kui tunnete end paremini.

Methylthioninium chloride COSMO sisaldab sojaletsitiini

Kui teil on allergia **maapähklite** või **soja** vastu, ärge seda ravimit võtke.

3. Kuidas Methylthioninium chloride COSMOt võtta?

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui ei ole milleski kindel, konsulteerige oma arsti või apteekriga.

Ravim on saadaval tablettidena. Need tuleb alla neelata tervelt, sest neil on spetsiaalne kate, mis tagab, et need läbivad mao ja lagunevad alles soolestikus, vabastades metüülioniinkloriidi, mis värvib käärsoole siniseks. Neid ei tohi purustada ega närida.

Teile antakse pakend, mis sisaldab 8 tabletti (kokku 200 mg metüülioniinkloriidi). Need kõik tuleb võtta 2 tunni jooksul, ööl enne kolonoskoopiat. Arst selgitab, kuidas võtta tablette, mida tavaliselt võetakse koos soolepuhastuspreparaadiga (käärsoole puhastamiseks mõeldud ravimiga).

Võtke tablette arsti juhiste kohaselt.

Tüüpilised juhised on järgmised.

1. Pärast vähemalt 1 liitri soolepuhastuspreparaadi (või vee) joomist võtke esimene 3 tablettist koosnev annus.
2. Oodake 1 tund ja võtke siis teine 3 tablettist koosnev annus.
3. Oodake 1 tund ja võtke siis viimane 2 tablettist koosnev annus.

Kui te võtate Methylthioninium chloride COSMOt rohkem kui ette nähtud

Karbis on üks terve Methylthioninium chloride COSMO annus. Seega ei saa te võtta Methylthioninium chloride COSMOt rohkem kui ette nähtud Kui võtate siiski rohkem tablette kui ette nähtud, võivad teil tekkida mõned 4. lõigus loetletud kõrvaltoimed. Kui arvate, et olete võtnud seda ravimit rohkem kui ette nähtud, teavitage sellest võimalikult kiiresti oma arsti või meditsiiniõde. Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekib mõni järgmistest nähtudest:

- iiveldus või oksendamine või kõhuvalu
- ebataavaliselt kiired südamelöögid või valu rinnus
- pitsitustunne rinnus või hingamisraskused (nt hingeldus)
- segasus, pearinglus või peavalu
- higistamine, värin, nõrkustunne, tavalisest kahvatum nahk või naha muutumine siniseks
- methemoglobiini (hemoglobiini ebanormaalne vorm veres) sisalduse suurenemine;
- kõrge vererõhk.

Kui te unustate Methylthioninium chloride COSMO ühe annuse või mitu annust võtmata

Ärge võtke vahelejäetud tablettide kompenseerimiseks kahekordset annust, vaid võtke järgmine annus arsti antud soolepuhastusgraafiku kohaselt. Abi võib olla ravimi võtmise meeldetuletuse seadmisest.

Kui lõpetate Methylthioninium chloride COSMO võtmise

Öelge kolonoskoopiale minnes arstile, et te ei võtnud kõiki tablette.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmised kõrvaltoimed on sagedased, kuid rääkige oma arstile või meditsiiniõdele, kui muretsete mõne tekkinud kõrvaltoime pärast.

Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st)

- Uriini värvuse muutus
- Väljaheite värvuse muutus
- Pearinglus
- Maitsetundlikkuse muutus
- Surisemis- või torkimistunne
- Valu või ebamugavustunne käe- või jalalabades
- Naha sinakaks muutumine
- Higistamine

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Iiveldus
- Oksendamine
- Valu kõhus või rinnas
- Peavalu
- Ärevus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- Külmetusesarnased sümptomid, sh ninakinnisus või nohu
- Migreen
- Madal vererõhk
- Köha
- Vere oksendamine
- Naha verevalumisarnane värvus
- Öine higistamine
- Sügelev nahk
- Lööve
- Ämblikveenid
- Selja- või küljevalu
- Ebatavaliselt suur uriinikogus või valu või raskus urineerimisel
- Üldine valu
- Külmvärinad
- Serotoniinisündroomi nähud, nagu lihasspasmid, kohmakus, värinad, segasus või muud vaimsed muutused
- Anafülaktilise reaktsiooni nähud, nagu sügelev lööve, kurgu või keele turse, õhupuudus.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa). Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Methylthioninium chloride COSMOt säilitada?

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pakend on rikutud või esinevad ilmsed kahjustuse märgid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Methylthionium chloride COSMO sisaldab?

Toimeaine on metüültioniinkloriid. Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 25 mg metüültioniinkloriidi.

- Abiained on:

- * tableti tuum: steariinhape 50 (E570), sojaletsitiin (E322) – vt lõik 2 „Methylthionium chloride COSMO sisaldab sojaletsitiini“, mikrokristalliline tselluloos (E460), hüpromelloos 2208 (E464), mannitool (E421), talk (E553b), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b)
- * Õhuke polümeerikate: metakrüülhappe-metüülmetakrülaadi kopolümeer, talk (E553b), titaandioksiid (E171), trietüültsitraat (E1505)

Kuidas Methylthionium chloride COSMO välja näeb ja pakendi sisu

Methylthionium chloride COSMO toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on valkjad kuni helesinised ümmargused kaksikkumerad maohappekindla kattega tabletid. Toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on pakitud 8 kaupa blisterpakendisse.

Müügiloa hoidja

Cosmo Technologies Ltd
Riverside II
Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Ireland
+353 1817 0370
info@cosmotechnologies.com

Tootja

Cosmo S.p.A
Via C. Colombo 1
20020, Lainate
Milano,
Itaalia

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>