

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Methylthioninium chloride Cosmo 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 25 mg metiltioninio chlorido.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje Methylthioninium chloride Cosmo pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 3 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

Beveik balta ar šviesiai melsva apvali, abipus išgaubta apytiksliai 9,5 mm x 5,3 mm dydžio skrandyje neiriu apvaskalu dengta tabletė.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Methylthioninium chloride Cosmo skirtas naudoti kaip diagnostinė medžiaga ir storosios žarnos pažeidimų matomumą gerinanti priemonė suaugusiems pacientams atliekant atrankinę ar stebėjimo kolonoskopiją (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

*Suaugusieji, įskaitant vyresnio amžiaus asmenis (≥ 65 metų)*

Rekomenduojama dozė yra 200 mg metiltioninio chlorido, atitinkanti aštuonias 25 mg tabletes.

Visą vaistinio preparato dozę reikia išgerti vakare prieš numatomos kolonoskopijos procedūros dieną kartu su 4 l žarnynui valyti skirtu polietileno glikolio (PEG) arba po jo vartojimo, kad tabletėms pakaktų laiko iki kolonoskopijos procedūros pasiekti riestinę žarną ir joje atpalaiduoti metiltioninio chloridą.

#### Specialiosios populiacijos

*Vyresnio amžiaus asmenys*

Vyresnio amžiaus pacientams (vyresniems kaip 65 metų) dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Inkstų funkcijos sutrikimas*

Nesunki inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Vaistinį preparatą reikia apdairiai skirti pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes apie šios grupės pacientus duomenų nėra, o metiltioninio chloridas daugiausia išskiriamas per inkstus (žr. 5.2 skyrių).

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems diagnozuotas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Patirties su sunkiu kepenų nepakankamumu sergančiais pacientais nėra (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams neištirtas. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Methylthioninium chloride Cosmo yra vartojamas per burną.

Tabletes reikia nuryti visas, nesutrynus, neperlaužus ir nekramčius. Tabletės yra dengtos skrandyje neiria plėvele, kuri padeda dažams patekti į riestinę žarną. Trinant, laužant ar kramtant suardžius skrandyje neiria plėvelę dažai iš tabletės gali atsipalaiduoti per anksti, viršutinėje virškinimo trakto dalyje, todėl vaistinis preparatas gali prarasti veiksmingumą.

Pacientas vaistinį preparatą turi išgerti kartu su 4 l žarnynui valyti skirto polietilenglikolio (PEG) laikydamasis sveikatos priežiūros specialisto nurodytos toliau išdėstytos dozavimo schemos:

- Pirmąją 3 tablečių dozę reikia suvartoti išgėrus pirmąjį žarnynui valyti skirtą preparatą 1 l.
- Antrąją 3 tablečių dozę reikia suvartoti praėjus 1 val. po pirmosios dozės suvartojimo.
- Paskutinę 2 tablečių dozę reikia išgerti praėjus 1 val. po antrosios dozės suvartojimo.

Tabletes reikia išgerti kartu su sveikatos priežiūros specialisto nurodytu žarnynui valyti skirtu vaistiniu preparatu arba su ekvivalentišku tūriu vandens, atitinkančiu visą ar padalytą žarnyno preparato dozę, laikantis siūlomos dozavimo schemos.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, žemės riešutams ar sojoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientams, kuriems diagnozuota gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PD) stoka.
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Serotonino sindromas

Kartu su serotonerginiais vaistiniais preparatais vartojant į veną leidžiamo metiltioninio chlorido užregistruota serotonino sindromo atvejų. Nėra žinoma, ar serotonino sindromo rizika pasireiškia, kai geriamojo metiltioninio chlorido vartojama pacientą ruošiant kolonoskopijai. Pacientus, metiltioninio chloridą vartojančius kartu su serotonerginiais vaistiniais preparatais, reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia serotonino sindromas. Pasireiškus serotonino sindromo simptomams, Methylthioninium chloride Cosmo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti palaikomąjį gydymą (žr. 4.5 skyrių).

#### Jautrumas šviesai

Veikiant stipriais šviesos šaltiniais, pavyzdžiui, naudojamais fototerapijai, operacinėse ar vietiškai apšviečiančiais prietaisais, pavyzdžiui, pulsoksimetrais, metiltioninio chloridas gali sukelti odos jautrumo šviesai reakciją.

Pacientams reikia patarti naudoti nuo šviesos poveikio apaugančias priemones, nes suvartojus metiltioninio chlorido gali pasireikšti jautrumas šviesai.

## Bendras nudažymas

Metiltioninio chloridas nudažo šlapimą, išmatas elsvai žalia spalva, be to, oda įgauna melsvą atspalvį, ir tai gali trukdyti diagnozuoti cianozę.

## Sąveika su *in vivo* stebėsenos prietaisais

### *Netikslūs pulsoksimetrijos duomenys*

Metiltioninio chlorido buvimas kraujyje gali lemti nepakankamą pulsoksimetrijos būdu nustatomo įsotinimo deguonimi rezultata. Jeigu suvartojus Methylthioninium chloride Cosmo reikia įvertinti įsotinimą deguonimi, patartina įsotinimą deguonimi vertinti taikant CO oksimetrijos metodą.

### *Bispektrinio indekso stebėseną*

Suvartojus metiltioninio chlorido klasės vaistinių preparatų pastebėtas bispektrinio indekso sumažėjimas. Jeigu Methylthioninium chloride Cosmo vartojamas chirurginės operacijos metu, anestezijos gyliui įvertinti reikia taikyti alternatyvius metodus.

## Ispėjimas apie pagalbines medžiagas

Methylthioninium chloride Cosmo yra sojų lecitino. Jeigu pacientas yra alergiškas žemės riešutams ar sojoms, šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Vartojant vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra metiltioninio chlorido, buvo pastebėta sąveika su toliau nurodytais vaistiniais preparatais.

### Serotonerginiai vaistiniai preparatai

Tam tikrų psichiatrinių vaistinių preparatų vartojantiems pacientams kartu skiriant metiltioninio chlorido užregistruota sunkių centrinės nervų sistemos (CNS) reakcijų (žr. 4.4 skyrių) Tokių atvejų buvo užregistruoti pacientams, vartojusiems specifinių serotonerginių psichiatrinių vaistinių preparatų, konkrečiai serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI), serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorių (SNRI), monoamino oksidazės inhibitorių ar klomipramino. Nėra žinoma, ar serotonino sindromo rizika pasireiškia, kai geriamojo metiltioninio chlorido vartojama pacientą ruošiant kolonoskopijai.

Klinikiniuose tyrimuose didžiausias sisteminis metiltioninio chlorido poveikis (didžiausia koncentracija plazmoje [ $C_{max}$ ]) buvo mažesnis vartojant geriamąjį, o ne į veną leidžiamą metiltioninio chloridą, ir tai leidžia teigti, kad, vartojant geriamąjį metiltioninio chloridą, palyginti su į veną leidžiamu metiltioninio chloridu, sisteminio poveikio, pavyzdžiui, serotonino sindromo, rizika yra mažesnė.

### Citochromo P450 fermentų metabolizuojamos medžiagos

Klinikinės informacijos apie metiltioninio chlorido vartojimą kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP fermentai, nepakanka. *In vitro* tyrimai rodo, kad metiltioninio chloridas *in vitro* slopina grupę CYP izofermentų, įskaitant 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4/5. Ši sąveika galėtų būti klinikiškai svarbi siauro terapinio indekso vaistiniams preparatams, kurie metabolizuojami dalyvaujant vienam iš šių fermentų (pvz., varfarinui, fenitoinui, alfentaniliui, ciklosporinui, dihidroergotaminui, ergotaminui, pimozidui, kvinidinui, sirolimui ir takrolimui).

Methylthioninium chloride Cosmo galima skirti kartu su anestetikais / analgetikais ir (arba) raminamaisiais / nerimą slopinančiais vaistiniais preparatais, dažnai vartojamais atliekant kolonoskopiją, kurie pašalinami vykstant CYP reakcijoms, pavyzdžiui, midoazolamu, propofoliu, diazepamu, difenhidraminu, prometazinu, meperidinu ir fentaniliu. Kartu vartojamų vaistinių

preparatų, kurie yra šių medžiagų apykaitoje dalyvaujančių fermentų ir transporterių substratai, koncentracijos plazmoje pokyčių klinikinės pasekmės nežinomos, tačiau jų atmesti negalima.

Žmogaus hepatocitų kultūroje metiltioninio chloridas indukuoja CYP izofermentus 1A2 ir 2B6, bet nominaliomis koncentracijomis iki 40 μM neindukuoja 3A4. Tačiau klinikiu požiūriu svarbios sąveikos suvartojus vieną metiltioninio chlorido dozę nesitikima.

#### Transporterių sąveikos

Klinikinės informacijos apie Methylthioninium chloride Cosmo vartojimą kartu su vaistiniais preparatais, slopinančiais P-gp ir OAT3, nepakanka. Remiantis *in vitro* tyrimais nustatyta, kad metiltioninio chloridas yra galimas membraninių transportavimo baltymų P-gp, OCT2, MATE1, MATE2-K bei OAT3 ir šiuos transporterius slopinančių vaistinių preparatų substratas, todėl gali sumažinti metiltioninio chlorido šalinimo efektyvumą. Yra žinoma, kad metiltioninio chloridas yra stiprus transporterių OCT2, MATE1 ir MATE2-K inhibitorius. Tokio slopinimo klinikinės pasekmės nežinomos. Vartojant Methylthioninium chloride Cosmo trumpam laikui gali sustiprėti vaistinių preparatų, kurie daugiausia šalinami per inkstus dalyvaujant OCT2 / MATE mechanizmui, įskaitant cimetidiną, metforminą ir aciklovirą, poveikis. Tačiau dėl trumpo (maždaug 3 val.) Methylthioninium chloride Cosmo poveikio tikimasi, kad šių *in vitro* sąveikų klinikinė įtaka turėtų būti minimali.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie metiltioninio chlorido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimo toksinio poveikio reprodukcijai, taip pat turint įrodymų, kad metiltioninio chloridas gali prasiskverbti per placentą, ir atsižvelgiant į tai, kad kolonoskopiją galima atlikti nenaudojant pagalbinės matomumą gerinančios medžiagos, Methylthioninium chloride Cosmo nėštumo laikotarpiu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

##### Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar metiltioninio chloridas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Gyvūnų tyrimai parodė, kad žindant metiltioninio chloridas (metabolitai) gali išsiskirti į motinos pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Prieš vartojant Methylthioninium chloride Cosmo ir jo suvartojus žindymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Prieš žindančiai moteriai skiriant Methylthioninium chloride Cosmo reikia apsvarstyti, ar tyrimą galima pagrįstai atidėti, kol moteris nutrauks žindymą, ar, atsižvelgiant į teorinę veikliosios medžiagos ir (arba) metabolito išsiskyrimo į motinos pieną galimybę, atliekant kolonoskopiją matomumui pagerinti tikrai reikia skirti metiltioninio chlorido. Jeigu manoma, kad preparato vartoti būtina, žindymą galima nutraukti, o nutrauktą pieną išpilti. Atsižvelgiant į 15 ± 5 val. metiltioninio chlorido pusamžį, paprastai patariama žindymą vėl pradėti praėjus 8 paroms po metiltioninio chlorido suvartojimo

##### Vaisingumas

Informacijos apie metiltioninio chlorido išsiskyrimą į motinos pieną nepakanka. Gyvūnų ir *in vitro* tyrimai parodė, kad metiltioninio chloridas sukelia toksinį poveikį reprodukcijai. *In vitro* metiltioninio chloridas (priklausomai nuo dozės) mažina žmogaus spermatozoidų judrumą. Jis taip pat slopina auginamų dviejų ląstelių pelių embrionų augimą (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Methylthioninium chloride Cosmo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nustatyta, kad metiltioninio chlorido klasės vaistiniai preparatai sukelia simptomus, pavyzdžiui, migreną,

svaigulį, pusiausvyros sutrikimus, mieguistumą, sumišimą ir regos sutrikimus. Pacientai, kuriems pasireiškė nepageidaujamas poveikis, galintis paveikti saugų vairavimą ar mechanizmų valdymą, turėtų nuo tokios veiklos susilaikyti iki nepageidaujamas poveikis praeis.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Methylthioninium chloride Cosmo dažnai sukelia chromaturiją (32,4 %) ir išmatų spalvos pokyčių (13,4 %), kurie per kelias paras praeina. Methylthioninium chloride Cosmo susijęs su praeinančiu pykinimu ir vėmimu.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos taip: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retos (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retos ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Toliau pateikti duomenys grindžiami Methylthioninium chloride Cosmo klinikiniais tyrimais. Pateikiamos visos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis buvo didesnis nei vartojant placebą. Be to, į toliau pateiktą lentelę įrašytos žinomo dažnio nepageidaujamos vaisto sukeltos reakcijos, užregistruotos vaistinį preparatą švirkščiant į veną methemoglobinemijai gydyti.

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>	<b>Dažnis</b>
Infekcijos ir infestacijos	Nazofaringitas	Nedažnos
Imuninės sistemos sutrikimai	Anafilaksinė reakcija <sup>a</sup>	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys <sup>b</sup>	Labai dažnos
	Disgeuzija <sup>b</sup>	Labai dažnos
	Parestezija <sup>b</sup>	Labai dažnos
	Nerimas <sup>b</sup>	Dažnos
	Galvos skausmas <sup>b</sup>	Dažnos
	Migrena	Nedažnos
	Serotonino sindromas (kartu vartojant serotonerginių vaistinių preparatų, žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija	Nedažnos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Nedažnos
	Nosies užgulimas	Nedažnos
	Sloga	Nedažnos
Virškinimo trakto sutrikimai	Išmatų spalvos pokytis	Labai dažnos
	Pilvo skausmas	Dažnos
	Vėmimas <sup>c</sup>	Dažnos
	Pykinimas <sup>c</sup>	Dažnos
	Vėmimas krauju	Nedažnos
	Viduriavimas	Nedažnos
	Diskomfortas pilve	Nedažnos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos spalvos pokytis (melsva) <sup>b, c</sup>	Labai dažnos
	Prakaitavimas <sup>b</sup>	Labai dažnos
	Ekchimozė	Nedažnos
	Prakaitavimas naktį	Nedažnos
	Niežulys	Nedažnos
	Išbėrimas	Nedažnos
	Telangiektazija	Nedažnos
	Jautrumas šviesai	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Galūnių skausmas <sup>b</sup>	Labai dažnos
	Šono skausmas	Nedažnos
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Chromaturija	Labai dažnos
	Poliurija	Nedažnos
	Dizurija	Nedažnos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Krūtinės skausmas <sup>b</sup>	Dažnos
	Skausmas	Nedažnos
	Drebulys	Nedažnos
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Pykinimas procedūros metu	Nedažnos

<sup>a</sup> Į lentelę įtrauktos anafilaksinės reakcijos atspindi pavienius ir savaiminius literatūroje aprašytus atvejus. Atliekant klinikinius Methylthioninium chloride Cosmo tyrimus anafilaksinių reakcijų neužregistruota.

<sup>b</sup> Šie terminai įtraukti, nes jie buvo dažnai užregistruoti per klinikinius tyrimus metiltioninio chloridą švirksčiant į veną.

<sup>c</sup> Daugiau informacijos žr. toliau pateikiamame skyriuje „Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

### Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Dažnos nepageidaujamos reakcijos*

Klinikinės programos jungtinių saugos duomenų rinkinyje dažniausias su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo pakitusi išmatų spalva, kaip aprašyta pirmiau. Be to, per klinikinius tyrimus metiltioninio chloridą skiriant į veną buvo užregistruota odos spalvos pokyčių, kurie gali trikdyti *in vivo* stebėjimo prietaisų rodmenis (žr. 4.4 skyrių).

### *Serotonino sindromas*

Kartu su serotonerginiais vaistiniais preparatais vartojant į veną leidžiamo metiltioninio chlorido užregistruota serotonino sindromo atvejų. Pacientus, metiltioninio chloridą vartojančius kartu su serotonerginiais vaistiniais preparatais, reikia stebėti, ar jiems nepasireiškia serotonino sindromas. Pasireiškus serotonino sindromo simptomams, šį gydymą reikia nutraukti ir pradėti palaikomąjį gydymą (žr. 4.5 skyrių).

### *Pykinimas ir vėmimas*

Pykinimas ir vėmimas yra gerai žinomos su PEG žarnynui valyti skirtų preparatų vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos, tačiau atliekant klinikinius tyrimus pykinimas ir vėmimas buvo labiau tikėtinas pacientams, Methylthioninium chloride Cosmo vartojusiems kartu su žarnynui valyti skirtu vaistiniu preparatu, o ne atskirai.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Turima informacija apie kitų metiltioninio chlorido klasės vaistinių preparatų vartojimą į veną arba vartojimą ne per burną esant kitoms indikacijoms rodo, kad perdozavus gali sustiprėti nepageidaujamos reakcijos. Į veną sušvirkštos didelės metiltioninio chlorido dozės (suminė  $\geq 7$  mg/kg) sukėlė pykinimą, vėmimą, spaudimą krūtinėje, krūtinės skausmą, dusulį, dažną kvėpavimą, spaudimą krūtinėje, tachikardiją, baimingumą, prakaitavimą, tremorą, midriazę, šlapimo nusidažymą melsvai žalia spalva, mėlyną odos ir gleivinių spalvą, pilvo skausmą, svaigulį, paresteziją, galvos skausmą, sumišimą, hipertenziją, nesunkią methemoglobinemiją (iki 7 %) ir elektrokardiogramos pokyčius (T bangos suplokštėjimą ir inversiją). Šis poveikis truko 2–12 val. po vaisto suvartojimo.

Perdozavus Methylthioninium chloride Cosmo pacientą reikia stebti, kol požymiai ir simptomai išnyks, įskaitant kardiopulmoninio, hematologinio bei neurologinio toksinio poveikio stebėjimą ir, jei reikia, palaikomųjų priemonių taikymą.

### Vaikų populiacija

Kūdikiams, kurie suvartojo 20 mg/kg metiltioninio chlorido, pastebėta hiperbilirubinemija. Du kūdikiai, kurie suvartojo 20 mg/kg metiltioninio chlorido, mirė. Abiems kūdikiams buvo diagnozuotos medicininis požiūriu sudėtingos aplinkybės, todėl metiltioninio chloridas buvo tik iš dalies susijęs su mirties priežastimi.

Pacientas turi būti nuolatos stebimas, turi būti sekamas methemoglobino lygis ir prireikus taikomos tinkamos palaikomosios priemonės.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: diagnostiniai preparatai, kiti diagnostiniai preparatai, ATC kodas: V04CX

### Veikimo mechanizmas

Methylthioninium chloride Cosmo yra uždelsto poveikio ir pailginto atpalaidavimo naudojant „Multimatrix“ (MMX) technologiją gaminamas tabletės formos preparatas, kurio vienoje tabletėje yra 25 mg sausojo metiltioninio chlorido. Tabletės padengtos skrandyje neiria plėvele, kuri atspari rūgštinei skrandžio pH terpei, tačiau suyra esant pH 7 ar aukštesnio lygio aplinkoje, kuri paprastai



susidaro klubinėje žarnoje. Ištirpus plėvelei pailginto atpalaidavimo MMX forma užtikrina lėtą metiltioninio chlorido dažų atpalaidavimą ir jo tolygų bei ilgai trunkantį pasiskirstymą riestinės žarnos gleivinėje.

Metiltioninio chloridas vadinamas gyvų audinių dažikliais, tai yra, jis yra dažiklis, sugebančias prasiskverbti į gyvas ląsteles ar audinius ir nesukeliantis greitai pasireiškiančių degeneracinių pokyčių. Metiltioninio chloridas per plonosios ir riestinės žarnų aktyviai absorbuojančių ląstelių membraną patenka į citoplazmą ir nudažo šių organų epitelį. Dėl skirtingo laipsnio aktyvaus dažiklio sugėrimu gleivinėse gyvų audinių absorbuojamieji dažikliai, tokie kaip metiltioninio chloridas, paryškina pažeidimų paviršiaus struktūrą, pabrėžia kontrastą, taigi ir parodo ląstelių tipų skirtumus.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Iš viso buvo atlikti septyni Methylthioninium chloride Cosmo klinikiniai tyrimai. Šio vaistinio preparato veiksmingumas buvo įvertintas viename pagrindžiamajame 3 fazės tyrime (CB-17-01/06).

CB-17-01/06 – 3 fazės, daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių, du kartus koduotas, placebo kontroliuojamas, paralelinių grupių tyrimas, kurio paskirtis – įvertinti adenomos ar karcinomos aptikimo dažnį pacientams, kuriems atliekama saugos ar stebėjimo kolonoskopija – didelės skiriamosios gebos kolonoskopija naudojant baltą šviesą (HDWL) po riestinės žarnos gleivinės nudažymo ir kontrasto sustiprinimo Methylthioninium chloride COSMO tabletėmis (palyginti su placebo tabletėmis ir vien tik aukštinio standarto HDWL kolonoskopija). Visiems tiriamiesiems asmenims dienos prieš kolonoskopiją popietę buvo duodama išgerti 4 litrus PEG žarnynui valyti skirtą preparatą. Tiriamiesiems asmenims po antrojo, trečiojo ir ketvirtojo litro žarnynui valyti skirtą preparatą atitinkamai buvo duota išgerti 3, 3 ir 2 25 mg tabletes. Tiriamieji asmenys kas 15 minučių sugeravo mažiausiai 250 ml preparato, taigi tiriamojo vaistinio preparato ir žarnynui valyti skirtą preparatą vartojimas buvo baigtas per 4 valandas nuo žarnynui valyti skirtą preparatą vartojimo pradžios. Tyrime buvo grupės, kuriose tiriamieji asmenys vartojo visą dozę (200 mg) ir mažą dozę (100 mg); jos buvo įtrauktos į tyrimą siekiant padėti koduoti visą dozę vartojančių tiriamųjų asmenų aktyvią grupę.

#### Pagrindinis kriterijus: adenomos aptikimo dažnis (ADR)

Pagrindinis kriterijus CB-17-01/06 tyrime buvo ADR, apibūdinamas tiriamųjų asmenų, kuriems rasta mažiausia viena histologiškai patvirtinta adenoma ar karcinoma, dalimi. Histologiškai patvirtinta adenoma buvo laikoma 3–4.2 kategorijos adenoma pagal Vienos klasifikaciją arba tradicinė dantytoji adenoma (TSA) ar plokščioji dantytoji adenoma (SSA). Histologiškai patvirtinta karcinoma buvo laikoma 4.3–5b kategorijos karcinoma pagal Vienos klasifikaciją. Į pagrindinės analizės populiaciją įtraukti visi atsitiktinai atrinkti tiriamieji asmenys, suvartoję nors vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę, kuriems buvo atlikta kolonoskopija, nesvarbu, užbaigė jie dalyvavimą tyrime ar ne. Pagrindinis kriterijus buvo analizuojamas taikant logistinę regresiją, kurioje fiksuoti regresijos modelio kintamieji buvo gydymas, centras, amžius, lytis, kolonoskopijos indikacija ir pašalintų navikų skaičius. Pagrindinio kriterijaus analizės rezultatai pateikti 1 lentelėje toliau.

**1 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo duomenys. Pagrindinis kriterijus – ADR**

<b>Adenomos aptikimo dažnis (ADR)</b>	<b>Methylthioninium chloride Cosmo, palyginti su placebo</b>		
Absoliutinė vertė	56,29 % ir 47,81 %		
Poveikio mastas	8,48 %		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95 % pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
OR netaikant logistinės regresijos	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099.
OR taikant logistinę regresiją	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106.
OR taikant logistinę regresiją, išskyrus regresijos kovariantę – pašalintus navikus	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

**Antrinis kriterijus – klaidingai teigiamų rezultatų dažnis (FPR)**

FPR buvo įtrauktas siekiant kontroliuoti klaidingai teigiamus tyrimo rezultatus, nes aukštas FPR rodytų didesnę atrankos dažnį Methylthioninium chloride Cosmo grupėje, kartu nedidėjant sutapimo dažniui aptinkant pacientus, kuriems nustatomi „teigiami“ pažeidimai (adenomos ar karcinomos). Tokiu atveju buvo tikimasi teigiamo skirtumo tarp Methylthioninium chloride Cosmo ir placebo (t. y. FPR padidėjimo) grupėse, o didžiausia nustatyta riba (neprastesnių-savybių riba) buvo 15 %. Toliau pateiktose 2 ir 3 lentelėse parodytas FPR tiriamųjų asmenų ir pašalintų navikų lygmeniu. Vertinant FPR tiriamųjų asmenų ir pašalintų navikų lygmeniu nustatytas statistiniu požiūriu reikšmingas Methylthioninium chloride Cosmo pranašumas, palyginti su placebo. Tiriamųjų asmenų lygmeniu FPR buvo skaitine reikšme mažesnis (-6,44 %) tiriamojo vaistinio preparato vartojusioje grupėje, palyginti su placebo. Pašalintų navikų lygmeniu FPR buvo skaitine reikšme didesnis (+2,63 %) tiriamojo vaistinio preparato vartojusioje grupėje, palyginti su placebo. Šie duomenys rodo Methylthioninium chloride Cosmo veiksmingumą apžiūrint pažeidimus, kurie vėliau buvo įvardyti adenomomis ir karcinomomis.

**2 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo duomenys. Antrinis kriterijus – FPR (tiriamųjų asmenų lygmuo)**

<b>Klaidingai teigiamų rezultatų dažnis (FPR) (tiriamųjų asmenų lygmuo)</b>	<b>Methylthioninium chloride Cosmo / placebo</b>		
Absoliutinė vertė	23,31% ir 29,75%		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95 % pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = FPR skirtumas ( $\geq 15$ % riba atmetant nulinę hipotezę)	-6,44.	[-13,07, 0,19]	< 0,0001.

**3 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo duomenys. Antrinis kriterijus – FPR (pašalintų navikų lygmuo)**

<b>Klaidingai teigiamų rezultatų dažnis (FPR) (pašalintų navikų lygmuo)</b>	<b>Methylthioninium chloride Cosmo / placebo</b>		
Absoliutinė vertė	49,79 % ir 47,16 %		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95 % pasikliautinojo intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = FPR skirtumas ( $\geq 15$ % riba atmetant nulinę hipotezę)	2,63	[-1,55, 6,81]	< 0,0001

Toliau pateiktose lentelėse išdėstyti iš anksto numatyti ir post hoc klinikinio požiūriu svarbūs III fazės pagrindinio tyrimo (CB17-01/06) kriterijai.

**4 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo rezultatai. Antrinis kriterijus – tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas adenomos atvejis, dalis**

<b>Tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas adenomos atvejis, dalis</b>	<b>Methylthioninium chloride Cosmo / placebas</b>		
Absoliutinė vertė	55,88 % ir 47,18 %		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95 % pasikliautinio intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = dalies skirtumas	8,69.	[2,41, 14,98]	0,0082.
OR netaikant logistinės regresijos	1,42.	[1,10, 1,83]	0,0082.

**5 lentelė. CB-17-01/06 tyrimo veiksmingumo rezultatai. Žvalgomasis kriterijus – tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas ne polipo tipo pažeidimo atvejis, dalis**

<b>Tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas ne polipo tipo pažeidimo atvejis, dalis</b>	<b>Methylthioninium chloride Cosmo/ placebas</b>		
Absoliutinė vertė	43,92 % ir 35,07 %		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95 % pasikliautinio intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = dalies skirtumas	8,84 %	[2,70, 14,99]	0,0056.
OR netaikant logistinės regresijos	1,45.	[1,12, 1,88]	0,0056.
OR taikant logistinę regresiją	1,66.	[1,21, 2,26]	0,0015.

**6 lentelė. Post hoc analizė: tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas ne polipo tipo adenomos ar karcinomos atvejis, dalis**

<b>Tiriamųjų asmenų, kuriems diagnozuotas nors vienas ne polipo tipo adenomos ar karcinomos atvejis, dalis</b>	<b>Methylthioninium chloride Cosmo / placebas</b>		
Absoliutinė vertė	25,77 % ir 19,21 %		
Koreguotasis skirtumų santykis (OR)	Taškinis įvertinimas	95 % pasikliautinio intervalo (PI) ribos	p reikšmė
Poveikio mastas = dalies skirtumas	6,57 %	[1,31, 11,82]	0,0167
OR netaikant logistinės regresijos	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Klinikiniai tyrimai rodo, kad geriamasis metiltioninio chloridas yra gerai absorbuojamas ir greitai patenka į audinius. Didžioji dozės dalis išskiriama per inkstus leukometiltioninio chlorido forma.

### Absorbicija

Sveikiems tiriamiesiems asmenims suvartojus 200 mg geriamojo Methylthioninium chloride Cosmo (8 pailginto atpalaidavimo tabletes po 25 mg ) didžiausia koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) buvo  $1,15 \pm$

0,26 µg/ml, o laiko iki didžiausios koncentracijos mediana ( $T_{max}$ ) siekė 16 valandų (10–24 val.). Absoliutus apskaičiuotasis biologinis prieinamumas yra maždaug 100 %.

### Biotransformacija

Metiltioninio chloridas *in vitro* slopina grupę CYP fermentų, įskaitant 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4/5, ir žmogaus hepatocitų kultūroje indukuoja CYP izofermentus 1A2 ir 2B6, bet ne 3A4. *In vitro* metiltioninio chloridas yra P-gp substratas ir silpnas inhibitorius bei OAT-3, OCT2, MATE1 ir MATE2-K substratas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### Eliminacija

I fazės klinikiniame tyrime vartojant 200 mg Methylthioninium chloride Cosmo nepakitusio metiltioninio chlorido kumuliacinis išskyrimas per 60 val. po dozės suvartojimo buvo maždaug  $39 \pm 16$  % suvartotos dozės. Nustatyta, kad preparato gyvavimo pusamžis ( $T_{1/2}$ ) yra maždaug 15 valandų.

### Specialiosios populiacijos

Klinikiniuose tyrimuose pogrupių analizės atsižvelgiant į amžių ir lytį saugumo ir veiksmingumo požiūriu skirtumų neatskleidė. Duomenų  $\geq 75$  metų amžiaus pacientų grupėje nepakanka.

#### Senyvi žmonės

Methylthioninium chloride Cosmo buvo tirtas tiriamiesiems asmenims, kuriems atliekama atrankinė stebėjimo kolonoskopija, jų vidutinis amžius buvo 58,4 metai (intervalas nuo 21 iki 80 metų), o 250 tiriamųjų asmenų buvo mažiausiai 65 metų amžiaus, taigi tiriamųjų asmenų populiacija atitiko numatomą klinikinę populiaciją, tačiau duomenų  $\geq 75$  metų amžiaus pacientų grupėje nepakanka. Bendrai šio vaistinio preparato saugumo charakteristikos buvo iš esmės panašios nepaisant amžiaus. Todėl manoma, kad atsižvelgiant į amžių pateikti perspėjimų ar dozės koreguoti nereikia.

#### Inkštų funkcijos sutrikimas

Retrospektyvinė tiriamųjų asmenų, kuriems nustatytas tam tikro laipsnio inkštų sutrikimas, saugumo duomenų rinkinio analizė pateikė išvadą, kad gydymo sukkelto nepageidaujamo poveikio TEAE modelis ir dažnis Methylthioninium chloride Cosmo vartojusių tiriamųjų asmenų grupėje atitiko duomenis, registruotus jungtinėje saugumo duomenų bazėje, taigi, atsižvelgiant į nedidelį inkštų funkcijos sutrikimą, pateikti perspėjimų ar koreguoti dozės nereikia. Vidutinio sunkumo ar sunkiu inkštų nepakankamumu sergančių pacientų grupėje duomenų nepakanka, todėl vidutinio sunkumo ar sunkiu inkštų nepakankamumu sergantiems pacientams vaistą skirti reikia apdairiai (žr. 4.2 skyrių).

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Retrospektyvinė tiriamųjų asmenų, kuriems nustatytas tam tikro laipsnio kepenų sutrikimas, saugumo duomenų rinkinio analizė pateikė išvadą, kad gydymo sukkelto nepageidaujamo poveikio TEAE modelis ir dažnis Methylthioninium chloride Cosmo vartojusių tiriamųjų asmenų grupėje atitiko duomenis, registruotus jungtinėje saugumo duomenų bazėje, taigi, atsižvelgiant į nesunkų ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimą, pateikti perspėjimų ar koreguoti dozės nereikia. Duomenų pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, grupėje nepakanka.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Kartotinių dozių toksiškumas

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose Methylthioninium chloride Cosmo nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė buvo 600 mg/per keturias paras. Taigi ikiklinikinių tyrimų metu poveikis buvo pastebėtas tik tada, kai ekspozicija gerokai viršijo didžiausią taikytiną žmogui, todėl poveikio klinikinė reikšmė yra maža.

## Genotoksiškumas

Metiltioninio chlorido mutageninis poveikis pademonstruotas atliekant genų mutacijos tyrimus su bakterijomis ir pelių limfomos ląstelėmis, tačiau šis poveikis nenustatytas atliejant *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą, kai metiltioninio chlorido buvo leidžiama į veną po 62 mg/kg.

## Kancerogeniškumas

Tam tikrų metiltioninio chlorido kancerogeninio poveikio įrodymų gauta tiriant pelių ir žiurkių patinus. Nevienareikšmių kancerogeniškumo įrodymų gauta ir atliekant pelių patelių tyrimą. Jokių kancerogeninio poveikio požymių žiurkių patelėms nepastebėta.

## Toksinis poveikis reprodukcijai

Atliekant gyvūnų tyrimus geriamasis metiltioninio chloridas organogenezės laikotarpiu sukėlė nepageidaujamą poveikį žiurkių ir triušių vystymuisi. Atsargumo sumetimais metiltioninio chlorido vartoti nėštumo laikotarpiu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Literatūroje aprašytuose tyrimuose teigiama, kad metiltioninio chlorido poveikis *in vitro* sumažina spermą judrumą ir žiurkių bei triušių embriono-vaisiaus vystymuisi sukelia teratogeninį poveikį. Tačiau po 3 mėnesius trukusio geriamojo preparato vartojimo žiurkių patinams ar patelėms nuolatinio poveikio reprodukcinei sistemai nepastebėta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Stearino rūgštis 50 (E570)  
Sojų lecitinas (E322)  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Hipromeliozė 2208(E464)  
Manitolis (E421)  
Talkas (E553b)  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)  
Magnio stearatas (E470b)

#### Tabletės dangalas

Metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:1 kopolimeras  
Metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato 1:2 kopolimeras  
Talkas (E553b)  
Titano dioksidas (E171)  
Trietilo citratas (E1505)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai..

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Poliamido / aliuminio / PVC folijos lizdinė plokštelė su aliuminio išspaudžiamąja folija. Pakuotėje yra 8 pailginto atpalaidavimo tabletės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1470/001

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data:

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Cosmo S.p.A  
Via C. Colombo, 1  
20020, Lainate  
Milan,  
Italija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Dėžutė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės  
metiltioninio chloridas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 25 mg metiltioninio chlorido.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sojų lecitino. Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo tabletės.  
8 pailginto atpalaidavimo tabletės.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Nuryti visą. Tablečių nesmulkinkite ar nekramtykite.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1470/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Methylthioninium chloride COSMO

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**Lizdinė plokštelė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės  
metiltioninio chloridas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Cosmo Technologies Ltd

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Methylthioninium chloride COSMO 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės metiltioninio chloridas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją ar vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Methylthioninium chloride COSMO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Methylthioninium chloride COSMO
3. Kaip vartoti Methylthioninium chloride COSMO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Methylthioninium chloride COSMO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Methylthioninium chloride COSMO ir kam jis vartojamas

Methylthioninium chloride COSMO sudėtyje yra metiltioninio chlorido (dar vadinamo metileno mėliu). Šis vaistas yra mėlyni dažai.

Šis vaistas skirtas suaugusiesiems trumpalaikiam riestinės žarnos (storosios žarnos) dažymui atlikti prieš kolonoskopiją – procedūrą, kurios metu žarna apžiūrima lanksčiu, per tiesiąją žarną įkišamu instrumentu. Dažymas leidžia gydytojui geriau apžiūrėti riestinės žarnos gleivinę ir pastebėti nenormalius pokyčius.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Methylthioninium chloride COSMO

##### Methylthioninium chloride COSMO vartoti negalima

- Jeigu yra alergija **metiltioninio chloridui**, **žemės riešutams** ar **sojoms** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu jums diagnozuota **gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PD) stoka**.
- Jei esate **nėščia** arba manote, kad galite būti nėščia, arba **žindote kūdikį**, kai gydytojas nuspręs, kad prieš procedūrą jums šio vaisto vartoti nereikia.

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- Jei vartojate tam tikrų vaistų nuo depresijos ar vaistų, skirtų gydyti nuo psichikos ligų, pavyzdžiui:
  - selektyvių serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI) antidepresantų, pavyzdžiui, fluoksetino, fluvoksamino, paroksetino, sertralino, citalopramo, escitalopramo ir zimeldino;
  - bupropiono, venlafaksino, mirtazapino, klomipramino, buspirono;
  - monoamino oksidazės inhibitorių klasei priskiriamų vaistų (dažnai vartojamų gydyti nuo depresijos).

Skiriant metiltioninio chlorido injekciją į veną pirmiau minėtų vaistų vartojantiems pacientams pasireiškė gyvybei grėsminga komplikacija, vadinama serotonino sindromu. Nežinoma, ar serotonino sindromas gali pasireikšti metiltioninio chloridą vartojant tabletes. Jeigu dėl psichikos ligos vartojate antidepresantų ar kitą vaistą, gydytojas nuspręs, ką daryti.

### **Vaikams ir paaugliams**

Methylthioninium chloride COSMO negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus, nes nežinoma, ar šioje amžiaus grupėje vaistas yra saugus ir veiksmingas.

### **Kiti vaistai ir Methylthioninium chloride COSMO**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui ar vaistininkui.

Kartu vartojant kitus vaistus ir Methylthioninium chloride COSMO gali pakisti kiekvieno vaisto poveikis arba jų apdorojimas ir pašalinimas iš organizmo.

Jeigu vartojate ar anksčiau vartojote antidepresantų ar kitų skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“ nurodytų vaistų nuo psichikos ligų, taip pat jei vartojate ar anksčiau vartojote toliau išvardytų vaistų, prieš vartodami šio vaisto pasitarkite su gydytoju.

- Vaistų, skiriamų nereguliariam širdies plakimui kontroliuoti, pavyzdžiui, amjodarono, digoksino ir kvinidino.
- Varfariną kraujo krešulių profilaktikai.
- Vaistų nuo vėžio, pavyzdžiui, alektinibo, everolimo, lapatinibo, nilotinibo ir topotekano.
- Vaistų, saugančių nuo organo transplantato atmetimo, pavyzdžiui, ciklosporino, sirolimo ir takrolimo.
- Vaistų, skirtų gydyti nuo ŽIV infekcijos, pavyzdžiui, ritonaviro ir sakvinaviro.
- Vaistų nuo migrenos, pavyzdžiui, dihidroergotamino, ergotamino.
- Vaistų, skirtų nerimui ar nemigai kontroliuoti, pavyzdžiui, diazepamui.
- Raminamųjų, pavyzdžiui, midazolamo ir propofolio.
- Antihistamininių vaistų nuo alergijos, pavyzdžiui, difenhidramino arba prometazino.
- Probenecido, vartojamo nuo podagros gydyti.
- Fenitoino nuo epilepsijos.
- Pimozido nuo psichozės ar šizofrenijos.
- Vaistų, skiriamų stipriam skausmui kontroliuoti, pavyzdžiui, alfentanilio, fentanilio ir petidino (dar vadinami meperidinu).
- Cimetidino, vartojamo gydyti nuo skrandžio opos ir rūgšties reflukso.
- Metformino nuo antro tipo diabeto.
- Acikloviro, skiriamo gydyti nuo paprastosios pūslelinės viruso sukeltos infekcijos (pvz., lūpų pūslelinės, lytinių organų karpų) ir vėjaraupių viruso infekcijų (pvz. vėjaraupių, juostinės pūslelinės).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, Methylthioninium chloride COSMO nevartokite, nes nežinoma, ar šis vaistas gali pakenkti jūsų negimusiam kūdikiui.

Jeigu žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Gydytojas gali nuspręsti, kad jums nereikia vartoti šio vaisto, jeigu per žindymo laikotarpį jums reikia atlikti kolonoskopiją.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Mažai tikėtina, kad Methylthioninium chloride COSMO galėtų turėti įtakos jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau, jei jums pasireiškė nepageidaujamas poveikis, galintis sutrikdyti jūsų gebėjimą saugiai vairuoti ar valdyti mechanizmus, pavyzdžiui, migrena, svaigulys ar regos sutrikimas, turėtumėte susilaikyti nuo vairavimo ar mechanizmų valdymo, kol nepasijusite geriau.

### **Methylthioninium chloride COSMO sudėtyje yra sojų lecitino**

Jei esate alergiški žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.



### **3. Kaip vartoti Methylthioninium chloride COSMO**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Šis vaistas tiekiamas tabletėmis. Jas reikia nuryti visas, nes tabletės padengtos specialia plėvele, kuri jas apsaugo skrandyje, ir tabletės suardomos tik žarnyne, kur atpalaiduojamas metiltioninio chloridas, riestinę žarną nudažantis mėlyna spalva. Tablečių negalima smulkinti ar kramtyti.

Jūs gausite pakuotę, kurioje yra 8 tabletės (iš viso 200 mg metiltioninio chlorido). Jas visas reikia išgerti per 2 valandų laikotarpį, vakare prieš kitą dieną numatytą kolonoskopiją. Gydytojas paaiškins, kaip turite vartoti tabletes, kurios paprastai yra vartojamos su žarnynui valyti skirtu vaistu (riestinę žarną išvalančiu vaistu).

#### **Tabletes vartokite kaip nurodė gydytojas.**

Įprastos instrukcijos yra tokios.

1. Išgėrę mažiausiai 1 litrą žarnynui valyti skirto preparato (ar vandens), išgerkite pirmąją 3 tablečių dozę.
2. Palaukite 1 valandą, tada išgerkite antrąją 3 tablečių dozę.
3. Palaukite dar 1 valandą, tada išgerkite galutinę 2 tablečių dozę.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Methylthioninium chloride COSMO dozę**

Vienoje dėžutėje yra visa Methylthioninium chloride COSMO dozė. Todėl per didelės Methylthioninium chloride COSMO dozės suvartoti negalite. Tačiau suvartojus daugiau tablečių, nei reikėtų, gali pasireikšti 4 skyriuje nurodytas nepageidaujamas poveikis. Jei manote, kad suvartojote per didelę šio vaisto dozę, apie tai kuo skubiau pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Pastebėję bet kurį iš toliau išvardytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

- Pykinimas, vėmimas ar skrandžio skausmas.
- Nenormaliai dažnas širdies plakimas ar skausmas krūtinėje.
- Spaudimas krūtinėje ar pasunkėjęs kvėpavimas (pvz., dusulys).
- Sumišimas, svaigulys ar galvos skausmas.
- Prakitavimas, tremoras, silpnumo pojūtis, blyškesnė nei įprastai oda arba odos melsvumas.
- Padidėjęs methemoglobino (nenormalios hemoglobino formos kraujyje) kiekis.
- Aukštas kraujospūdis.

#### **Pamiršus pavartoti Methylthioninium chloride COSMO**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes; kitą tablečių dozę vartokite laikydamiesi žarnyno valymo schemos, kurią nurodė gydytojas. Būtų pravartu nustatyti priminimo, kada reikia suvartoti vaistą, signalą.

#### **Nustojus vartoti Methylthioninium chloride COSMO**

Prieš kolonoskopiją pasakykite gydytojui, jei neišgėrėte visų tablečių.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Toliau išvardytas dažnas nepageidaujamas poveikis, tačiau, pasireiškus bet kokiam nepageidaujamam poveikiui, pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

**Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- Pakitusi šlapimo spalva.
- Pakitusi išmatų spalva.
- Svaigulys.
- Skonio pojūčio pokyčiai.
- Tirpimo, dilgčiojimo ar peršėjimo pojūtis.
- Diskomfortas plaštakose ar pėdose.
- Melsva odos spalva.
- Prakaitavimas.

**Dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių)**

- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Skrandžio ar krūtinės skausmas.
- Galvos skausmas.
- Nerimas.

**Nedažnas (gali pasireikšti 1 iš 100 žmonių)**

- Į peršalimą panašūs simptomai, įskaitant nosies užgulimą ar slogą.
- Migrena.
- Žemas kraujospūdis.
- Kosulys.
- Vėmimas krauju.
- Į mėlynę panašūs odos spalvos pokyčiai.
- Prakaitavimas naktį.
- Odos niežėjimas.
- Išbėrimas.
- Paryškėjęs venų tinklas.
- Nugaros ar šonų skausmas.
- Nenormaliai didelis šlapimo kiekis, skausmas šlapinantis ar pasunkėjęs šlapinimasis.
- Bendras skausmas.
- Drebulys.
- Serotonino sindromo požymiai, pavyzdžiui, raumenų spazmai, negrabumas, tremoras, sumišimas ar kiti psichikos pokyčiai.
- Anafilaksinės reakcijos požymiai, pavyzdžiui, bėrimas su niežuliu, gerklės ar liežuvio patinimas, dusulys.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Methylthioninium chloride COSMO**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pakuotės gedimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Methylthioninium chloride COSMO sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra metiltioninio chloridas. Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 25 mg metiltioninio chlorido.

- Pagalbinės medžiagos yra:

- \* Tabletės šerdis: stearino rūgštis 50 (E570), sojų lecitinas (E322) (žr. 2 skyrių, prie „Methylthioninium chloride COSMO sudėtyje“ yra sojų lecitino“, mikrokristalinė celiuliozė (E460), hipromeliozė 2208 (E464), manitolis (E421), talkas (E553b), koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b)
- \* Tabletės plėvelė: metakrilo rūgšties ir metilmetakrilato kopolimeras, talkas (E553b), titano dioksidas (E171), trietilo citratas (E1505).

### **Methylthioninium chloride COSMO išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Methylthioninium chloride COSMO pailginto atpalaidavimo tabletės yra balkšvos arba šviesiai melsvos, apvalios, abipus išgaubtos, skrandyje neiria plėvele dengtos tabletės. Pailginto atpalaidavimo tabletės tiekiamos lizdinėse pakuotėse po 8 tabletes.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

Cosmo S.p.A  
Via C. Colombo, 1  
20020, Lainate  
Milan,  
Italija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:  
<http://www.ema.europa.eu>