

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Methylthioniniumchlorid Cosmo depottabletter, 25 mg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder 25 mg methylthioniniumchlorid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Methylthioniniumchlorid Cosmo indeholder 3 mg sojalecithin pr. depottablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

Råhvid til lyseblå, runde, bikonvekse, enterisk belagte tabletter med omtrentlige dimensioner på 9,5 mm x 5,3 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Methylthioniniumchlorid Cosmo er indiceret som et diagnostisk middel, der styrker visualisering af kolorektale læsioner til voksne, der gennemgår screening eller monitorerende koloskopi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne, herunder ældre (≥ 65 år)

Den anbefalede samlede dosis er 200 mg methylthioniniumchlorid, svarende til otte tabletter på 25 mg.

Den samlede dosis af lægemidlet skal indtages oralt under eller efter indtagelsen af 4 l polyethylenglycol (PEG)-baseret tarmrensende opløsning, og bør tages aftenen før koloskopi for at sikre tilstrækkelig tid til, at tabletterne kan nå tyktarmen og frigive methylthioniniumchlorid lokalt forud for koloskopi.

Særlige populationer

Ældre populationer

Der kræves ingen dosisjustering hos ældre patienter (≥ 65 år) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nyreinsufficiens. Lægemidlet bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, da der ingen data foreligger i denne patientgruppe, og methylthioniniumchlorid overvejende elimineres renalt (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen erfaring med patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Lægemidlets sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Methylthioniniumchlorid Cosmo skal indtages oralt.

Tabletterne skal synkes hele, uden at blive knust, brudt eller tygget. Tabletterne overtrækkes med en gastroresistent film, der letter levering af farvestoffet til tyktarmen. Brydes den gastroresistente film ved knusning eller tygning af tabletterne, kan dette forårsage for tidlig frigivelse af farvestoffet i den øvre del af mave-tarmkanalen, hvilket kan resultere i et tab af behandlingseffektivitet.

Patienten bør indtage lægemidlet med 4 l PEG-baseret tarmrensende opløsning, udvalgt af behandleren, i henhold til doseringsplanen nedenfor:

- Den første dosis på 3 tabletter bør tages efter at have drukket mindst 1 liter af den tarmrensende opløsning;
- Den anden dosis på 3 tabletter skal tages 1 time efter den første dosis;
- Den sidste dosis på 2 tabletter skal tages 1 time efter den anden dosis.

Tabletterne bør indtages oralt med den tarmrensende opløsning, der er valgt af behandleren, eller med tilsvarende mængder vand. Den foreslåede doseringsplan er kompatibel med præparater til forberedelse af tarmen i både fuld dosis og delt dosis.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, jordnødder eller soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med kendt glucose-6-phosphatdehydrogenase (G6PD)-deficiens;
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom er blevet rapporteret ved anvendelse af methylthioniniumchlorid, når dette administreres intravenøst i kombination med serotonerge lægemidler. Det vides ikke, om der er risiko for serotoninsyndrom, når methylthioniniumchlorid administreres oralt som forberedelse til koloskopi. Patienter behandlet med methylthioniniumchlorid i kombination med serotonerge lægemidler bør monitoreres for fremkomsten af serotoninsyndrom. Hvis symptomer på serotoninsyndrom forekommer, afbrydes brugen af Methylthioniniumchlorid Cosmo, og understøttende behandling igangsættes (se pkt. 4.5)

Lysfølsomhed

Methylthioniniumchlorid kan forårsage en kutan lysfølsomhedsreaktion ved udsættelse for stærke lyskilder, såsom lysbehandling, lyskilder på operationsstuer eller lokalt fra belysningsapparater såsom pulsoximetre.

Råd patienten til at træffe beskyttelsesforanstaltninger mod udsættelse for lys, fordi lysfølsomhed kan forekomme efter administration af methylthioniniumchlorid.

Generel farvning

Methylthioniniumchlorid giver urin og fæces en blågrøn farve og huden en blå farve, hvilket kan hindre diagnose af cyanose.

Interferens med apparater til *in vivo*-monitorering

Unøjagtige værdier fra pulsoximeter

Tilstedeværelsen af methylthioniniumchlorid i blodet kan resultere i en undervurdering i den iltmætning, der registreres ved pulsoximetri. Hvis det er nødvendigt at måle iltmætning efter administration af Methylthioniniumchlorid Cosmo, tilrådes det at kontrollere iltmætning ved hjælp af CO-oximetri, når dette er muligt.

Monitorering af bispektral indeks

Fald i bispektral indeks (BIS) er blevet rapporteret efter administration af produkter i methylthioniniumchlorid-klassen. Hvis Methylthioniniumchlorid Cosmo administreres under kirurgi, bør alternative metoder til vurdering af anæstesydybden anvendes.

Hjælpestof-advarsel

Methylthioniniumchlorid Cosmo indeholder sojalecithin. Hvis en patient er allergisk over for jordnødder eller soja, må dette lægemiddel ikke anvendes (se pkt. 4.3).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Følgende lægemiddelinteraktioner er rapporteret for lægemidler indeholdende methylthioniniumchlorid.

Serotonerge lægemidler

Alvorlige reaktioner i centralnervesystemet (CNS) er blevet registreret, når methylthioniniumchlorid administreres intravenøst til patienter, der tager visse psykofarmaka (se pkt. 4.4). Rapporterede tilfælde er forekommet hos patienter, der tager specifikke serotonerge psykofarmaka, nærmere bestemt en selektiv serotoninoptagshæmmer (SSRI), en serotonin-norepinephringenoptagelseshæmmer (SNRI), Mono-Amino-Oxidase-hæmmere eller clomipramin. Det vides ikke, om der er risiko for serotonin syndrom, når methylthioniniumchlorid administreres oralt som forberedelse til koloskopi. I kliniske undersøgelser var maksimal systemisk eksponering for methylthioniniumchlorid (maksimal plasmakonzentration [C_{maks}]) lavere for oralt administreret methylthioniniumchlorid end intravenøst administreret methylthioniniumchlorid, hvilket tyder på en lavere risiko for systemiske effekter, såsom serotonin syndrom, ved oral methylthioniniumchlorid end intravenøst administreret methylthioniniumchlorid.

Midler metaboliseret af cytokrom P450-enzym

Der er begrænset klinisk information vedrørende samtidig brug af methylthioniniumchlorid med lægemidler, der metaboliseres af CYP-isoenzym. *In vitro*-undersøgelser har indikeret, at methylthioniniumchlorid hæmmer en række CYP-isozymer *in vitro*, herunder 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4/5. Disse interaktioner kan være af klinisk relevans for lægemidler med snævert terapeutisk indeks, der metaboliseres af et af disse enzymer (f.eks. warfarin, phenytoin, alfentanil, cyclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, pimozid, quinidin, sirolimus og tacrolimus).

Methylthioniniumchlorid Cosmo kan gives samtidigt med anæstetika/analgetika og/eller sedative/angstdæmpende lægemidler, der ofte anvendes under koloskopi og udskilles via hepatiske CYP-reaktioner, som f.eks. midazolam, propofol, diazepam, diphenhydramin, promethazin, meperidin og fentanyl. Kliniske konsekvenser af forandringer i plasmakonzentrationerne af samtidigt

administrerede lægemidler, som er substrater af disse metaboliske enzymer og transportører, er ikke kendt, men kan ikke udelukkes.

Methylthioniniumchlorid inducerer CYP-isoenzymene 1A2 og 2B6 i human levercellekultur, hvorimod det ikke inducerer 3A4 ved nominelle koncentrationer op til 40 µM. Imidlertid forventes disse interaktioner ikke at have klinisk relevans for Methylthioniniumchlorid Cosmo i enkelt-dosisapplikation.

Transportør-interaktioner

Der er begrænset klinisk information vedrørende samtidig brug af Methylthioniniumchlorid Cosmo med lægemidler, der hæmmer P-gp og OAT3. Baseret på *in vitro*-studier er methylthioniniumchlorid identificeret som muligt substrat for membrantransportproteinerne P-gp, OCT2, MATE1 og MATE2-K samt OAT3, og lægemidler, som er hæmmere af disse transportører, har potentiale til at reducere methylthioniniumchlorids ekskretionseffektivitet. Methylthioniniumchlorid er kendt som en potent hæmmer af transportørerne OCT2, MATE1 og MATE2-K. De kliniske konsekvenser af hæmningen er ikke kendt. Administrationen af Methylthioniniumchlorid Cosmo har potentiale til forbigående at øge eksponeringen for lægemidler, der primært udskilles ved renal transport via OCT2/MATE, herunder cimetidin, metformin og acyclovir. Imidlertid forventes den kliniske effekt af disse *in vitro*-interaktioner at være minimal, på grund af Methylthioniniumchlorid Cosmo's korte administrationstid (ca. 3 timer).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af methylthioniniumchlorid til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grund af den potentielle reproduktionstoksicitet, dokumentationen for, at methylthioniniumchlorid kan passere placenta, samt muligheden for at foretage en koloskopi uden støttende brug af et visualiseringsmiddel, er Methylthioniniumchlorid Cosmo kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3). Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

Amning

Data for udskillelse af methylthioniniumchlorid/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. Studier med dyr har vist, at der er potentiale for, at methylthioniniumchlorid/metabolitter udskilles under amning (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre før og efter behandling med Methylthioniniumchlorid Cosmo (se pkt. 4.3).

Før administration af Methylthioniniumchlorid Cosmo til en ammende kvinde, bør det overvejes, om undersøgelsen med rimelighed kunne udskydes, indtil kvinden er ophørt med at amme, eller om det er nødvendigt at administrere methylthioniniumchlorid som visualiseringsmiddel til hendes koloskopi, idet den teoretiske sekretion af aktivt stof og/eller metabolit i modermælken tages i betragtning. Hvis administration skønnes nødvendig, bør amning afbrydes, og den udmalkede mælk kasseres. Normalt anbefales, at amning kan genoptages 8 dage efter administration af methylthioniniumchlorid, baseret på methylthioniniumchlorids halveringstid på 15 ± 5 timer.

Fertilitet

Der foreligger ingen information om virkningen af methylthioniniumchlorid på human fertilitet. Dyr og *in vitro*-undersøgelser med methylthioniniumchlorid har vist reproduktiv toksicitet. *In vitro* har methylthioniniumchlorid vist sig at reducere menneskelig sæds motilitet på dosisafhængig vis. Det har desuden vist sig at hæmme væksten af dyrkede tocellede musefostre (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Methylthioniniumchlorid Cosmo påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Lægemidler i methylthioninium-klassen har vist sig at forårsage symptomer såsom migræne, svimmelhed, balanceforstyrrelser, dødsighed, forvirring og synsforstyrrelser. Patienter, som oplever bivirkninger med en potentiel indvirkning på evnen til at køre eller betjene maskiner sikkert, bør afholde sig fra disse aktiviteter, så længe de uønskede bivirkninger varer ved.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Methylthioniniumchlorid Cosmo forårsager hyppigst kromaturi (32,4%) og misfarvet fæces (13,4%), hvilket gradvist aftager i løbet af de følgende dage. Methylthioniniumchlorid Cosmo er forbundet med forbigående kvalme og opkastning.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

De data, der præsenteres nedenfor, er baseret på kliniske studier med Methylthioniniumchlorid Cosmo. Alle bivirkninger, der er registreret med en hyppighed, der overstiger placebos, rapporteres. Derudover er bivirkninger med kendt frekvens, rapporteret for methylthioniniumchlorid administreret intravenøst til behandling af methæmoglobinæmi, inkluderet i følgende tabel.

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasopharyngitis	Ikke almindelig
Immunsystemet	Anafylaktisk reaktion ^a	Ikke kendt
Nervesystemet	Svimmelhed ^b	Meget almindelig
	Dysgeusi ^b	Meget almindelig
	Paræstesi ^b	Meget almindelig
	Angst ^b	Almindelig
	Hovedpine ^b	Almindelig
	Migræne	Ikke almindelig
	Serotoninsyndrom (med samtidig brug af serotonerge lægemidler, se pkt. 4.4 og 4.5)	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Hypotension	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Ikke almindelig
	Tilstoppet næse	Ikke almindelig
	Rhinorrhoea	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Misfarvet fæces	Meget almindelig
	Mavesmerter	Almindelig
	Opkastning ^c	Almindelig
	Kvalme ^c	Almindelig
	Hæmatemese	Ikke almindelig
	Diarré	Ikke almindelig
	Abdominalt ubehag	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Misfarvning af huden (blå) ^{b,c}	Meget almindelig
	Sved ^b	Meget almindelig
	Blodudtrædninger	Ikke almindelig
	Nattesved	Ikke almindelig
	Kløe	Ikke almindelig
	Udslæt	Ikke almindelig
	Telangiectasi	Ikke almindelig
	Lysfølsomhed	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Smerter i ekstremitet ^b	Meget almindelig
	Lændesmerter	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Kromaturi	Meget almindelig
	Polyuri	Ikke almindelig
	Dysuri	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Brystsmerter ^B	Almindelig
	Smerter	Ikke almindelig
	Kuldegysninger	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Kvalme under behandling	Ikke almindelig

^a Medtagelsen af anafylaktiske reaktioner i tabellen afspejler sporadisk og spontan rapportering i litteraturen. Ingen tilfælde af anafylaktisk reaktion er identificeret i kliniske undersøgelser af Methylthioniumchlorid Cosmo.

^b Disse termer er medtaget, da de blev rapporteret som meget almindelige eller almindelige i kliniske undersøgelser med methylthioniumchlorid administreret intravenøst.

^c Se afsnittet nedenfor: Beskrivelse af specifikke bivirkninger for flere detaljer.

Beskrivelse af specifikke bivirkninger

Hyppige bivirkninger

I de samlede sikkerhedsdata fra det kliniske program er de mest almindelige bivirkninger relateret til behandlingen kromaturi og misfarvet afføring, som beskrevet ovenfor. Desuden er misfarvning af huden rapporteret i kliniske undersøgelser med methylthioniumchlorid administreret intravenøst, og dette kan forstyrre apparater til *in vivo*-monitorering (se pkt. 4.4).

Serotoninsyndrom

Serotoninsyndrom er blevet rapporteret ved anvendelse af methylthioniumchlorid, når dette administreres intravenøst i kombination med serotonerge lægemidler. Patienter behandlet med methylthioniumchlorid i kombination med serotonerge lægemidler bør monitoreres for fremkomsten af serotoninsyndrom. Hvis symptomer på serotoninsyndrom forekommer, afbrydes behandlingen, og understøttende behandling iværksættes (se pkt. 4.5).

Kvalme og opkastning

Kvalme og opkastning er kendte bivirkninger forbundet med anvendelsen af PEG-baserede tarmrensende præparater, men i kliniske undersøgelser var patienter mere tilbøjelige til at opleve kvalme og opkastning, når de modtog Methylthioniumchlorid Cosmo i kombination med et tarmforberedende middel, end når de modtog tarmforberedelsen alene.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tilgængelige oplysninger fra andre lægemidler i methylthioniumchlorid-klassen administreret intravenøst, eller ad anden ikke-oral vej i andre indikationer, viser, at overdosering kan resultere i en forværring af bivirkninger. Administration af store intravenøse doser (kumulativ dosis ≥ 7 mg/kg) af et methylthioniumchlorid forårsagede kvalme, opkastning, trykken for brystet, brystmerter, dyspnø, takypnø, takykardi, ængstelse, svedudbrud, tremor, mydriasis, grønfarvning af urinen, blåfarvning af hud og slimhinder, mavesmerter, svimmelhed, paræstesi, hovedpine, forvirring, hypertension, mild methæmoglobinæmi (op til 7%) samt ændringer i elektrokardiogram (udfladning af T-bølger eller inversion). Disse virkninger varede 2 til 12 timer efter administration.

I tilfælde af overdosering med Methylthioniumchlorid Cosmo skal patienten observeres, indtil tegn og symptomer er forsvundet, herunder overvågning af kardiopulmonale, hæmatologiske og neurologiske toksiciteter, samt indførelse af støttende foranstaltninger efter behov.

Pædiatrisk population

Hyperbilirubinæmi er blevet observeret hos spædbørn efter administration af 20 mg/kg methylthioniumchlorid. Døden indtraf i 2 spædbørn efter administration af 20 mg/kg methylthioniumchlorid. Begge spædbørn havde komplekse medicinske omstændigheder, og methylthioniumchlorid var kun delvist ansvarlig.

Den pædiatriske patient skal holdes under observation, methæmoglobin-niveauet skal monitoreres, og passende understøttende foranstaltninger skal indføres efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diagnostiske midler, andre diagnostiske midler, ATC-kode: V04CX

Virkningsmekanisme

Methylthioniumchlorid Cosmo er et MMX (Multi Matrix)-præparat i form af depottabletter, der hver indeholder 25 mg methylthioniumchlorid som tørstof. Tabletterne overtrækkes med et enterisk overtræk, som er stabilt ved sur pH (i maven), men nedbrydes ved eller over pH 7, der normalt opnås i

den terminale ileum. Når filmovertrækket er opløst, giver MMX-præparatet i depottabletterne en langsom frigivelse af methylthioniniumchlorid-farvestof, hvilket resulterer i ensartet og langvarig dispersion på overfladen af tyktarmsslimhinden.

Methylthioniniumchlorid er kendt som en "vitalfarve", dvs. "et farvestof i stand til at gennemtrænge levende celler eller væv og ikke inducere umiddelbare, tydelige degenerative forandringer". Methylthioniniumchlorid optages gennem cellemembranen ind i cytoplasmaet i aktivt absorberende celler, såsom dem, der findes i tyndtarmen og tyktarmen, hvorved disse organers epitel farves. Vitale, absorberende farvestoffer som methylthioniniumchlorid fremhæver læsioners overfladestruktur ved at udnytte de forskellige grader af aktiv, mucosal farveabsorption, hvilket fremhæver kontraster og dermed forskelle mellem celletyper.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført i alt syv kliniske undersøgelser af Methylthioniniumchlorid Cosmo. Dette lægemiddels effektivitet er vurderet i et pivotalt fase 3-forsøg (CB-17-01/06).

Forsøget CB-17-01/06 var et fase 3, multicenter, multinationalt, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret parallelgruppeforsøg, der havde til formål at evaluere adenom- eller carcinom-detektionsraten i patienter, der gennemgår sikkerheds- eller monitorerings-koloskopi, HD-koloskopi med hvidt lys (HDWL) efter farvning af tyktarmens slimhinder og kontrastforstærkning med Methylthioniniumchlorid Cosmo-tabletter (sammenlignet med placebo-tabletter og benchmark-HDWL-koloskopi alene). Alle patienter modtog 4 liter PEG-baseret tarmrensende opløsning, startende sent på eftermiddagen dagen før koloskopi. Patienterne blev ordineret 3, 3 og 2x25 mg tabletter efter hhv. anden, tredje og fjerde liter tarmrensende opløsning. Patienterne drak mindst 250 ml præparat hvert 15. minut, således at indtaget af forsøgslægemidlet og den tarmrensende opløsning blev afsluttet 4 timer efter påbegyndelsen af den tarmrensende forberedelse. Studiet omfattede både en fulddosis-del (200 mg) og en lavdosis-del (100 mg), som var medtaget for at bidrage til blinding af den aktive fulddosis-del.

Primært endepunkt: adenom detektionsrate (ADR)

Det primære endepunkt for studie CB-17-01/06 var ADR defineret som andelen af patienter med mindst ét histologisk påvist adenom eller carcinom. Histologisk påvist adenom blev defineret som Wien-klassifikation 3 til 4.2, eller et traditionelt serrat adenom (TSA) eller sessilt serrat adenom (SSA). Histologisk påvist carcinom blev defineret som Wien-klassifikation 4.3 til 5.b. Den primære analysepopulation blev defineret som alle randomiserede individer, der modtog mindst én dosis af forsøgsbehandlingen og undergik koloskopi, uanset status ift. afslutning. Det primære endepunkt blev analyseret gennem en logistisk regression med behandling, center, alder, køn, årsag til koloskopi samt antal udskæringer/excisioner inkluderet som faste virkninger i regressionsmodellen. De primære endepunktsresultater fremgår af tabel 1 nedenfor.

Tabel 1: Effekresultater fra forsøg CB-17-01/06 – primært endepunkt: ADR:

Adenom detektionsrate (ADR)	Methylthioniniumchlorid Cosmo vs. placebo		
	Absolut værdi	56,29% vs. 47,81%	
Effektstørrelse	8,48%		
Justeret odds-ratio (OR)	Punktestimat	95% konfidensinterval	p-værdi
OR uden logistisk regression	1,41	[1,09, 1,81]	0,0099
OR med logistisk regression	1,46	[1,09, 1,96]	0,0106
OR med logistisk regression, eksklusive excisioner som kovariat i regressionen	1,51	[1,15, 1,97]	0,0027

Sekundært endepunkt: falsk positiv-rate (FPR)

FPR blev introduceret for at kontrollere for mulige falske positive resultater i forsøget, idet en høj FPR ville indikere en højere samplefrekvens i Methylthioniniumchlorid Cosmo-gruppen uden en samtidig stigning i 'hit rate' for detektering af patienter med positive læsioner (adenomer eller carcinomer). I denne forekomst blev en positiv forskel mellem Methylthioniniumchlorid Cosmo og placebo (dvs. en stigning i FPR) antaget, og en maksimumtærskel (non--inferioritetsmargin) blev fastsat til 15%. Tabel 2 og tabel 3 nedenfor viser FPR på hhv. patient- og excisionsniveau. Methylthioniniumchlorid Cosmo var statistisk ikke ringere end placebo i FPR, hverken på patient- eller excisionsniveau. FPR på patient-niveau var numerisk lavere (-6,44%) i behandlingsgruppen end i placebogruppen. På excisionsniveau var FPR for Methylthioniniumchlorid Cosmo numerisk lidt større (+2,63%) end placebo, men dette blev ikke betragtet som klinisk signifikant. Disse data viser effektiviteten af Methylthioniniumchlorid Cosmo i visualisering af læsioner, der efterfølgende blev bestemt til at være adenomer og carcinomer.

Tabel 2: Effektræsultater fra forsøget CB-17-01/06 – sekundært endepunkt: FPR (patient-niveau)

Falsk positiv rate (FPR) (patient-niveau)	Methylthioniniumchlorid Cosmo/placebo		
Absolut værdi	23,31% vs. 29,75%		
Justeret odds-ratio (OR)	Punktestimat	95% konfidensinterval	p-værdi
Effektstørrelse = forskel i FPR ($\geq 15\%$ tærskel for afvisning af nulhypotese)	-6,44	[-13,07, 0,19]	<0,0001

Tabel 3 : Effektræsultater fra forsøget CB-17-01/06 – sekundært endepunkt: FPR (excisionsniveau)

Falsk positiv rate (FPR) (excisionsniveau)	Methylthioniniumchlorid Cosmo/placebo		
Absolut værdi	49,79% vs. 47,16%		
Justeret odds-ratio (OR)	Punktestimat	95% konfidensinterval	p-værdi
Effektstørrelse = forskel i FPR ($\geq 15\%$ tærskel for afvisning af nulhypotese)	2,63	[-1,55, 6,81]	<0,0001

Nedenstående tabeller viser yderligere forhåndsspecificerede og post-hoc klinisk relevante endepunkter fra det pivotale fase III-forsøg (CB17-01/06):

Tabel 4: Effektræsultater fra studiet CB-17-01/06 – sekundært endepunkt: andelen af patienter med mindst ét adenom

Andelen af patienter med mindst ét adenom	Methylthioniniumchlorid Cosmo/placebo		
Absolut værdi	55,88% vs. 47,18%		
Justeret odds-ratio (OR)	Punktestimat	95% konfidensinterval	p-værdi
Effektstørrelse = forskel i andel	8,69	[2,41, 14,98]	0,0082
OR uden logistisk regression	1,42	[1,10, 1,83]	0,0082

Tabel 5: Effekteresultater fra studiet CB-17-01/06 – sonderende endepunkt: andel af patienter med mindst én ikke-polypoid læsion

Andelen af patienter med mindst én ikke-polypoid læsion	Methylthioniniumchlorid Cosmo/placebo		
	Absolut værdi	43,92% vs. 35,07%	
Justeret odds-ratio (OR)	Punktestimat	95% konfidensinterval	p-værdi
Effektstørrelse = forskel i andel	8,84%	[2,70, 14,99]	0,0056
OR uden logistisk regression	1,45	[1,12, 1,88]	0,0056
OR med logistisk regression	1,66	[1,21, 2,26]	0,0015

Tabel 6: Post hoc-analyse: andel af personer med mindst ét ikke-polypoidt adenom eller carcinom

Andel af patienter med mindst ét ikke-polypoidt adenom eller carcinom	Methylthioniniumchlorid Cosmo/placebo		
	Absolut værdi	25,77% vs. 19,21%	
Justeret odds-ratio (OR)	Punktestimat	95% konfidensinterval	p-værdi
Effektstørrelse = forskel i andel	6,57%	[1,31, 11,82]	0,0167
OR uden logistisk regression	1,46	[1,08, 1,98]	0,0167

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Kliniske studier viser, at methylthioniniumchlorid absorberes godt ad oral vej og hurtigt optages af vævene. Størstedelen af dosis udskilles i urinen, sædvanligvis i form af leucomethylthioniniumchlorid.

Absorption

Efter oral administration af Methylthioniniumchlorid Cosmo med en total dosis på 200 mg (8 depottabletter, 25 mg hver) hos raske patienter var den maksimale plasmakoncentration ($C_{maks.}$) $1,15 \pm 0,26$ pg/ml, med en mediantid til maksimal koncentration ($T_{maks.}$) på 16 timer (10-24 timer). Absolut biotilgængelighed blev beregnet til at være ca. 100%.

Biotransformation

Methylthioniniumchlorid hæmmer en række CYP-isozymer *in vitro*, herunder 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4/5, og inducerer CYP-isozymerne 1A2 og 2B6, men ikke 3A4, i human levercellekultur. *In vitro* virker methylthioniniumchlorid som et substrat og en svag hæmmer af P-gp, og som et substrat af OAT-3, OCT2, MATE1 og MATE2-K (se punkt 4.4 og 4.5).

Elimination

I et klinisk fase 1-studie med 200 mg Methylthioniniumchlorid Cosmo var den kumulative udskillelse af uændret methylthioniniumchlorid 60 timer efter dosis ca. $39 \pm 16\%$ af den administrerede dosis. Den gennemsnitlige halveringstid ($T_{1/2}$) blev bestemt til at være ca. 15 timer.

Særlige populationer

I kliniske studier indikerede undergruppe-analyser baseret på alder og køn ingen forskelle i forhold til sikkerhed og effekt. Der er begrænsede data for patienter ≥ 75 år.

Ældre

Methylthioniniumchlorid Cosmo blev undersøgt i patienter, der gennemgår screening- eller monitorerings-koloskopi, med en gennemsnitsalder på 58,4 år (interval 21 til 80 år), og 250 personer på mindst 65 år, hvorved populationen af patienter var repræsentativ for den påtænkte kliniske population. Der er dog begrænsede data for patienter ≥ 75 år. Samlet set viste sikkerhedsprofilen af dette lægemiddel sig stort set ens uanset alder. Det foreslås derfor, at hverken advarsler eller dosisjusteringer er nødvendige med hensyn til alder.

Nedsat nyrefunktion

Retrospektiv analyse af sikkerhedsdatasættet med identifikation af personer med en vis grad af nyreinsufficiens konkluderede, at forekomsten af, og mønstret for, bivirkninger hos patienter, der fik Methylthioniniumchlorid Cosmo, var i overensstemmelse med den observerede samlede sikkerhedsdatabase, hvorfor ingen advarsler eller dosisjustering er nødvendig i forhold til mild nyreinsufficiens. Der er ingen data for patienter med moderat til svær nyreinsufficiens, hvorfor lægemidlet skal anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (se punkt 4.2).

Nedsat leverfunktion

Retrospektiv analyse af sikkerhedsdatasættet med identifikation af personer med en vis leverinsufficiens konkluderede, at forekomsten af, og mønstret for, bivirkninger i patienter, der fik Methylthioniniumchlorid Cosmo, var i overensstemmelse med den observerede samlede sikkerhedsdatabase, hvorfor ingen advarsler eller dosisjustering kræves i forhold til mild til moderat leverinsufficiens. Der er ingen data for patienter med svær leverinsufficiens.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

Ved gentagne forsøg med Methylthioniniumchlorid Cosmo til afdækning af dosistoksicitet, blev niveaue, hvor der ikke observeres skadelig virkning (NOAEL), anset for at være 600 mg/fire dage. I non-kliniske studier blev der således kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Genotoksicitet

Methylthioniniumchlorid har vist sig mutagen i genmutationsanalyser i bakterier og muselymfomceller, men ikke *in vivo* musmikronukleus-test, når det administreres intravenøst ved 62 mg/kg.

Kræftisiko

Nogen evidens for kræftfremkaldende aktivitet af methylthioniniumchlorid i hanmus og rotter, flertydige tegn på kræftfremkaldende aktivitet hos hunmus, og ingen tegn på kræftfremkaldende aktivitet hos hunrotter.

Reproduktiv toksikologi

I dyreforsøg viste methylthioniniumchlorid negative udviklingsmæssige resultater i rotter og kaniner, når administreret oralt under organogenese. Som en sikkerhedsforanstaltning kontraindicerer brugen af methylthioniniumchlorid under graviditet (se punkt 4.3).

Undersøgelser rapporteret i litteraturen antyder, at eksponering for methylthioniniumchlorid giver reduktion af spermabevægelighed *in vitro* samt teratogene virkninger på embryoføtal udvikling i rotter og kaniner. Efter 3 måneders oral behandling var der imidlertid ingen konsistente effekter af methylthioniniumchlorid-administration på de målte værdier i reproduktionssystemet hos han- eller hunrotter .

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Stearinsyre 50 (E570)
Sojalecithin (E322)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Hypromellose 2208 (E464)
Mannitol (E421)
Talkum (E553b)
Kolloid vandfri silica (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Tabletovertræk

Methacrylsyre – methylnmethacrylat-copolymer (1:1)
Methacrylsyre – methylnmethacrylat-copolymer (1:2)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat (E1505)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyamid/aluminium/PVC-folie-blister med udtryksfolie i aluminium.
Pakningerne indeholder 8 depottabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1470/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur,
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Methylthioniniumchlorid COSMO depotkapsler, 25 mg
methylthioniniumchlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver depottablet indeholder 25 mg methylthioniniumchlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder sojalecithin. Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depottabletter
8 depottabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
Skal synkes hele. Knus eller tyg ikke tableterne.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1470/001

13. BATCHNUMMER

Parti

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Methylthioniniumchlorid COSMO

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Methylthioniniumchlorid COSMO depotkapsler, 25 mg
methylthioniniumchlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Cosmo Technologies Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Parti

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Methylthioniniumchlorid COSMO depotkapsler, 25 mg methylthioniniumchlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af methylthioniniumchlorid COSMO, og hvad det bruges til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage methylthioniniumchlorid COSMO
3. Sådan skal du tage methylthioniniumchlorid COSMO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af methylthioniniumchlorid COSMO, og hvad det bruges til

Methylthioniniumchlorid COSMO indeholder methylthioniniumchlorid (også kendt som methylenblåt). Denne medicin er et blåt farvestof.

Denne medicin bruges til voksne til midlertidigt at farve tyktarmen før koloskopi, hvor et fleksibelt instrument indføres i rektum til visning af tarmens inderside. Farvningen gør det muligt for lægen at se tyktarmens foring mere tydeligt og forbedrer identifikationen af abnormiteter.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Methylthioniniumchlorid COSMO

Tag ikke Methylthioniniumchlorid COSMO

- hvis du er allergisk over for **methylthioniniumchlorid, jordnødder** eller **soja** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har fået at vide, at du har **glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G6PD)-deficiens**;
- hvis du er **gravid** eller tror, du **kan være gravid**, eller hvis du **ammer**, idet din læge kan beslutte, at du ikke behøver at tage denne medicin før din undersøgelse.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel:

- Hvis du tager visse antidepressiva eller medicin mod psykisk sygdom. Såsom:
 - selektiv serotoninoptagshæmmer (SSRI)-antidepressiva, såsom fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin, citalopram, escitalopram og zimeldin;
 - bupropion, venlafaxin, mirtazapin, clomipramin, bupiron;
 - lægemidler klassificeret som Mono-Amino-Oxidase-hæmmere (anvendes ofte til behandling af depression).

Injektion med methylthioniniumchlorid (i en vene) hos patienter, der også tager disse lægemidler, har i nogle tilfælde resulteret i en livstruende komplikation kaldet

serotoninsyndrom. Det vides ikke, om serotoninsyndrom kan forekomme, når methylthioniniumchlorid gives som tablet. Lægen beslutter, hvad der skal gøres, hvis du tager et antidepressivum eller en anden medicin for psykiatrisk sygdom.

Børn og unge

Methylthioniniumchlorid COSMO bør ikke gives til børn og unge under 18 år, da det ikke vides, om medicinen er sikker og effektiv i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Methylthioniniumchlorid COSMO

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Brug af anden medicin og Methylthioniniumchlorid COSMO sammen kan påvirke, hvordan de hver især fungerer eller forarbejdes og fjernes fra kroppen.

Ud over antidepressiva og de andre lægemidler mod psykiatrisk sygdom nævnt under 'Advarsler og forholdsregler', bør du, før du tager denne medicin, fortælle lægen, hvis du også tager eller for nylig har fået:

- Medicin til behandling af uregelmæssig hjerterytme såsom amiodaron, digoxin og quinidin
- Warfarin til forebyggelse af blodpropper
- Medicin til behandling af kræft, såsom alectinib, everolimus, lapatinib, nilotinib og topotecan
- Medicin til at forhindre afstødning af transplanterede organer, såsom ciclosporin, sirolimus og tacrolimus
- Medicin til behandling af HIV-infektion såsom ritonavir og saquinavir
- Medicin mod migræne såsom dihydroergotamin, ergotamin
- Medicin til behandling af angst eller søvnløshed, såsom diazepam
- Beroligende medicin såsom midazolam og propofol
- Antihistamin-medicin til behandling af allergier såsom diphenhydramin eller promethazin
- Probenecid til behandling af gigt
- Phenytoin mod epilepsi
- Pimozid til behandling af psykose eller skizofreni
- Medicin til behandling af svære smerter såsom alfentanil, fentanyl og pethidin (også kendt som meperidin)
- Cimetidin til behandling af mavesår og tilbageløb af mavesyre
- Metformin til behandling af type 2-diabetes
- Aciclovir til behandling af herpes simplex-virusinfektioner (f.eks. forkølelsessår, kønsvorter) og virusinfektioner med varicella-zoster (f.eks. skoldkopper, helvedesild)

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, må du ikke tage Methylthioniniumchlorid COSMO, da det ikke vides, om dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn. Hvis du ammer, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge kan beslutte, at du ikke behøver at tage denne medicin, hvis du har brug for en koloskopi, mens du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at indtagelse af Methylthioniniumchlorid COSMO vil påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner. Men hvis du oplever bivirkninger, der kan påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner på sikker vis, såsom migræne, svimmelhed eller synsforstyrrelse, skal du ikke køre bil eller betjene maskiner, før du har det bedre.

Methylthioniniumchlorid COSMO indeholder sojalecithin

Hvis du er allergisk over for **jordnødder** eller **soja**, må du ikke tage denne medicin.

3. Sådan skal du tage Methylthioniniumchlorid COSMO

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Medicinen leveres som tabletter. Disse skal sluges hele, fordi de har en speciel belægning, der sikrer, at de passerer gennem maven og først brydes i dine tarme, hvor de skal frigive den methylthioniniumchlorid, der farver tyktarmen blå. Du må ikke knuse eller tygge dem.

Du får en pakning med 8 tabletter (i alt 200 mg methylthioniniumchlorid). Disse skal alle tages over en periode på 2 timer aftenen før din koloskopi. Din læge vil forklare, hvordan du skal tage tabletterne, som normalt tages sammen med en tarmrensende opløsning (medicin, der tømmer din tyktarm).

Tag tabletterne som anvist af lægen.

Typiske instruktioner er:

1. Efter at have drukket mindst 1 liter tarmrensende opløsning (eller vand) tages den første dosis på 3 tabletter.
2. Vent 1 time, hvorefter den anden dosis på 3 tabletter tages.
3. Vent yderligere 1 time, og tag derefter den sidste dosis på 2 tabletter.

Hvis du har taget for meget Methylthioniniumchlorid COSMO

Æsken indeholder en komplet dosis Methylthioniniumchlorid COSMO. Derfor kan du ikke tage mere Methylthioniniumchlorid COSMO, end du bør. Men hvis du tager flere tabletter, end du bør, kan du få nogle af de bivirkninger, der er anført i punkt 4. Hvis du tror, du har taget mere af denne medicin, end du burde, skal du underrette din læge eller sygeplejerske snarest muligt.

Hvis du oplever nogle af følgende symptomer, bør du fortælle din læge det med det samme:

- Kvalme eller opkastning, eller mavesmerter
- Unormalt høj puls eller brystmerter
- Trykken for brystet eller åndedrætsbesvær (f.eks. åndenød)
- Forvirring, svimmelhed eller hovedpine
- Sved, rysten, følelse af svaghed, blegere hud end normalt, eller at huden bliver blå
- En stigning i methæmoglobin (en abnorm type af hæmoglobin i blodet);
- Højt blodtryk.

Hvis du har glemt at tage Methylthioniniumchlorid COSMO

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte tabletter. Tag den næste dosis tabletter i henhold til den tarmudrensningsplan, du har fået af din læge. Det kan være nyttigt at indstille en alarm, der kan minde dig om, hvornår du skal tage medicinen.

Hvis du holder op med at tage Methylthioniniumchlorid COSMO

Fortæl din læge, når du er til koloskopien, at du ikke har taget alle tabletterne.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er almindelige, men underret lægen eller sygeplejersken, hvis du er bekymret over en bivirkning, du får:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Misfarvet urin
- Misfarvet afføring
- Svimmelhed
- Ændringer i din smagssans
- Stikkende fornemmelse, snurren eller prikken
- Smerter eller ubehag i dine hænder eller fødder
- Blå misfarvning af huden
- Svedtendens

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer)

- Kvalme
- Opkastning
- Mave- eller brystmerter
- Hovedpine
- Angst

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Forkølelseslignende symptomer, herunder stoppet eller løbende næse
- Migræne
- Lavt blodtryk
- Hoste
- Opkastning af blod
- Misfarvning af huden, der ligner blå mærker
- Nattesved
- Kløende hud
- Udslæt
- Fremtrædende blodårer
- Smerter i ryggen eller siderne
- Unormalt store mængder af urin, eller smerter eller besvær ved vandladning
- Generel smerte
- Kuldegysninger
- Tegn på serotonin syndrom, såsom muskelspasmer, klodsethed, rystelser, forvirring eller andre mentale ændringer
- Tegn på en anafylaktisk reaktion, såsom kløende udslæt, hals- eller tungehævelse, åndenød.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller viser tegn på manipulation.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Methylthioniniumchlorid COSMO indeholder

Det aktive stof er methylthioniniumchlorid. Hver depottablet indeholder 25 mg methylthioniniumchlorid.

- Øvrige indholdsstoffer:

- * Tabletkerne: stearinsyre 50 (E570), sojalecithin (E322) – se punkt 2 under 'Methylthioniniumchlorid COSMO indeholder sojalecithin', mikrokrystallinsk cellulose (E460), hypromellose 2208 (E464), mannitol (E421), talkum (E553b), kolloid vandfri silica (E551), magnesiumstearat (E470b)
- * Filmovertræk: methacrylsyre-methylmethacrylat-copolymer, talkum (E553b), titandioxid (E171), triethylcitrat (E1505)

Methylthioniniumchlorid COSMOs udseende og pakningsstørrelser

Methylthioniniumchlorid COSMO depottabletter er rødhvide til lyseblå, runde, bikonvekse, enterisk overtrukne tabletter. Depottabletterne leveres i blisterpakninger med 8 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret i

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>