

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Methylthioninium chloride Cosmo 25 mg forðatöflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 25 mg af metýltíóníníumklóríði.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Methylthioninium chloride Cosmo inniheldur 3 mg sojalesítín í hverri forðatöflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Beinhvítar til ljósbláar, kringlóttar, tvíkúptar, sýruhúðaðar töflur, um það bil 9,5 mm x 5,3 mm.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Methylthioninium chloride Cosmo er ætlað sem greiningarefni sem eykur sýnileika vefjaskemmda í ristli og endaparmi hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir ristilspeglun til skimunar eða eftirlits (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

*Fullorðnir, þ.m.t. aldraðir (≥65 ára)*

Ráðlagður heildarskammtur er 200 mg metýltíóníníumklóríð, sem samsvarar átta 25 mg töflum.

Taka skal inn heildarskammt lyfsins samhliða eða eftir inntöku 4 l þarmahreinsilausnar með pólýetýlenglýkóli (PEG). Þessu skal vera lokið kvöldið fyrir ristilspeglun til að tryggja að töflurnar nái að berast í ristilinn og losa þar metýltíóníníumklóríð áður en ristilspeglun er hafin.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þar sem engin gögn eru tiltæk fyrir þennan sjúklingahóp og metýltíóníníumklóríð skilst aðallega út um nýru (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrastarfsemi. Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

## *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Methylthioninium chloride Cosmo er til inntöku.

Töflurnar á að gleypa heilar, þær má ekki mylja, brjóta eða tyggja. Töflurnar eru húðaðar með magasýruþolinni filmu sem gerir litarefninu kleift að berast til ristilsins. Ef magasýruþolna filman er rofin með því að mylja eða tyggja töflurnar getur það valdið því að litarefnið losnar í efri hluta meltingarvegarins og árangur meðferðarinnar verður ekki sem skyldi.

Sjúklingurinn skal taka lyfið í samræmi við skammtaáætlunina hér fyrir neðan ásamt 4 l af þarmahreinsilausn með pólýetýlenglýkóli (PEG) sem lækni hefur ávísað.

- Fyrsta 3 töflu skammtinn skal taka eftir að búið er að drekka að minnsta kosti 1 l af þarmahreinsilausninni;
- annan 3 töflu skammt skal taka 1 klukkustund eftir fyrsta skammtinn;
- síðasta 2 töflu skammtinn skal taka 1 klukkustund eftir annan skammtinn.

Töflurnar eru til inntöku ásamt ávísaðri þarmahreinsilausn eða með samsvarandi magni af vatni, og ráðlögð skammtaáætlun hentar hvort sem er fyrir fullan skammt eða skiptan skammt af þarmahreinsilausn.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu, hnetum eða soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1;
- sjúklingar með þekktan glúkósa-6-fosfatdehýdrógenasaskort (G6PD);
- meðganga og brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Serótónínheilkenni

Greint hefur verið frá serótónínheilkenni við notkun metýltióníníumklóríðs þegar það er gefið í bláæð samhliða serótónvirkum lyfjum. Ekki er vitað hvort hættu er á serótónínheilkenni þegar metýltióníníumklóríð er gefið til inntöku við undirbúning fyrir ristilspeglun. Fylgjast þarf með sjúklingum sem fá metýltióníníumklóríð ásamt serótónvirkum lyfjum með tilliti til serótónínheilkennis. Komi fram einkenni serótónínheilkennis skal hættu notkun Methylthioninium chloride Cosmo og hefja stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.5)

### Ljósæmi

Metýltióníníumklóríð getur valdið ljósæmisviðbrögðum í húð ef birta frá öflugum ljósgjöfum, svo sem ljósamedferð, ljósabúnaði á skurðstofum eða staðbundið ljós frá tækjum eins og súrefnismettunarmælum berst á húðina.

Ráðleggið sjúklingum að grípa til varnaðgerða gegn sterkri birtu þar sem ljósæmi getur komið fram eftir gjöf metýltióníníumklóríðs.

## Almennar litabreytingar

Metýltióníníumklóríð gefur þvagi og hægðum blágrænan lit. Það gefur húð bláleitan lit sem getur tafið greiningu á bláma.

## Truflun á eftirlitsbúnaði sem notaður er *in vivo*

### *Rangar niðurstöður frá súrefnismettunarmælum*

Metýltióníníumklóríð í blóði getur haft í för með sér vanmat á súrefnismettun sem mæld er með súrefnismettunarmæli. Ef þörf er á súrefnismettunarmælingu eftir gjöf Methylthioninium chloride Cosmo er ráðlagt að mæla súrefnismettun með metunarmæli sem greinir kolmónoxíð (CO) þar sem hægt er.

### *BIS-mæling (bispectral index monitor)*

Greint hefur verið frá lækkun BIS-stuðuls (bispectral index) eftir gjöf lyfja í flokki metýltióníníumklóríða. Ef Methylthioninium chloride Cosmo er gefið við skurðaðgerð skal beita öðrum aðferðum til að meta dýpt svæfingarinnar.

## Viðvörðun um hjálparefni

Methylthioninium chloride Cosmo inniheldur sojalesítín. Sjúklingar með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja mega ekki fá þetta lyf (sjá kafla 4.3).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Greint hefur verið frá eftirfarandi milliverkunum við önnur lyf sem innihalda metýltióníníumklóríð.

### Serótónvirk lyf

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum á miðtaugakerfi þegar metýltióníníumklóríð var gefið í bláæð hjá sjúklingum sem tóku ákveðin geðlyf (sjá kafla 4.4). Tilgreind tilfelli komu fram hjá sjúklingum sem tóku sértæk serótónvirk geðlyf, það er að segja sértækan serótónín-endurupptökuhemil (SSRI), serótónínnoradrenalín-endurupptökuhemil (SNRI), mónóamínóxíðasahemla eða klómípramín. Ekki er vitað hvort hætta er á serótónínheilkenni þegar metýltióníníumklóríð er gefið til inntöku við undirbúning fyrir ristilspeglun.

Í klínískum rannsóknum var altæk hámarksútsetning fyrir metýltióníníumklóríði (hámarksplasmaþéttni [ $C_{max}$ ]) lægri þegar metýltióníníumklóríð var gefið til inntöku en þegar metýltióníníumklóríð var gefið í bláæð, sem bendir til minni hættu á að altæk áhrif eins og serótónínheilkenni komi fram við inntöku metýltióníníumklóríðs en við gjöf metýltióníníumklóríðs í bláæð.

### Efni sem umbrotna fyrir tilstilli cytókróm P450 ensíma

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun metýltióníníumklóríðs og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP-ísóensíma. *In vitro* rannsóknir bentu til þess að metýltióníníumklóríð hamli fjölda CYP ísóensíma *in vitro*, þar á meðal 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4/5. Þessar milliverkanir gætu haft klíníska þýðingu fyrir lyf með þröngan lækningalegan stuðul sem umbrotna fyrir tilstilli einhverra þessara ensíma (t.d. warfarín, fenýtóín, alfentaníl, cíklósporín, díhýdróergotamín, ergotamín, pímozíð, kínídín, sírólímus og takrólímus).

Methylthioninium chloride Cosmo má gefa samhliða svæfingalyfjum / deyfilyfjum og/eða róandi / kvíðastillandi lyfjum sem hreinsuð eru út með CYP-umbrotum í lifur, svo sem: mídazolám, própófól, díazepam, dífenhýdramín, prómetazín, meperidín og fentanýl, sem oft eru notuð við ristilspeglun. Klínískar afleiðingar breytinga á plasmáþéttni lyfja sem gefin eru samhliða og eru hvarfefni þessara efnaskiptaensíma og flutningspróteina eru ekki þekktar en ekki er hægt að útiloka þær.

Metýltíóníníumklóríð örvar CYP-ísóensím 1A2 og 2B6 í ræktuðum lifrarþekjufrumum manna en það örvar ekki 3A4 við nafnstyrk allt að 40 µM. Hins vegar er ekki búist við að þessar milliverkanir hafi klínískt vægi fyrir staka skammta af Methylthioninium chloride Cosmo.

#### Milliverkanir milli flutningspróteina

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um samhliða notkun Methylthioninium chloride Cosmo og lyfja sem hamla P-gp og OAT3. Byggt á *in vitro* rannsóknum reyndist metýltíóníníumklóríð vera mögulegt hvarfefni himnuflutningspróteinanna P-gp, OCT2, MATE1, MATE2-K og OAT3. Lyf sem hindra þessi flutningsprótein gætu dregið úr skilvirkni við útskilnað metýltíóníníumklóríðs. Vitað er að metýltíóníníumklóríð er öflugur hemill á flutningspróteinin OCT2, MATE1 og MATE2-K. Klínískar afleiðingar þessarar hömlunar eru ekki þekktar. Við gjöf Methylthioninium chloride Cosmo er möguleiki á tímabundið aukinni útsetningu fyrir lyfjum sem hreinsast aðallega út með flutningspróteinum um nýru þar sem umbrotsferlið OCT2/MATE kemur við sögu, þar á meðal címetidín, metformín og acýklóvír. Hins vegar er búist við að klínísk áhrif þessara *in vitro* milliverkana verði hverfandi þar sem Methylthioninium chloride Cosmo er aðeins gefið í stuttan tíma (u.þ.b. 3 klst).

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun metýltíóníníumklóríðs á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknnum nægja ekki til að segja fyrir um eituverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra eitúráhrifa á æxlun, gagna sem benda til að metýltíóníníumklóríð fari yfir fylgju og þar sem mögulegt er að framkvæma ristilspeglun án þess að styðjast við notkun efna til að auka sýnileika má ekki nota Methylthioninium chloride Cosmo á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn.

#### Brjóstagjöf

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað metýltíóníníumklóríðs/umbrotsefna í brjóstamjólk. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á að útskilnaður metýltíóníníumklóríðs/umbrotsefna við brjóstagjöf er mögulegur (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Stöðva skal brjóstagjöf fyrir og eftir meðferð með Methylthioninium chloride Cosmo (sjá kafla 4.3).

Áður en Methylthioninium chloride Cosmo er gefið konu sem er með barn á brjósti skal íhuga hvort hægt er að fresta rannsókninni þar til konan hefur hætt brjóstagjöf eða hvort nauðsynlegt sé að gefa metýltíóníníumklóríð til að auka sýnileika við ristilspeglun, með tilliti til fræðilegs möguleika á seytingu virka efnisins og/eða umbrotsefna í brjóstamjólk. Ef notkun lyfsins er talin nauðsynleg skal ráðleggja móðurinni að stöðva brjóstagjöf og farga brjóstamjólkinni. Með hliðsjón af helmingunartíma metýltíóníníumklóríðs sem er  $15 \pm 5$  klukkustundir er yfirleitt ráðlagt að hefja megi brjóstagjöf á ný 8 dögum eftir gjöf metýltíóníníumklóríðs.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif metýltíóníníumklóríðs á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir og *in vitro* rannsóknir á metýltíóníníumklóríði hafa sýnt eituverkanir á æxlun. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að metýltíóníníumklóríð dregur úr hreyfanleika sæðis hjá karlmönnum, háð skammtastærð. Einnig hefur verið sýnt fram á að lyfið hamlar vexti ræktaðra tveggja frumu fósturvísa hjá músum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Methylthioninium chloride Cosmo hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í ljós hefur komið að lyf úr metýltíóníníum-flokki valda einkennum eins og mígreni, sundli, jafnvægistruflunum, svefnhöfuga, ringlun og sjóntruflunum. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkunum sem mögulega geta

skert hæfni til aksturs eða notkunar véla á öruggan hátt eiga að forðast slíkt svo lengi sem þessar aukaverkanir eru til staðar.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggi

Algengt er að Methylthioninium chloride Cosmo valdi litmigu (32,4%) og litabreytingum á hægðum (13,4%), þessi einkenni minnka smám saman á nokkrum dögum. Methylthioninium chloride Cosmo tengist skammvinnri ógleði og uppköstum.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Upplýsingar hér fyrir neðan eru byggðar á klínískum rannsóknum sem gerðar voru með Methylthioninium chloride Cosmo. Greint er frá öllum aukaverkunum sem skráðar voru með hærri tíðni en sjá mátti við notkun lyfleysu. Ennfremur eru aukaverkanir með þekkta tíðni sem tilkynnt hefur verið um þegar metýltióníníumklóríð hefur verið gefið í bláæð við meðhöndlun methemóglóbíndreyra taldar með í eftirfarandi töflu.

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmisviðbrögð <sup>a</sup>	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Sundl <sup>b</sup>	Mjög algengar
	Bragðtruflun <sup>b</sup>	Mjög algengar
	Náladofi <sup>b</sup>	Mjög algengar
	Kvíði <sup>b</sup>	Algengar
	Höfuðverkur <sup>b</sup>	Algengar
	Mígreini	Sjaldgæfar
	Serótónínheilkenni (með samhliða notkun serótónvirkra lyfja, sjá kafla 4.4 og 4.5)	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Lágþrýstingur	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti	Sjaldgæfar
	Nefstífla	Sjaldgæfar
	Nefrennsli	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Litabreytingar á hægðum	Mjög algengar
	Kviðverkur	Algengar
	Uppköst <sup>c</sup>	Algengar
	Ógleði <sup>c</sup>	Algengar
	Blóðuppköst	Sjaldgæfar
	Niðurgangur	Sjaldgæfar
	Óþægindi í kviðarholi	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Litabreytingar á húð (bláleit húð) <sup>b,c</sup>	Mjög algengar
	Svitamyndun <sup>b</sup>	Mjög algengar
	Flekkblæðing	Sjaldgæfar
	Nætursviti	Sjaldgæfar
	Klái	Sjaldgæfar
	Útbrot	Sjaldgæfar
	Háræðavíkkun	Sjaldgæfar
	Ljósnæmi	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og bandvefur	Verkur í útlim <sup>b</sup>	Mjög algengar
	Verkur í síðu	Sjaldgæfar
Nýru og þvaggfæri	Litmiga	Mjög algengar
	Ofsamiga	Sjaldgæfar
	Þvaglátstregða	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Brjóstverkur <sup>b</sup>	Algengar
	Verkur	Sjaldgæfar
	Kuldahrollur	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Ógleði tengd aðgerð	Sjaldgæfar

<sup>a</sup> Bráðaofnæmi sem greint er frá í töflunni endurspeglar tilfallandi tilkynningar og tilkynningar eftir markaðssetningu í heimildum. Ekki hefur verið greint frá neinu tilfelli bráðaofnæmisviðbragða í klínískum rannsóknum á Methylthioninium chloride COSMO.

<sup>b</sup> Þessi hugtök eru talin með þar sem mjög algengt eða algengt var að tilkynnt væri um þau í klínískum rannsóknum með metýltióníniumklóríði í bláæð.

<sup>c</sup> Nánari upplýsingar má sjá í kafla fyrir neðan: Lýsing á tilteknum aukaverkunum.

### Lýsing á tilteknum aukaverkunum

#### *Algengar aukaverkanir*

Samkvæmt samanteknum öryggisupplýsingum úr klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanir sem fram komu við meðferð litmiga og litabreytingar á hægðum eins og greint er frá hér

fyrir ofan. Að auki hefur verið greint frá litabreytingum á húð í klínískum rannsóknum með metýltíóníníumklóríði sem gefið var í bláæð og það getur truflað eftirlitsbúnað *in vivo* (sjá kafla 4.4).

#### *Serótónínheilkenni*

Greint hefur verið frá serótónínheilkenni við notkun metýltíóníníumklóríðs þegar það er gefið í bláæð samhliða serótónvirkum lyfjum. Fylgjast þarf með sjúklingum sem fá metýltíóníníumklóríð ásamt serótónvirkum lyfjum með tilliti til serótónínheilkennis. Komi fram einkenni serótónínheilkennis skal stöðva meðferð og hefja stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.5).

#### *Ógleði og uppköst*

Ógleði og uppköst eru vel þekktar aukaverkanir við notkun þarmahreinsilausna sem innihalda pólýetýlenglykól (PEG). Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar líklegri til að finna fyrir ógleði og uppköstum þegar þeir fengu Methylthioninium chloride Cosmo samhliða þarmahreinsilausn en þegar þeir fengu þarmahreinsilausn eingöngu.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Fyrirliggjandi upplýsingar um önnur lyf í flokki metýltíóníníumklóríðlyfja sem gefin voru í bláæð, eða gefin með öðrum hætti en til inntöku við öðrum ábendingum sýna að ofskömmun getur valdið versnun á aukaverkunum. Gjöf stórra skammta metýltíóníníumklóríðs í bláæð (heildarskammtur  $\geq 7$  mg/kg) hafði í för með sér ógleði, uppköst, þyngslí fyrir brjósti, brjóstverk, mæði, hraða öndun, hraðtakt, kvíðakennd, svita, skjálfta, ljósopsstækkun, blágrænan lit í þvagi, bláan lit á húð og slímhúðum, kvíðverk, svima, náladofa, höfuðverk, ringlun, háþrýsting, vægan methemóglóbíndreyra (allt að 7%) og breytingar á hjartalínuriti (T-bylgjur urðu flatar eða snerust við). Þessi áhrif stóðu yfir í 2 til 12 klukkustundir eftir gjöf.

Við ofskömmun Methylthioninium chloride Cosmo skal fylgjast með sjúklingnum þar til teikn og einkenni hafa gengið til baka, þar með talið skal viðhafa eftirlit með eituráhrifum á hjarta, lungu, blóð og taugakerfi og hefja stuðningsmeðferð eftir þörfum.

#### Börn

Gallrauðadreyri hefur komið fram hjá ungbörnum eftir gjöf 20 mg/kg af metýltíóníníumklóríði. Tvö ungbörn létust eftir gjöf 20 mg/kg af metýltíóníníumklóríði. Sjúkdómsástand beggja barnanna var flókið og metýltíóníníumklóríð átti þar aðeins hlut að máli. Börn skulu vera undir eftirliti, fylgjast skal með magni methemóglóbíns og beita nauðsynlegri stuðningsmeðferð eftir þörfum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Sjúkdómsgreiningarefni, önnur sjúkdómsgreiningarefni, ATC flokkur: V04CX

#### Verkunarháttur

Methylthioninium chloride Cosmo er hæglosandi lyf með margskiptu stoðneti (MMX, multi-matrix) með seinkaða losun á töfluforni, hver tafla inniheldur 25 mg af metýltíóníníumklóríði sem þurrkað efni. Töflurnar eru með sýruhúð sem er stöðug við súrt pH-gildi (í maga) en brotnar niður við eða yfir



pH 7 sem vanalega næst í enda dausgarnar. Þegar filmuhúðin hefur verið leyst upp losar hæglosandi MMX-lyfjaformið metýltíóníníumklóríð-litarefnið rólega yfir ákveðinn tíma, sem leiðir til einsletrar og langvarandi dreifingar efnisins á yfirborði ristilslímhúðarinnar.

Metýltíóníníumklóríð er „líflitur“ (vital dye), sem þýðir „litarefni eða litandi efni sem geta farið inn í lifandi frumur eða vefi án þess að valda sjáanlegum hrönnunarbreytingum“. Metýltíóníníumklóríð er tekið upp og berst yfir frumuhimnuna inn í umfrymi fruma með virka upptöku eins og þær sem er að finna í smáþörmum og ristli, og litar þannig þekjuvef þessara líffæra. Líflitir sem frásogast, eins og metýltíóníníumklóríð, gera yfirborðsbyggingu vefjaskemmda sýnilegri með því að nýta mismunandi virkni í virkri upptöku fruma í slímhúð, þannig að litaskil og um leið munur milli frumugerða verður skýrari.

### Verkun og öryggi

Alls hafa sjö klínískar rannsóknir verið gerðar á Methylthioninium chloride Cosmo. Verkun lyfsins var metin í einni 3. stigs lykilorannsókn (CB-17-01/06).

Rannsókn CB-17-01/06 var 3. stigs, fjölsetra, fjölþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu og samhliða hópum. Hún var gerð til að meta greiningartíðni kirtilæxla eða krabbameina hjá sjúklingum sem gengust undir háskerpu ristilspeglun með hvítu ljósi (high definition white light colonoscopy, HDWL), annað hvort til eftirlits eða vegna skimunar, eftir að litaskil slímhúðar í ristli höfðu verið aukin með Methylthioninium chloride Cosmo töflum (samanborið við lyfleysutöflur og bestu mögulegu HDWL-ristilspeglun eina og sér). Allir þátttakendur fengu 4 lítra af þarmahreinsilausn með pólýetýlenglýkóli (PEG), inntaka hennar hófst síðdegis daginn fyrir ristilspeglun. Þátttakendur fengu 3, 3 og 2 x 25 mg töflur eftir annan, þriðja og fjórða lítra af þarmahreinsilausninni, í þeirri röð. Þátttakendur drukku að minnsta kosti 250 ml af lausninni á 15 mínútna fresti þannig að inntöku rannsóknarlyfsins og þarmahreinsilausnarinnar var lokið 4 klukkustundum eftir að þarmahreinsun hófst. Rannsóknin samanstóð af hópi sem fékk fullan skammt (200 mg) og hópi sem fékk lágan skammt (100 mg), sem var hafður með til að styðja við blindun hópsins sem fékk fullan skammt.

### Aðalendapunktur: Greiningartíðni kirtilæxla

Aðalendapunktur rannsóknarinnar CB-17-01/06 var greiningartíðni kirtilæxla, skilgreint sem hlutfall þátttakenda með að minnsta kosti eitt vefjafræðilega staðfest kirtilæxli eða krabbamein. Vefjafræðilega staðfest kirtilæxli var skilgreint sem æxli í Vienna-flokki 3 til 4.2, eða sem hefðbundið sagtennt kirtilæxli (traditional serrated adenoma, TSA) eða stilklaust sagtennt kirtilæxli (sessile serrated adenoma, SSA). Vefjafræðilega staðfest krabbamein var skilgreint sem krabbamein í Vienna flokki 4.3 til 5.b. Aðalgreiningarþýðið var skilgreint sem allir slembiraðaðir þátttakendur sem fengu að minnsta kosti einn skammt af rannsóknarmeðferðinni og gengust undir ristilspeglun, óháð því hvort þeir luku meðferð. Aðalendapunkturinn var greindur með lógítískri aðhvarfsgreiningu, þar sem meðferð, rannsóknarsetur, aldur, kyn, ástæða ristilspeglunar og fjöldi brottskurða voru bundin hrif í aðhvarfslíkaninu. Niðurstöður aðalendapunkts má sjá í töflu 1 hér fyrir neðan.

**Tafla 1: Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókn CB-17-01/06 - aðalendapunktur: Greiningartíðni kirtilæxla**

Greiningartíðni kirtilæxla	Methylthioninium chloride Cosmo samanborið við lyfleysu		
Tölugildi	56,29% samanborið við 47,81%		
Stærðargráða áhrifa	8,48%		
Aðlagð líkindahlutfall (OR)	Punktmat	95% öryggisbil	p-gildi
Líkindahlutfall án lógítískrar aðhvarfsgreiningar	1,41	[1,09; 1,81]	0,0099
Líkindahlutfall með lógítískri aðhvarfsgreiningu	1,46	[1,09; 1,96]	0,0106
Líkindahlutfall með lógítískri aðhvarfsgreiningu, brottskurður undanskildur sem aðhvarfsskýribreyta	1,51	[1,15; 1,97]	0,0027

Aukaendapunktur: Tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna

Tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna var bætt við til að hafa stjórn á mögulegum falskt jákvæðum rannsóknarniðurstöðum, þannig að hærri tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna myndi benda til hærri sýnatökutíðni hjá Methylthioninium chloride Cosmo hópnum án samhliða aukningar á fjölda sjúklinga með staðfesta greiningu á vefjaskemmdum (kirtilæxli eða krabbamein). Í þessu tilfalli var sett fram tilgáta um jákvæðan mun á Methylthioninium chloride Cosmo og lyfleysu (þ.e. aukning á tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna), og hámarksþröskuldur (mörk fyrir að vera ekki síðra) var ákvarðaður 15%. Tafla 2 og tafla 3 hér fyrir neðan sýna tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna, bæði hvað varðar þátttakendur og brottskurði. Methylthioninium chloride Cosmo var tölfræðilega ekki síðra en lyfleysa með tilliti til falskt jákvæðra niðurstaðna, bæði hvað varðaði þátttakendur og brottskurði. Falskt jákvæðar niðurstöður voru tölulega færri (-6,44%) hjá meðferðarhópnum en hjá lyfleysuhópnum. Hvað varðar brottskurð voru falskt jákvæðar niðurstöður fyrir Methylthioninium chloride Cosmo tölulega aðeins fleiri (+2,63%) en fyrir lyfleysu, þó var það ekki talið klínískt marktækt. Þessi gögn sýna fram á árangur Methylthioninium chloride Cosmo við að auka sýnileika vefjaskemmda sem síðar voru greindar sem kirtilæxli eða krabbamein.

**Tafla 2: Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókninni CB-17-01/06 - aukaendapunktur: Falskt jákvæðar niðurstöður (þátttakendur)**

Tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna (þátttakendur)	Methylthioninium chloride Cosmo / lyfleysa		
Tölugildi	23,31% samanborið við 29,75%		
Aðlagð líkindahlutfall (OR)	Punktmat	95% öryggisbil	p-gildi
Stærðargráða áhrifa = munur á tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna ( $\geq 15\%$ viðmiðunarmörk til að hafna núlltilgátu)	-6,44	[-13,07; 0,19]	<0,0001

**Tafla 3: Niðurstöður varðandi virkni úr rannsókninni CB-17-01/06 - aukaendapunktur: Falskt jákvæðar niðurstöður (brottskurður)**

Tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna (brottskurður)	Methylthioninium chloride Cosmo / lyfleysa		
Tölugildi	49,79% samanborið við 47,16%		
Aðlagð líkindahlutfall (OR)	Punktmat	95% öryggisbil	p-gildi
Stærðargráða áhrifa = munur á tíðni falskt jákvæðra niðurstaðna ( $\geq 15\%$ viðmiðunarmörk til að hafna núlltilgátu)	2,63	[-1,55; 6,81]	<0,0001

Tölurnar hér á eftir sýna nánar fyrirfram skilgreinda og klínískt mikilvæga endapunkta samkvæmt eftirágreiningum úr III. stigs lykilrannsókninni (CB17-01/06):

**Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókninni CB-17-01/06 - aukaendapunktur:  
Hlutfall þátttakenda með að minnsta kosti eitt kirtilæxli**

Hlutfall einstaklinga með að minnsta kosti eitt kirtilæxli	Methylthioninium chloride Cosmo / lyfleysa		
Tölugildi	55,88% samanborið við 47,18%		
Aðlagð líkindahlutfall (OR)	Punktmat	95% öryggisbil	p-gildi
Stærðargráða áhrifa = mismunur á hlutfalli	8,69	[2,41; 14,98]	0,0082
Líkindahlutfall án lógítískrar aðhvarfsgreiningar	1,42	[1,10; 1,83]	0,0082

**Tafla 5: Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókninni CB-17-01/06 - könnunarendapunktur:  
Hlutfall þátttakenda með að minnsta kosti eina vefjaskemmd sem ekki var sepi**

Hlutfall þátttakenda með að minnsta kosti eina vefjaskemmd sem ekki var sepi	Methylthioninium chloride Cosmo / lyfleysa		
Tölugildi	43,92% samanborið við 35,07%		
Aðlagð líkindahlutfall (OR)	Punktmat	95% öryggisbil	p-gildi
Stærðargráða áhrifa = mismunur á hlutfalli	8,84%	[2,70; 14,99]	0,0056
Líkindahlutfall án lógítískrar aðhvarfsgreiningar	1,45	[1,12; 1,88]	0,0056
Líkindahlutfall með lógítískri aðhvarfsgreiningu	1,66	[1,21; 2,26]	0,0015

**Tafla 6: Eftirágreining (post hoc): Hlutfall þátttakenda með að minnsta kosti eitt kirtilæxli sem ekki var sepi, eða krabbamein**

Hlutfall þátttakenda með að minnsta kosti eitt kirtilæxli sem ekki var sepi, eða krabbamein	Methylthioninium chloride Cosmo / lyfleysa		
Tölugildi	25,77% samanborið við 19,21%		
Aðlagð líkindahlutfall (OR)	Punktmat	95% öryggisbil	p-gildi
Stærðargráða áhrifa = mismunur á hlutfalli	6,57%	[1,31; 11,82]	0,0167
Líkindahlutfall án lógítískrar aðhvarfsgreiningar	1,46	[1,08; 1,98]	0,0167

## 5.2 Lyfjahlvörðun

Klínískar rannsóknir sýna að metýltióníníumklóríð frásogast vel eftir inntöku og upptaka er hröð í líkamsvefjum. Megnið af skammtinum skilst út með þvagi, oftast á forminu leukometýltióníníumklóríð.

### Frásög

Eftir inntöku Methylthioninium chloride Cosmo í heildarskammtinum 200 mg (8 forðatöflur, 25 mg hver) hjá heilbrigðum einstaklingum var hámarksplasmabætti ( $C_{max}$ )  $1,15 \pm 0,26$   $\mu\text{g/ml}$ , með miðgildi tíma fram að hámarksstyrk ( $T_{max}$ ) 16 klukkustundir (10 – 24 klukkustundir). Heildaraðgengi lyfsins telst vera u.þ.b. 100%.

## Umbrot

Metýltíóníníumklóríð hamlar fjölda CYP ísóensíma *in vitro*, þar á meðal 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4/5, og örvar CYP ísóensím 1A2 og 2B6, en ekki 3A4, í ræktuðum lifrarþekjufrumum manna. *In vitro* verkar metýltíóníníumklóríð sem hvarfefni og veikur hemill P-gp, og sem hvarfefni OAT-3, OCT2, MATE1 og MATE2-K (sjá kafla 4.4 og 4.5).

## Brotthvarf

Í 1. stigs klínískri rannsókn með 200 mg Methylthioninium chloride Cosmo var uppsafnaður útskilnaður óbreytts metýltíóníníumklóríðs 60 klukkustundum eftir skammt u.þ.b.  $39 \pm 16\%$  af gefnum skammti. Lokahelmingunartími ( $T_{1/2}$ ) var ákvarðaður u.þ.b. 15 klukkustundir að meðaltali.

## Sérstakir sjúklingahópar

Í klínískum rannsóknum bentu greiningar á undirhópum eftir aldri og kyni ekki til þess að munur væri á öryggi og verkun. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga  $\geq 75$  ára.

## Aldraðir

Methylthioninium chloride Cosmo var rannsakað hjá einstaklingum sem gengust undir ristilsþeglu til skimunar eða eftirlits. Meðalaldur þeirra var 58,4 ár (á bilinu 21 til 80 ár) og 250 einstaklingar voru að minnsta kosti 65 ára. Því endurspegladi rannsóknarþýðið tilætlaðan sjúklingahóp, þó svo takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga  $\geq 75$  ára. Á heildina litið var öryggi þessa lyfs í aðalatriðum svipað, óháð aldri. Því er lagt til að hvorki sé þörf á varnaðarorðum né skammtaaðlögun með tilliti til aldurs.

## Skert nýrnastarfsemi

Niðurstöður afturskyggnrar greiningar á gagnasafni um öryggi þar sem fundnir voru einstaklingar með einhverja skerðingu á nýrnastarfsemi voru þær að tíðni og mynstur meðferðartengdra aukaverkana hjá þátttakendum sem fengu Methylthioninium chloride Cosmo voru í samræmi við sameinað gagnasafn um öryggi, og því er ekki þörf á varnaðarorðum né skammtaaðlögun þegar um er að ræða vægt skerta nýrnastarfsemi. Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta nýrnastarfsemi, þar sem engin gögn liggja fyrir um þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.2).

## Skert lifrarstarfsemi

Niðurstöður afturskyggnrar greiningar á gagnasafni um öryggi þar sem fundnir voru einstaklingar með einhverja skerðingu á lifrarstarfsemi voru þær að tíðni og mynstur meðferðartengdra aukaverkana hjá þátttakendum sem fengu Methylthioninium chloride Cosmo voru í samræmi við sameinað gagnasafn um öryggi, og því er ekki þörf á varnaðarorðum né skammtaaðlögun þegar um er að ræða vægt til miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta með Methylthioninium chloride Cosmo voru mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) talin vera 600 mg/4 dagar. Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir því einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

### Eiturverkanir á erfðafni

Sýnt hefur verið fram á að metýltíóníníumklóríð er stökkbreytandi í prófum á genastökkbreytingum í bakteríum og eitelæxlisfrumum úr músum, en ekki í *in vivo* smákjarnarannsókn á músum þegar 62 mg/kg voru gefin í bláæð.

## Krabbameinsvaldandi áhrif

Einhverjar vísbendingar eru til staðar um krabbameinsvaldandi áhrif metýltíóníníumklóríðs hjá karlkyns músum og rottum, óvissar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif hjá kvenkyns músum og engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif hjá kvenkyns rottum.

## Eiturverkanir á æxlun

Í dýrarannsóknnum leiddi metýltíóníníumklóríð til skaðlegra áhrifa á þroska hjá rottum og kaninum þegar lyfið var gefið til inntöku meðan á líffæramyndun stóð. Til öryggis má ekki nota metýltíóníníumklóríð á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Rannsóknir sem greint hefur verið frá í heimildum benda til þess að útsetning fyrir metýltíóníníumklóríði dragi úr hreyfanleika sáðfruma *in vitro* og valdi vanskapandi áhrifa á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum og kaninum. Hins vegar voru engin samræmd áhrif af gjöf metýltíóníníumklóríðs á æxlunarfæri hjá karlkyns eða kvenkyns rottum greinanleg eftir 3 mánaða meðferð til inntöku.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Sterínsýra 50 (E570)  
Sojalesítín (E322)  
Örkristallaður sellulósi (E460)  
Hýprómellósi 2208 (E464)  
Mannítól (E421)  
Talkúm (E553b)  
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)  
Magnesíumsterat (E470b)

#### Töfluhúð

Metakrýlsýra - metýlmetakrýlat samfjölíða (1:1)  
Metakrýlsýra - metýlmetakrýlat samfjölíða (1:2)  
Talkúm (E553b)  
Títantvíoxíð (E171)  
Tríetýlsítrat (E1505)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pólýamíð/ál/PVC þynnupakning með álþynnu sem töflunni er þrýst í gegnum.

Pakkningar innihalda 8 forðatöflur.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1470/001

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

### 1. HEITI LYFS

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg forðatöflur  
metýltíóníníumklóríð

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver forðatafla inniheldur 25 mg metýltíóníníumklóríð.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalesitín. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forðatöflur  
8 forðatöflur.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.  
Gleypið töflurnar heilar. Ekki má mylja eða tyggja töflurnar.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1470/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Methylthioninium chloride COSMO

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynna**

**1. HEITI LYFS**

Methylthioninium chloride COSMO 25 mg forðatöflur  
metýltíóníníumklóríð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Cosmo Technologies Ltd.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Methylthioninium chloride COSMO 25 mg forðatöflur metýltíóníníumklóríð

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Methylthioninium chloride COSMO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Methylthioninium chloride COSMO
3. Hvernig nota á Methylthioninium chloride COSMO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Methylthioninium chloride COSMO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Methylthioninium chloride COSMO og við hverju það er notað**

Methylthioninium chloride COSMO inniheldur metýltíóníníumklóríð (einnig þekkt sem metýlenblámi). Þetta lyf er blátt litarefni.

Þetta lyf er notað hjá fullorðnum til að lita ristilinn tímabundið fyrir ristilspeglun, en þá er sveigjanlegt tæki sett upp í endaparminn til að skoða ristilinn að innan. Litunin gerir læknum kleift að sjá betur slímhúð ristilsins og bætir greiningu frávíka.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Methylthioninium chloride COSMO**

**Ekki má nota Methylthioninium chloride COSMO**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir **metýltíóníníumklóríði, jarðhnetum** eða **soja**, eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þér hefur verið sagt að þú sért með **skort á glúkósa-6-fosfatdehýdrógenasa (G6PD)**;
- við **meðgöngu**, grun um **þungun** eða ef þú ert með barn **á brjósti** þar sem lækurinn gæti ákveðið að þú þurfir ekki að taka þetta lyf fyrir rannsóknina.

#### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað:

- ef þú ert að taka tiltekin þunglyndislyf eða geðlyf. Svo sem:
  - sértæka serótónín-endurupptökuhæmja (SSRI-lyf) eins og flúoxetín, flúvoxamín, paroxetín, sertralín, sítalópram, esítalópram eða zímeldín;
  - búprópíón, venlafaxín, mirtazapín, klómípramín, búspírón;
  - lyf sem flokkuð eru sem mónóamínóoxíðasahemlar (oft notuð til meðferðar við þunglyndi).

Inndæling metýltíóníníumklóríðs (í bláæð) hjá sjúklingum sem einnig taka þessi lyf hefur stundum leitt til lífshættulegs fylgikvilla sem kallast serótónínheilkenni. Ekki er vitað hvort serótónínheilkenni getur komið fram þegar metýltíóníníumklóríð er gefið sem tafla. Lækurinn mun ákveða hvað eigi að gera ef þú tekur þunglyndislyf eða önnur geðlyf.

## **Börn og unglingar**

Öryggi og verkun Methylthioninium chloride COSMO er ekki þekkt hjá börnum og unglungum undir 18 ára aldri, því má ekki gefa þessum aldurshópi lyfið.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Methylthioninium chloride COSMO**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þegar önnur lyf eru tekin samhliða Methylthioninium chloride COSMO getur það haft áhrif á verkun hvers lyfs fyrir sig, eða breytt því hvernig líkaminn vinnur úr þeim og hvernig þau skiljast út eða umbrotna í líkamanum.

Til viðbótar við þunglyndislyf og önnur geðlyf sem talin eru upp í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ skalt þú láta lækninn vita áður en þú tekur þetta lyf ef þú notar einnig eða hefur nýlega notað:

- lyf til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt, svo sem amíóðarón, digoxín og kínidín
- warfarín, til að hindra blóðtappamyndun
- krabbameinslyf, svo sem alectiníb, everólímus, lapatiníb, nílótiníb og tópotékan
- lyf til að koma í veg fyrir höfnun líffæraígræðslu, svo sem cíclósporín, sírólímus og takrólímus
- lyf til meðferðar við HIV-sýkingu, svo sem rítónavír og sakvínavír
- lyf til meðferðar við mígreni, svo sem dífýdróergotamín, ergotamín
- lyf til meðferðar við kvíða eða svefnleysi, svo sem díazepam
- róandi lyf, svo sem mídazólám og própófól
- andhistamínlyf til meðferðar við ofnæmi, svo sem dífenhýdramín eða prómetazín
- próbenesíð, til meðferðar við þvagsýrugigt
- fenýtóín, til meðferðar við flogaveiki
- pímozíð, til meðferðar við geðrofi eða geðklofa
- lyf við miklum verkjum, svo sem alfentaníl, fentanýl og petidín (einnig þekkt sem meperidín)
- címetidín, til meðferðar við magasárum og vélindabakflæði
- metformín, til meðferðar við sykursýki af tegund 2
- aciclóvír, til meðferðar við herpes simplex-veirusýkingum (t.d. áblástur, kynfæravörtur) og varicella zoster-veirusýkingum (t.d. hlaupabóla, ristill)

## **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal ekki taka Methylthioninium chloride COSMO því ekki er vitað hvort lyfið getur skaðað ófætt barn.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú notar þetta lyf. Ef þú þarft að fara í ristilspeglun meðan þú ert með barn á brjósti gæti læknirinn ákveðið að þú þurfir ekki að taka þetta lyf.

## **Akstur og notkun véla**

Það er ekki líklegt að Methylthioninium chloride COSMO hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur hins vegar fyrir aukaverkunum sem geta skert getu þína til að aka eða nota vélar með öruggum hætti, svo sem mígreni, svima eða sjóntruflunum, átt þú ekki að aka eða nota vélar fyrir en þér líður betur.

## **Methylthioninium chloride COSMO inniheldur sojalesítín**

Ef þú ert með ofnæmi fyrir **jarðhnetum** eða **soja** skaltu ekki taka lyfið.

## **3. Hvernig nota á Methylthioninium chloride COSMO**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.



Lyfið er á töfluformi. Töflurnar verður að gleypa í heilu lagi þar sem þær eru með sérstaka húð til að tryggja að þær fari í gegnum magann og brotni eingöngu upp í þörmunum. Þar losnar metýltíóníníumklóríð, sem litar ristilinn bláan. Hvorki má mylja né tyggja töflurnar.

Þú færð pakkningu sem inniheldur 8 töflur (samtals 200 mg af metýltíóníníumklóríði). Kvöldið áður en ristilspeglunin er gerð skal taka allar töflurnar yfir 2 klukkustunda tímabil. Læknirinn mun útskýra hvernig þú átt að taka töflurnar, sem vanalega eru teknar ásamt þarmahreinsilausn (lyf til að hreinsa ristilinn).

### **Taktu töflurnar eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.**

Dæmigerðar leiðbeiningar eru:

1. Fyrsti skammturinn, 3 töflur, er tekinn eftir að búið er að drekka að minnsta kosti 1 lítra af þarmahreinsilausninni (eða vatni).
2. Bíddu í 1 klukkustund og taktu þá annan skammt með 3 töflum.
3. Bíddu í aðra klukkustund til viðbótar og taktu þá lokaskammtinn, 2 töflur.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Methylthioninium chloride COSMO en mælt er fyrir um**

Þessi askja inniheldur einn heilan skammt af Methylthioninium chloride COSMO. Því er ekki hægt að taka stærri skammt af Methylthioninium chloride COSMO en mælt er fyrir um. Ef þú tekur samt sem áður fleiri töflur en mælt er fyrir um gætir þú hugsanlega fengið einhverjar af þeim aukaverkunum sem taldar eru upp í kafla 4. Hafðu samband við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn eins fljótt og auðið er ef þú telur að þú hafir tekið stærri skammt af þessu lyfi en mælt er fyrir um.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef einhverra eftirtalinna einkenna verður vart:

- ógleði, uppköst eða magaverkur
- óeðlilega hraður hjartsláttur eða brjóstverkur
- þrengsli fyrir brjósti eða öndunarerfiðleikar (t.d. mæði)
- ringlun, svimi eða höfuðverkur
- sviti, skjálfti, máttleysi, húð fölarí en vanalega, blár litur á húð
- aukning á methemóglóbíní (óeðlilegt form blóðrauða í blóði);
- hár blóðþrýstingur.

### **Ef gleymist að taka einn eða fleiri skammta af Methylthioninium chloride COSMO**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflur sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt af töflunum samkvæmt áætluninni sem læknirinn setti upp fyrir þig, það getur verið gagnlegt að setja upp áminningu til að minna þig á hvenær þú átt að taka lyfið.

### **Ef hætt er að nota Methylthioninium chloride COSMO**

Þegar þú mætir í ristilspeglunina skaltu láta lækninn vita að þú hafir ekki tekið allar töflurnar. Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi aukaverkanir eru algengar, en láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú hefur áhyggjur af einhverjum aukaverkunum sem þú færð:

### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Litabreytingar á þvagi
- Litabreytingar á hægðum
- Sundl

- Breytingar á bragðskyni
- Náladofi
- Verkur eða óþægindi í höndum eða fótum
- Blár litur á húð
- Svítamyndun

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- Ógleði
- Uppköst
- Verkur í maga eða fyrir brjósti
- Höfuðverkur
- Kvíði

**Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- Einkenni sem líkjast kvefi, þar á meðal nefstífla eða nefrennsli
- Mígreni
- Lágur blóðþrýstingur
- Hósti
- Blóðug uppköst
- Litabreytingar á húð sem líkjast mari
- Nætursviti
- Kláði í húð
- Útbrot
- Æðaslit
- Verkur í baki eða síðum
- Óeðlilega mikið magn af þvagi eða verkir eða erfiðleikar við þvaglát
- Almennur sársauki
- Kuldahrollur
- Einkenni serótónínheilkennis, svo sem vöðvakrampar, klunnalegar hreyfingar, skjálfti, rugl eða aðrar breytingar á andlegu ástandi
- Merki um bráðaofnæmisviðbrögð, svo sem kláðaútbrot, þroti í hálsi eða tungu, mæði.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

**5. Hvernig geyma á Methylthioninium chloride COSMO**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Methylthionium chloride COSMO inniheldur

Virka innihaldsefnið er metýltíóníníumklóríð. Hver forðatafla inniheldur 25 mg metýltíóníníumklóríð.

- Önnur innihaldsefni eru:

- \* Töflukjarni: sterínsýra 50 (E570), sojalesítín (E322) - sjá kafla 2, „Methylthionium chloride COSMO inniheldur sojalesítín“, örkristallaður sellulósi (E460), hýprómellósi 2208 (E464), mannítól (E421), talkúm (E553b), vatnsfrí kísilkvoða (E551), magnesíumsterat (E470b)
- \* Filmuhúð: metakrýlsýra - metýlmetakrýlat samfjölliða, talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), trítetýlsítrat (E1505)

### Lýsing á útliti Methylthionium chloride COSMO og pakkningastærðir

Methylthionium chloride COSMO forðatöflur eru beinhvítar til ljósbláar, kringlóttar, tvíkúptar, sýruhúðaðar töflur. Töflurnar eru afgreiddar í þynnupakkningum sem innihalda 8 töflur.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>