

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метилтиониниев хлорид Cosmo 25 mg таблетки с удължено освобождаване

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 25 mg метилтиониниев хлорид (methylthioninium chloride).

### Помощни вещества с известно действие

Метилтиониниев хлорид Cosmo съдържа 3 mg соев лецитин във всяка таблетка с удължено освобождаване.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Почти бели до светлосини, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с ентросолвентно покритие, с приблизителни размери 9,5 mm x 5,3 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Метилтиониниев хлорид Cosmo е показан като диагностично средство, усилващо визуализацията на колоректалните лезии при възрастни пациенти, подложени на скринингова или контролна колоноскопия (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Възрастни, включително пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години)*

Препоръчителната обща доза е 200 mg метилтиониниев хлорид, което съответства на осем таблетки от 25 mg.

Общата доза на лекарствения продукт трябва да се приеме перорално по време на или след приема на 4 l препарат за прочистване на червата на основата на полиетиленгликол (PEG), което е необходимо да се извърши вечерта преди колоноскопията, за да се гарантира, че има достатъчно време таблетките да достигнат до дебелото черво и локално да освободят метилтиониниевия хлорид преди колоноскопията.

#### Специални популации

##### *Популация в старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (на възраст  $\geq 65$  години) (вж. точка 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане.

Лекарственият продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено до

тежко бъбречно увреждане поради липса на данни при тази група пациенти и тъй като метилтиониниевият хлорид се елиминира главно чрез бъбреците (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсва опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на лекарствения продукт при деца на възраст от 0 до 18 години все още не е установена. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Метилтиониниев хлорид Cosmo е предназначен за перорална употреба.

Таблетките трябва да се гълтат цели, без да се разтрошават, чупят или дъвчат. Таблетките са покрити със стомашноустойчив филм, който улеснява доставянето на багрилото в дебелото черво. Нарушаването на стомашноустойчивия филм чрез разтрошаване или дъвчене на таблетките може да доведе до ранно освобождаване на багрилото в горната част на стомашно-чревния тракт с възможна загуба на ефективността на лечението.

Пациентът трябва да приеме лекарствения продукт с 4 l препарат за прочистване на червата на основата на PEG, избран от медицинския специалист, съгласно схемата на прилагане по-долу:

- Първата доза от 3 таблетки трябва да се приеме след изпиване на поне 1 l от препарата за прочистване на червата.
- Втората доза от 3 таблетки трябва да се приеме 1 час след първата доза.
- Последната доза от 2 таблетки трябва да се приеме 1 час след втората доза.

Таблетките трябва да се приемат перорално с препарата за прочистване на червата, избран от медицинския специалист, или с еквивалентен обем вода, като предложената схема на прилагане е съвместима с препарати за прочистване на червата или с пълна доза, или с доза, разделена на части.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а), фъстъци или соя, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Пациенти с известен дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (G6PD)
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6)

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Серотонинов синдром

Съобщава се за серотонинов синдром при употреба на метилтиониниев хлорид чрез интравенозно приложение в комбинация със серотонинергични лекарствени продукти. Не е известно дали съществува риск от серотонинов синдром, когато метилтиониниевият хлорид се прилага перорално при подготовка за колоноскопия. Пациентите, лекувани с метилтиониниев хлорид в комбинация със серотонинергични лекарствени продукти, трябва да бъдат наблюдавани за поява на серотонинов синдром. Ако се появят симптоми на серотонинов синдром, преустановете употребата на Метилтиониниев хлорид Cosmo и започнете поддържащо лечение (вж. точка 4.5).

## Фоточувствителност

Метилтиониниевият хлорид може да предизвика кожна реакция на фоточувствителност при излагане на източници на силна светлина като използваните за фототерапия, в операционните зали или локално в осветителни устройства като пулсоксиметри.

Посъветвайте пациентите да предприемат защитни мерки срещу излагане на светлина, тъй като след прилагане на метилтиониниев хлорид може да възникне фоточувствителност.

## Общо оцветяване

Метилтиониниевият хлорид придава синьо-зелен цвят на урината и фецеса и син цвят на кожата, което може да затрудни диагностицирането на цианоза.

## Смущения в работата на устройства за *in vivo* наблюдение

### *Неточни показания на пулсоксиметър*

Наличието на метилтиониниев хлорид в кръвта може да доведе до намаляване на показанията за кислородно насищане, отчетени чрез пулсоксиметрия. Ако е необходимо измерване на кислородното насищане след прилагане на Метилтиониниев хлорид Cosmo, се препоръчва това да се направи чрез СО-оксиметрия, когато е достъпна.

### *Монитор за биспектралния индекс*

Съобщава се за спад в биспектралния индекс (BIS) след прилагане на продукти от класа на метилтиониниевия хлорид. Ако Метилтиониниев хлорид Cosmo се прилага по време на операция, трябва да се използват алтернативни методи за оценка на дълбочината на анестезията.

## Предупреждение относно помощни вещества

Метилтиониниев хлорид Cosmo съдържа соев лецитин. Ако пациентът е алергичен към фъстъци или соя, този лекарствен продукт не трябва да се използва (вж. точка 4.3).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При лекарствени продукти, съдържащи метилтиониниев хлорид, се съобщава за следните взаимодействия с лекарствени продукти.

### Серотонинергични лекарствени продукти

Регистрирани са сериозни реакции от страна на централната нервна система (ЦНС) при интравенозно приложение на метилтиониниев хлорид при пациенти, приемащи определени лекарствени продукти за лечение на психични заболявания (вж. точка 4.4). Съобщените случаи са наблюдавани при пациенти, приемащи конкретни серотонинергични лекарствени продукти за лечение на психични заболявания, а именно селективен инхибитор на обратното захващане на серотонин (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), инхибитор на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), инхибитори на моноаминооксидазата или кломипрамин. Не е известно дали съществува риск от серотонинов синдром, когато метилтиониниевият хлорид се прилага перорално при подготовката за колоноскопия.

В клиничните проучвания максималната системна експозиция на метилтиониниев хлорид (максимална плазмена концентрация [ $C_{max}$ ]) е по-ниска при перорално прилаган метилтиониниев хлорид, отколкото при интравенозно прилаган метилтиониниев хлорид, което предполага по-малък риск от системни ефекти, като например серотонинов синдром, при перорално прилаган метилтиониниев хлорид, отколкото при интравенозно прилаган метилтиониниев хлорид.

## Вещества, метаболизирани чрез цитохром P450 изоензимите

Налична е ограничена клинична информация относно съпътстващото приложение на метилтиониниев хлорид с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP изоензимите. *In vitro* проучвания показват, че метилтиониниевият хлорид инхибира редица CYP изоензими *in vitro*, включително 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4/5. Тези взаимодействия може да имат клинично значение при лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, които се метаболизират от един от тези ензими (напр. варфарин, фенитоин, алфентанил, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, пимозид, хинидин, сиролимус и такролимус).

Метилтиониниев хлорид Cosmo може да се прилага едновременно с анестетици/аналгетици и/или седативни/анксиолитични лекарствени продукти, често използвани по време на колоноскопия, които се очистват чрез реакции в черния дроб посредством CYP, като например: мидазолам, пропофол, диазепам, дифенхидрамин, прометазин, меперидин и фентанил. Клиничните последици от промените в плазмените концентрации на едновременно приложени лекарствени продукти, които са субстрати на тези метаболитни ензими и транспортери не са известни, но не могат да бъдат изключени.

Метилтиониниевият хлорид индуцира CYP изоензимите 1A2 и 2B6 в култура от човешки хепатоцити, но не индуцира 3A4 при номинални концентрации до 40 µM. Не се очаква обаче тези взаимодействия да имат някакво клинично значение при прилагането на единична доза Метилтиониниев хлорид Cosmo.

### Взаимодействия с транспортери

Налична е ограничена клинична информация относно съпътстващото приложение на Метилтиониниев хлорид Cosmo с лекарствени продукти, които са инхибитори на P-gp и OAT3. Въз основа на *in vitro* проучвания е установено, че метилтиониниевият хлорид е възможен субстрат на мембранните транспортни протеини P-gp, OAT2, MATE1, MATE2-K и OAT3, а лекарствените продукти, които са инхибитори на тези транспортери, могат да намалят ефективността на екскрецията на метилтиониниев хлорид. Известно е, че метилтиониниевият хлорид е мощен инхибитор на транспортерите OAT2, MATE1 и MATE2-K. Клиничните последици от инхибирането не са известни. Прилагането на Метилтиониниев хлорид Cosmo има потенциал за преходно увеличаване на експозицията на лекарствени продукти, които се елиминират предимно чрез бъбречен транспорт, включващ OAT2/MATE транспортерите, включително циметидин, метформин и ацикловир. Очаква се обаче клиничното въздействие на тези *in vitro* взаимодействия да бъде минимално поради краткия период на приложение на Метилтиониниев хлорид Cosmo (приблизително 3 часа).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на метилтиониниев хлорид при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3) Поради възможната репродуктивна токсичност, доказателствата, че метилтиониниевият хлорид може да премине през плацентата, и възможността за извършване на колоноскопия без помощта на визуализиращо средство Метилтиониниев хлорид Cosmo е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.

### Кърмене

Има недостатъчна информация за екскрецията на метилтиониниев хлорид/метаболитите в кърмата. Проучванията при животни показват, че съществува възможност за екскреция на метилтиониниев хлорид/метаболити по време на кърмене (вж. точка 5.3). Не може да се

изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови преди и след употребата на Метилтиониниев хлорид Cosmo (вж. точка 4.3).

Преди прилагането на Метилтиониниев хлорид Cosmo при майка кърмачка трябва да се обмисли възможността за разумно отлагане на изследването, докато майката престане да кърми, както и дали е необходимо да се приложи метилтиониниев хлорид като визуализиращо средство при колоноскопията, като се има предвид теоретичното отделяне на активното вещество и/или метаболит в кърмата. Ако прилагането се счита за необходимо, кърменето трябва да се прекъсне, а отделената кърма – да се изхвърли. Въз основа на полуживота на метилтиониниевия хлорид, която е  $15 \pm 5$  часа, обикновено се дава съвет, че кърменето може да се възобнови 8 дни след приложение на метилтиониниев хлорид.

#### Фертилитет

Няма информация относно влиянието на метилтиониниевия хлорид върху фертилитета при хора. Проучванията при животни и *in vitro* проучванията на метилтиониниев хлорид показват репродуктивна токсичност. *In vitro* е доказано, че метилтиониниевият хлорид намалява подвижността на човешките сперматозоиди по дозозависим начин. Доказано е също, че инхибира растежа на култивирани двуклетъчни миши ембриони (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Метилтиониниев хлорид Cosmo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Установено е, че лекарствените продукти от класа на метилтиониниевия хлорид причиняват симптоми като мигрена, замаяност, нарушение на равновесието, сънливост, обърканост и смущения в зрението. Пациентите, които получават нежелани лекарствени реакции с потенциално въздействие върху способността за безопасно шофиране или работа с машини, трябва да се въздържат от тези дейности, докато нежеланите лекарствени реакции продължават.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила за безопасност

Метилтиониниев хлорид Cosmo често причинява хроматурия (32,4%) и промяна в цвета на фецеса (13,4%), които постепенно намаляват през следващите дни. Метилтиониниев хлорид Cosmo е свързан с преходно гадене и повръщане.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Представените по-долу данни се основават на клинични проучвания, проведени с Метилтиониниев хлорид Cosmo. Съобщават се всички нежелани реакции, регистрирани с честота, по-голяма от тази при плацебо. Освен това в следващата таблица са включени нежеланите лекарствени реакции с известна честота, съобщени при метилтиониниев хлорид, прилаган интравенозно при лечение на метхемоглобинемия.

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Нечести
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция <sup>a</sup>	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Замаяност <sup>b</sup>	Много чести
	Дисгеузия <sup>b</sup>	Много чести
	Парестезия <sup>b</sup>	Много чести
	Тревожност <sup>b</sup>	Чести
	Главоболие <sup>b</sup>	Чести
	Мигрена	Нечести
	Серотонинов синдром (при съпътстващо приложение на серотонинергични лекарствени продукти, вж. точки 4.4 и 4.5)	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Ниско кръвно налягане	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Нечести
	Запушен нос	Нечести
	Ринорея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Промяна в цвета на фецеса	Много чести
	Коремна болка	Чести
	Повръщане <sup>b</sup>	Чести
	Гадене <sup>b</sup>	Чести
	Хематемеза	Нечести
	Диария	Нечести
	Коремен дискомфорт	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Промяна в цвета на кожата (син) <sup>b, b</sup>	Много чести
	Изпотяване <sup>b</sup>	Много чести
	Екхимоза	Нечести
	Нощно изпотяване	Нечести
	Сърбеж	Нечести
	Обрив	Нечести
	Телеангиектазия	Нечести
	Фоточувствителност	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в крайниците <sup>b</sup>	Много чести
	Болка в кръста	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хроматурия	Много чести
	Полиурия	Нечести
	Дизурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка <sup>b</sup>	Чести
	Болка	Нечести
	Студени тръпки	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Гадене вследствие на процедурата	Нечести

<sup>a</sup> Включването на съобщените анафилактични реакции в таблицата отразява спорадично и спонтанно съобщаване в литературата. Не е установено събитие – анафилактична реакция по време на клиничните проучвания на Метилтиониниев хлорид COSMO.

<sup>b</sup> Тези термини са включени, тъй като са съобщени като много чести или чести в клиничните проучвания на метилтиониниев хлорид чрез интравенозно приложение.

<sup>b</sup> За повече подробности вижте точката по-долу: „Описание на определени нежелани реакции“.

## Описание на определени нежелани реакции

### *Чести нежелани реакции*

В сборните данни за безопасност от клиничната програма най-честите събития, възникнали по време на лечението (TEAE), са хроматурия и промяна в цвета на фецеса, както е описано по-горе. Освен това е съобщена промяна в цвета на кожата при клинични проучвания с метилтиониниев хлорид, прилаган интравенозно, което може да предизвика смущения в работата на устройства за *in vivo* наблюдение (вж. точка 4.4).

### *Серотонинов синдром*

Съобщава се за серотонинов синдром при употреба на метилтиониниев хлорид чрез интравенозно приложение в комбинация със серотонинергични лекарствени продукти. Пациентите, лекувани с метилтиониниев хлорид в комбинация със серотонинергични лекарствени продукти, трябва да бъдат наблюдавани за поява на серотонинов синдром. Ако се появят симптоми на серотонинов синдром, преустановете лечението и започнете поддържащо лечение (вж. точка 4.5).

### *Гадене и повръщане*

Гаденето и повръщането са добре познати нежелани реакции, свързани с употребата на препарати за прочистване на червата на основата на PEG, но в клиничните проучвания вероятността да получат гадене и повръщане е била по-голяма при пациентите, когато получават Метилтиониниев хлорид Cosmo в комбинация със средство за прочистване на червата, отколкото при получаване само на средството за прочистване на червата.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Наличната информация от други лекарствени продукти от класа на метилтиониниевия хлорид, прилагани интравенозно или по други пътища, различни от пероралното приложение, при други показания, показва, че предозирането може да доведе до обостряне на нежеланите реакции. Прилагането на големи интравенозни дози (кумулятивна доза  $\geq 7$  mg/kg) метилтиониниев хлорид предизвиква гадене, повръщане, стягане в гърдите, гръдна болка, диспнея, тахипнея, тахикардия, мрачно предчувствие, изпотяване, тремор, мидриаза, синьо-зелено оцветяване на урината, синьо оцветяване на кожата и лигавиците, коремна болка, замаяност, парестезия, главоболие, обърканост, високо кръвно налягане, лека метхемоглобинемия (до 7%) и промени в електрокардиограмата (изглаждане или инверсия на Т-вълната). Тези ефекти продължават от 2 до 12 часа след прилагане.

В случай на предозиране на Метилтиониниев хлорид Cosmo пациентът трябва да бъде наблюдаван, докато признаците и симптомите отшумят, включително посредством мониторинг за кардиопулмонална, хематологична и неврологична токсичности, като при необходимост трябва да бъдат започнати поддържащи мерки.

## Педиатрична популация

При кърмачета е наблюдавана хипербилирубинемия след прилагане на 20 mg/kg метилтиониниев хлорид. Две кърмачета са починали след прилагане на 20 mg/kg метилтиониниев хлорид. И в двата случая медицинското състояние на кърмачетата е било усложнено и причината е само частично в метилтиониниевия хлорид.



Педиатричният пациент трябва да бъде под наблюдение, нивата на метхемоглобина да се проследяват и ако е необходимо, да се вземат подходящи поддържащи мерки.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диагностични средства, други диагностични средства, АТС код: V04CX

#### Механизъм на действие

Метилтиониниев хлорид Cosmo е многоматрична таблетка с отложено и удължено освобождаване, като всяка таблетка съдържа 25 mg метилтиониниев хлорид като сухо вещество. Таблетките имат ентросолвентно покритие, стабилно при киселинно рН (в стомаха), но разграждащо се при рН 7 или по-високо, което обикновено се достига в крайния илеум. След като филмовото покритие се разтвори, многоматричната таблетка с удължено освобождаване осигурява бавно освобождаване на багрилото метилтиониниев хлорид, което води до неговото хомогенно и продължително диспергиране по повърхността на лигавицата на дебелото черво.

Известно е, че метилтиониниевият хлорид е „живо багрило“, което означава „багрило или оцветител, способен да прониква в живи клетки или тъкани, без да предизвиква незабавни очевидни дегенеративни промени“. Метилтиониниевият хлорид се поема през клетъчната мембрана в цитоплазмата на активно абсорбиращите клетки като тези, намиращи се в тънките черва и дебелото черво, като по този начин оцветява епитела на тези органи. „Живите“, абсорбиращи се багрила като метилтиониниев хлорид усилват повърхностната структура на лезиите чрез различната степен на активно поемане на оцветителя от лигавицата, което подчертава контраста и следователно различията между типовете клетки.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са общо седем клинични проучвания с Метилтиониниев хлорид Cosmo. Ефикасността на лекарствения продукт е оценена в едно основно проучване фаза 3 (CB-17-01/06).

Проучването CB-17-01/06 е фаза 3 многоцентрово, мултинационално, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи за оценка на честотата на откриване на аденом или карцином при пациенти, подложени на колоноскопия с цел безопасност или контролна колоноскопия, с висока разделителна способност с бяла светлина (high definition white light, HDWL) след оцветяване на лигавицата на дебелото черво и контрастно усилване с таблетки Метилтиониниев хлорид COSMO (в сравнение с плацебо таблетки и само HDWL колоноскопия като „златен стандарт“). Всички участници са получили 4 литра препарат за прочистване на червата на основата на PEG, започвайки приема в късния следобед на деня преди колоноскопията. На участниците са предписани съответно 3, 3 и 2 x 25 mg таблетки след втория, третия и четвъртия литър от препарата за почистване на червата. Участниците са изпивали най-малко 250 ml от препарата на всеки 15 минути, така че приемът на проучвания лекарствен продукт и на препарата за почистване на червата е завършил 4 часа след започването на приема на препарата за почистване на червата. Проучването включва както рамо на пълна доза (200 mg), така и рамо на ниска доза (100 mg), което е включено с цел подпомагане на заслепяването на активното рамо, което е на пълна доза.

Първична крайна точка: честота на откриване на аденом (adenoma detection rate, ADR)

Първичната крайна точка на проучване СВ-17-01/06 е ADR, дефинирана като съотношение на участниците с поне един хистологично доказан аденом или карцином. Хистологично доказаният аденом е дефиниран като степен 3 до 4,2 според Виенската класификация, традиционен сератен аденом (traditional serrated adenoma, TSA) или сесилен сератен аденом (sessile serrated adenoma, SSA). Хистологично доказаният карцином е дефиниран като степен 4.3 до 5.b според Виенската класификация. Популацията за първичен анализ се определя като всички рандомизирани участници, които са получили поне една доза от лечението по проучването и са били подложени на колоноскопия, независимо дали са завършили проучването. Първичната крайна точка е анализирана чрез логистична регресия, като лечението, центърът, възрастта, полът, причината за колоноскопия и броят ексцизии са включени в регресионния модел като фиксирани ефекти. Резултатите за първичната крайна точка са представени в таблица 1 по-долу.

**Таблица 1: Резултати за ефикасност от проучването СВ-17-01/06 – първична крайна точка: ADR**

Честота на откриване на аденом (ADR)	Метилтиониниев хлорид Cosmo спрямо плацебо		
	Абсолютна стойност	56,29% спрямо 47,81%	
Степен на ефекта	8,48%		
Коригирано съотношение на шансовете (odds ratio, OR)	Точкова оценка	Граници на 95% доверителен интервал	p-стойност
OR без логистична регресия	1,41	[1,09; 1,81]	0,0099
OR с логистична регресия	1,46	[1,09; 1,96]	0,0106
OR с логистична регресия, изключваща ексцизиите като ковариата на регресията	1,51	[1,15; 1,97]	0,0027

Вторична крайна точка: честота на фалшиво положителните резултати (false positive rate, FPR)

Показателят FPR е въведен за контрол на възможни фалшиво положителни резултати от проучването, тъй като високата стойност на FPR би посочила по-висока честота на вземане на проби в групата на Метилтиониниев хлорид Cosmo без съпътстващо увеличение на „честотата на попадение“ за откриване на пациенти с положителни лезии (аденоми или карциноми). В този случай се въвежда хипотеза за положителна разлика между Метилтиониниев хлорид Cosmo и плацебо (т.е. увеличаване на FPR), а максималният праг (граница на не по-малка ефикасност) е определен на 15%.

Таблица 2 и таблица 3 по-долу представят FPR както на ниво участник, така и на ниво ексцизия. Метилтиониниев хлорид Cosmo е статистически не по-малко ефикасен от плацебо по отношение на FPR както на ниво участник, така и на ниво ексцизия. FPR на ниво участник има по-малка числова стойност (-6,44%) в терапевтичната група, отколкото в групата на плацебо. На ниво ексцизия FPR на Метилтиониниев хлорид Cosmo има малко по-голяма числова стойност (+2,63%), отколкото плацебо, което обаче не се счита за клинично значимо. Тези данни показват ефективността на Метилтиониниев хлорид Cosmo при визуализиране на лезии, които впоследствие са определени като аденом и карцином.

**Таблица 2: Резултати за ефикасност от проучването СВ-17-01/06 – вторична крайна точка: FPR (на ниво участник)**

<b>Честота на фалшиво положителните резултати (FPR) (на ниво участник)</b>	<b>Метилтиониниев хлорид Cosmo/плацебо</b>		
Абсолютна стойност	23,31% спрямо 29,75%		
Коригирано съотношение на шансовете (OR)	Точкова оценка	Граници на 95% доверителен интервал	р-стойност
Степен на ефекта = разлика в FPR (праг на отхвърляне на нулевата хипотеза $\geq 15\%$ )	-6,44	[-13,07; 0,19]	< 0,0001

**Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучването СВ-17-01/06 – вторична крайна точка: FPR (на ниво ексцизия)**

<b>Честота на фалшиво положителните резултати (FPR) (на ниво ексцизия)</b>	<b>Метилтиониниев хлорид Cosmo/плацебо</b>		
Абсолютна стойност	49,79% спрямо 47,16%		
Коригирано съотношение на шансовете (OR)	Точкова оценка	Граници на 95% доверителен интервал	р-стойност
Степен на ефекта = разлика в FPR (праг за отхвърляне на нулевата хипотеза $\geq 15\%$ )	2,63	[-1,55; 6,81]	< 0,0001

Таблиците по-долу представят по-нататъшни предварително определени и *post hoc* клинично значими крайни точки от основното проучване фаза III (СВ17-01/06):

**Таблица 4: Резултати за ефикасност от проучването СВ-17-01/06 – вторична крайна точка: процент участници с поне един аденом**

<b>Процент участници с поне един аденом</b>	<b>Метилтиониниев хлорид Cosmo/плацебо</b>		
Абсолютна стойност	55,88% спрямо 47,18%		
Коригирано съотношение на шансовете (OR)	Точкова оценка	Граници на 95% доверителен интервал	р-стойност
Степен на ефекта = разлика между процентните стойности	8,69	[2,41; 14,98]	0,0082
OR без логистична регресия	1,42	[1,10; 1,83]	0,0082

**Таблица 5: Резултати за ефикасност от проучването СВ-17-01/06 – изследователска крайна точка: процент участници с поне една неполипоидна лезия**

<b>Процент участници с поне една неполипоидна лезия</b>	<b>Метилтиониниев хлорид Cosmo/плацебо</b>		
Абсолютна стойност	43,92% спрямо 35,07%		
Коригирано съотношение на шансовете (OR)	Точкова оценка	Граници на 95% доверителен интервал	р-стойност
Степен на ефекта = разлика между процентните стойности	8,84%	[2,70; 14,99]	0,0056
OR без логистична регресия	1,45	[1,12; 1,88]	0,0056
OR с логистична регресия	1,66	[1,21; 2,26]	0,0015

**Таблица 6: Post-hoc анализ: процент участници с поне един неполипоиден аденом или карцином**

Процент участници с поне един неполипоиден аденом или карцином	Метилтиониниев хлорид Cosmo/плацебо		
Абсолютна стойност	25,77% спрямо 19,21%		
Коригирано съотношение на шансовете (OR)	Точкова оценка	Граници на 95% доверителен интервал	p-стойност
Степен на ефекта = разлика между процентните стойности	6,57%	[1,31; 11,82]	0,0167
OR без логистична регресия	1,46	[1,08; 1,98]	0,0167

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Клиничните проучвания показват, че метилтиониниевият хлорид се абсорбира добре при перорално приложение и се поема бързо от тъканите. По-голямата част от дозата се екскретира чрез урината, обикновено под формата на левкометилтиониниев хлорид.

### Абсорбция

След перорално приложение на Метилтиониниев хлорид Cosmo с обща доза 200 mg (8 таблетки с удължено освобождаване, всяка по 25 mg) при здрави участници максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) е  $1,15 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ , със средно време за достигане на максималната концентрация ( $T_{max}$ ) 16 часа (10 – 24 часа). Изчислено е, че абсолютната бионаличност е приблизително 100%.

### Биотрансформация

Метилтиониниевият хлорид инхибира редица CYP изоензими *in vitro*, включително 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4/5, и индуцира CYP изоензимите 1A2 и 2B6, но не и 3A4, в култура от човешки хепатоцити. *In vitro* метилтиониниевият хлорид действа като субстрат и слаб инхибитор на P-гр и като субстрат на OAT-3, OCT2, MATE1 и MATE2-K (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Елиминиране

В клинично проучване фаза 1 на 200 mg Метилтиониниев хлорид Cosmo кумулативната екскреция на непроменен метилтиониниев хлорид 60 часа след прилагането на дозата е приблизително  $39 \pm 16\%$  от приложената доза. Определено е, че средният терминален полуживот ( $T_{1/2}$ ) е приблизително 15 часа.

### Специални популации

В клиничните проучвания подгруповите анализи въз основа на възрастта и пола не показват разлика по отношение на безопасността и ефикасността. Има ограничени данни за пациенти на възраст  $\geq 75$  години.

### Старческа възраст

Метилтиониниев хлорид Cosmo е изследван при участници, подложени на скринингова или контролна колоноскопия, със средна възраст 58,4 години (в диапазона от 21 до 80 години) и при 250 участници на възраст поне 65 години, поради което популацията на участниците е представителна за планираната клинична популация, но има ограничени данни за пациенти на възраст  $\geq 75$  години. Като цяло профилът на безопасност на този лекарствен продукт е до

голяма степен сходен, независимо от възрастта. Поради това се предлага да не се изискват нито предупреждения, нито коригиране на дозата с оглед на възрастта.

#### Бъбречно увреждане

При ретроспективен анализ на данните за безопасност, идентифициращи участници с някаква степен на бъбречно увреждане, се достига до извода, че честотата и механизмът на ТЕАЕ при участници, получаващи Метилтиониниев хлорид Cosmo, съответстват на наблюдаваната сборна база данни за безопасност и следователно не се изискват нито предупреждения, нито коригиране на дозата с оглед на леко бъбречно увреждане. Няма данни за пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане, поради което лекарственият продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

#### Чернодробно увреждане

При ретроспективен анализ на данните за безопасност, идентифициращи участници с някаква степен на чернодробно увреждане, се достига до извода, че честотата и механизмът на ТЕАЕ при участници, получаващи Метилтиониниев хлорид Cosmo, съответстват на наблюдаваната сборна база данни за безопасност и следователно не се изискват нито предупреждения, нито коригиране на дозата с оглед на леко до умерено чернодробно увреждане. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Токсичност при многократно прилагане

При проучвания за токсичност при многократно прилагане на Метилтиониниев хлорид Cosmo нивото без наблюдавани нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL) е 600 mg/четири дни. Ето защо при неклиничните проучвания ефекти се наблюдават само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба.

#### Генотоксичност

Установено е, че метилтиониниевият хлорид е мутагенен при бактериален тест за генни мутации и проучване в миши лимфомни клетки, но не и в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки при интравенозно инжектиране на доза 62 mg/kg.

#### Канцерогенност

Налични са някои доказателства за канцерогенно действие на метилтиониниевия хлорид при мъжки мишки и плъхове, категорични доказателства за канцерогенно действие при женски мишки и липса на данни за канцерогенно действие при женски плъхове.

#### Репродуктивна токсичност

В проучвания при животни метилтиониниевият хлорид води до неблагоприятни резултати в развитието при плъхове и зайци, когато се прилага перорално по време на органогенезата. Като предпазна мярка употребата на метилтиониниев хлорид по време на бременност е противопоказана (вж. точка 4.3).

Докладвани в литературата проучвания предполагат, че експозицията на метилтиониниев хлорид води до намаляване на подвижността на сперматозоидите *in vitro* и тератогенни ефекти върху ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци. Въпреки това не са установени систематични ефекти от прилагането на метилтиониниев хлорид върху показателите на репродукцията при мъжки или женски плъхове след 3-месечно перорално третиране.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Стеаринова киселина 50 (E570)  
Соев лецитин (E322)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Хипромелоза 2208 (E464)  
Манитол (E421)  
Талк (E553b)  
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Магнезиев стеарат (E470b)

#### Филмово покритие

Съполимер на метакрилова киселина и метилметакрилат (1:1)  
Съполимер на метакрилова киселина и метилметакрилат (1:2)  
Талк (E553b)  
Титанов диоксид (E171)  
Триетилцитрат (E1505)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от полиамид/алуминий/PVC фолио, запечатан с алуминиево фолио, през което се избутват таблетките.

Опаковките съдържат по 8 таблетки с удължено освобождаване.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1470/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена опаковка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Метилтиониниев хлорид COSMO 25 mg таблетки с удължено освобождаване  
метилтиониниев хлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 25 mg метилтиониниев хлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа соев лецитин. Преди употреба прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетки с удължено освобождаване  
8 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.  
Гълтайте таблетките цели. Не разрошавайте и не дъвчете таблетките.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1470/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Метилтиониниев хлорид COSMO

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Метилтиониниев хлорид COSMO 25 mg таблетки с удължено освобождаване  
метилтиониниев хлорид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Cosmo Technologies Ltd.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**Листовка: информация за пациента

**Метилтиониниев хлорид COSMO 25 mg таблетки с удължено освобождаване**  
метилтиониниев хлорид (methylthioninium chloride)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Метилтиониниев хлорид COSMO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Метилтиониниев хлорид COSMO
3. Как да приемате Метилтиониниев хлорид COSMO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Метилтиониниев хлорид COSMO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява Метилтиониниев хлорид COSMO и за какво се използва**

Метилтиониниев хлорид COSMO съдържа метилтиониниев хлорид (известен също като метиленово синьо). Това лекарство представлява синьо багрило.

Използва се при възрастни за временно оцветяване на колона (дебелото черво) преди колоноскопия, при която в ректума (правото черво) се поставя гъвкав инструмент, за да се прегледат червата. Оцветяването позволява на лекаря да вижда по-ясно лигавицата на дебелото черво и подобрява откриването на изменения.

### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Метилтиониниев хлорид COSMO**

#### **Не приемайте Метилтиониниев хлорид COSMO**

- ако сте алергични към **метилтиониниев хлорид, фъстъци** или **соя**, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако Ви е казано, че имате **дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (G6PD)**;
- ако сте **бременна** или смятате, че **може да сте бременна**, или ако **кърмите**, тъй като Вашият лекар може да реши, че не е необходимо да приемате това лекарство преди процедурата.

#### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство:

- Ако приемате определени антидепресанти или лекарства за психични заболявания, като например:
  - антидепресанти, които са селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI) като флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, есциталопрам и зимелидин;
  - бупропион, венлафаксин, миртазапин, кломипрамин, буспирон;
  - лекарства, класифицирани като инхибитори на моноаминооксидазата (често използвани за лечение на депресия).

Поставянето на инжекция с метилтиониниев хлорид (във вена) на пациенти, които приемат и тези лекарства, понякога води до животозастрашаващо усложнение, наречено



серотонинов синдром. Не е известно дали може да възникне серотонинов синдром, когато метилтиониниевият хлорид се прилага като таблетка. Вашият лекар ще реши какво да правите, ако приемате антидепресант или друго лекарство за психично заболяване.

### **Деца и юноши**

Метилтиониниев хлорид COSMO не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е известно дали лекарството е безопасно и ефективно в тази възрастова група.

### **Други лекарства и Метилтиониниев хлорид COSMO**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ако други лекарства се приемат заедно с Метилтиониниев хлорид COSMO, могат да окажат влияние върху начина, по който всяко от тях действа или се преработва и извежда от тялото.

Освен за антидепресантите и другите лекарства за психични заболявания, упоменати в „Предупреждения и предпазни мерки“, трябва да кажете на Вашия лекар, преди да приемете това лекарство, ако също така приемате или наскоро са Ви приложили:

- лекарства за лечение на неравномерен сърдечен ритъм като амиодарон, дигоксин и хинидин;
- варфарин, за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци;
- лекарства за лечение на рак като алектиниб, еверолимус, лапатиниб, нилотиниб и топотекан;
- лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган като циклоспорин, сиролимус и такролимус;
- лекарства за лечение на инфекция с ХИВ като ритонавир и саквинавир;
- лекарства за лечение на мигрена като дихидроерготамин, ерготамин;
- лекарства, използвани за лечение на тревожност или безсъние, като диазепам;
- седативни лекарства като мидазолам и пропофол;
- антихистаминови лекарства за лечение на алергии като дифенхидрамин или прометазин;
- пробенецид за лечение на подагра;
- фенитоин за лечение на епилепсия;
- пимозид за лечение на психоза или шизофрения;
- лекарства за лечение на силна болка като алфентанил, фентанил и петидин (известен също като меперидин);
- циметидин за лечение на стомашна язва и киселинен рефлукс;
- метформин за лечение на диабет тип 2;
- ацикловир за лечение на инфекции с херпес симплекс вирус (напр. херпес, генитални брадавици) и инфекции с варицела зостер вирус (напр. варицела, херпес зостер).

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, не използвайте Метилтиониниев хлорид COSMO, тъй като не е известно дали това лекарство може да навреди на Вашето неродено бебе.

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Вашият лекар може да реши, че не е необходимо да приемате това лекарство, ако се нуждаете от колоноскопия, докато кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е приемът на Метилтиониниев хлорид COSMO да окаже влияние върху способността Ви за шофиране или работа с машини. Ако обаче имате някакви нежелани реакции, които биха могли да нарушат способността Ви за шофиране или работа с машини, като мигрена, замаяност или смущения в зрението, тогава не трябва да шофирате или да работите с машини, докато не се почувствате по-добре.

### **Метилтиониниев хлорид COSMO съдържа соев лецитин**

Ако сте алергични към **фъстъци** или **соя**, не приемайте това лекарство.

### **3. Как да приемате Метилтиониниев хлорид COSMO**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарството се предлага под формата на таблетки. Те трябва да се гълтат цели, защото имат специално покритие, което гарантира, че преминават през стомаха и се разтварят едва в червата Ви, за да освободят метилтиониниевия хлорид, който оцветява дебелото черво в синьо. Не трябва да ги разтрошавате или дъвчете.

Ще Ви бъде дадена опаковка, съдържаща 8 таблетки (общо 200 mg метилтиониниев хлорид). Трябва да приемете всичките за период от 2 часа вечерта преди колоноскопията. Вашият лекар ще Ви обясни как трябва да приемете таблетките, които обикновено се приемат заедно с препарат за прочистване на червата (лекарство за прочистване на дебелото черво).

#### **Приемете таблетките точно според указанията на Вашия лекар.**

Стандартните указания са:

1. След изпиване на поне 1 литър от препаратата за прочистване на червата (или вода) приемете първата доза от 3 таблетки.
2. Изчакайте 1 час, след което приемете втората доза от 3 таблетки.
3. Изчакайте още един час, след което приемете последната доза от 2 таблетки.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Метилтиониниев хлорид COSMO**

Кутията съдържа една пълна доза Метилтиониниев хлорид COSMO. Затова не може да приемете повече от необходимата доза Метилтиониниев хлорид COSMO. Ако обаче приемете повече таблетки от необходимата доза, може да получите някои от нежеланите реакции, изброени в точка 4. Ако смятате, че сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, кажете възможно най-скоро на Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако забележите някой от следните симптоми, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар:

- гадене или повръщане, или стомашна болка;
- необичайно ускорен пулс или болка в областта на гръдния кош;
- стягане в областта на гръдния кош или затруднено дишане (напр. задух);
- обърканост, замайване или главоболие;
- изпотяване, треперене, чувство на слабост, по-бледа кожа от обикновено или посиняване на кожата;
- повишаване на метхемоглобина (променена форма на хемоглобина в кръвта);
- високо кръвно налягане.

#### **Ако сте пропуснали да приемете една или повече дози Метилтиониниев хлорид COSMO**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки. Вземете следващата доза таблетки според схемата за прочистване на червата, дадена Ви от Вашия лекар. Може да е от полза да настроите аларма, която да Ви напомни кога да приемете лекарството.

#### **Ако сте спрели приема на Метилтиониниев хлорид COSMO**

При колоноскопията кажете на Вашия лекар, че не сте взели всички таблетки.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са чести, но кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако се притеснявате за някоя нежелана реакция, която сте получили:

##### **Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- промяна в цвета на урината;
- промяна в цвета на изпражненията;
- замаяност;
- променено усещане за вкус;
- усещане за изтръпване, мравучкане или боджежи;
- болка или дискомфорт в ръцете или стъпалата;
- синьо оцветяване на кожата;
- изпотяване.

##### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- гадене;
- повръщане;
- стомашна болка или болка в областта на гръдния кош;
- главоболие;
- тревожност.

##### **Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- симптоми на простуда, включително запушен нос или хрема;
- мигрена
- ниско кръвно налягане;
- кашлица
- повръщане на кръв;
- оцветяване на кожата, подобно на поява на синини;
- нощни изпотявания
- сърбяща кожа;
- обрив;
- паякообразни вени;
- болка в кръста;
- необичайно големи количества урина или болка или затруднение при уриниране;
- болка по цялото тяло;
- студени тръпки
- признаци на серотонинов синдром като мускулни спазми, тремор, треперене, обърканост или други психични промени;
- признаци на анафилактична реакция като сърбящ обрив, подуване на гърлото или езика, задух.

##### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Метилтиониниев хлорид COSMO**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Метилтиониниев хлорид Cosmo**

Активното вещество е метилтиониниев хлорид. Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 25 mg метилтиониниев хлорид.

- Другите съставки са:

- \* Ядро на таблетката: стеаринова киселина 50 (E570), соев лецитин (E322) – вижте точка 2, „Метилтиониниев хлорид Cosmo съдържа соев лецитин“, микрокристална целулоза (E460), хипромелоза 2208 (E464), манитол (E421), талк (E553b), колоиден безводен силициев диоксид (E551), магнезиев стеарат (E470b)
- \* Филмово покритие: съполимер на метакрилова киселина и метилметакрилат, талк (E553b), титанов диоксид (E171), триетил цитрат (E1505)

### **Как изглежда Метилтиониниев хлорид COSMO и какво съдържа опаковката**

Метилтиониниев хлорид COSMO таблетки с удължено освобождаване са почти бели до светлосини, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с ентросолвентно покритие. Таблетките с удължено освобождаване се предлагат в блистери, съдържащи по 8 таблетки.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.