Приложение 1
20030656
BG/MK/MH-52388
10. 11. 2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ФАСИЖИН 500 mg филмирани таблетки
FASIGYN 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg тинидазол (tinidazole).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика
а) Профилактика на постоперативни инфекции, причинени от анаеробни микроорганизми, по-специално в дебелочревната, гастроинтестиналната и гинекологичната хирургия.

Лечение на следните инфекции
б) Анаеробни инфекции като:
Интраперитонеални инфекции: перитонит, абсцес
Гинекологични инфекции: ендометрит, ендомиометрит, тубооварнален абсцес
Бактериална септицемия
Постоперативни раневи инфекции
Кожни и мекотъканни инфекции
Инфекции на горните и долните дихателни пътища: пневмония, емпием, белодробен абсцес

в) Неспецифичен вагинит;

г) Остър улцерозен гингивит;

д) Урогенитална трихомониаза при пациенти от двата пола;

е) Ламблиаза;

ж) Чревна амебиаза;

з) Чернодробна амебиаза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Профилактика

а) Профилактика на постоперативни инфекции

Възрастни: Еднократна доза от 2 g около 12 часа преди хирургичната интервенция.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Деца под 12-годишна възраст: Липсват данни, които да позволят даването на препоръки за дозиране при профилактика на анаеробни инфекции при деца под 12-годишна възраст.

Лечение

б) Анаеробни инфекции

Възрастни: През първия ден се прилага начална доза от 2 g, след което се продължава с доза от 1 g еднократно дневно или от 500 mg два пъти дневно.

По принцип 5 до 6-дневно лечение е достатъчно, но е необходима клинична преценка при определяне на продължителността на терапията, особено когато може да е затруднено елиминирането на инфекцията от определени локализации.

Ако терапията трябва да продължи повече от 7 дни, се препоръчва рутинно клинично и лабораторно наблюдение.

Деца под 12-годишна възраст: Липсват данни, които да позволят даването на препоръки за дозиране при лечението на анаеробни инфекции при деца под 12-годишна възраст.

в) Неспецифичен вагинит

Възрастни: Неспецифичният вагинит е лекуван успешно с приложение на еднократна перорална доза от 2 g. По-добър терапевтичен ефект е постиган при приложението на 2 g еднократно дневно за *два последователни дни (обща доза 4 g).*

г) Остър улцерозен гингивит

Възрастни: Еднократна перорална доза от 2 g.

д) Урогенитална трихомониаза

При потвърдена инфекция с *Trichomonas vaginalis* се препоръчва едновременно лечение и на партньора.

Възрастни: Еднократна перорална доза от 2 g.

Деца: Еднократна доза от 50 до 75 mg/kg телесно тегло. В някои случаи може да се наложи тази доза *да се приложи още веднъж.*

е) Ламблиаза

Възрастни: Еднократна перорална доза от 2 g.

Деца: Еднократна доза от 50 до 75 mg/kg телесно тегло. В някои случаи може да се наложи тази доза да се приложи още веднъж.

ж) Интестинална амебиаза

Възрастни: Еднократна дневна доза от 2 g за 2 до 3 дни. Понякога, когато тридневният курс с еднократна дневна доза е недостатъчен, лечението може да продължи до 6 дни.

Деца: Еднократна доза от 50 до 60 mg/kg телесно тегло дневно за 3 последователни дни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

з) Чернодробна амебиаза

При чернодробна амебиаза освен лечението с тинидазол може да се наложи аспирация на гнойта.

Възрастни: Общата доза варира от 4,5 до 12 g според вирулентността на *Entamoeba histolytica.*

Лечението започва с 1,5 до 2 g перорално, приети еднократно дневно в продължение на 3 дни. В редки случаи, когато тридневният курс на лечение е недостатъчен, лечението може да продължи до 6 дни.

Деца: Еднократна доза от 50 до 60 mg/kg телесно тегло дневно за 5 последователни дни.

Бъбречна недостатъчност
Обикновено не се налага адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция. Все пак поради факта, че тинидазол се елиминира лесно чрез хемодиализа, може да се наложи компенсиране чрез приложение на допълнителни дози тинидазол.

Препоръчва се пероралният прием на тинидазол да става по време на хранене или след хранене.

4.3 Противопоказания

Противопоказано е приложението на тинидазол по време на първото тримесечие на бременността и при кърмачки (вж. точка 4.6).

Тинидазол е противопоказан при пациенти с органични неврологични нарушения.

Тинидазол е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към тинидазол, други 5-нитроимидазолови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Както и други лекарствени продукти с подобна структура, тинидазол е противопоказан също така при пациенти с данни или анамнеза за хематологични дискразии, въпреки че в клинични проучвания и проучвания при животни не са наблюдавани персистиращи хематологични аномалии.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както и при други сходни съединения, по време на терапия с и поне 72 часа след употреба на тинидазол не бива да се употребява алкохол поради възможност от възникване на дисулфирам-подобни реакции (зачервяване, коремни спазми, повръщане, тахикардия).

Лекарства с подобна химична структура, включително тинидазол, се свързват с възникване на различни неврологични нарушения като замаяност, виене на свят, атаксия, периферна невропатия и в редки случаи гърчове. При възникване на неврологична симптоматика по време на терапия с тинидазол приложението му трябва да се прекъсне.

Наблюдавана е карциногенност при мишки и плъхове, хронично третирани с метронидазол – друг нитроимидазолов продукт. Въпреки че липсват данни за карциногенност на тинидазола, двете лекарства са сходни по структура, поради което съществува потенциал те да имат сходни биологични ефекти. Резултатите от тестовете за мутагенност на тинидазол са неоднозначни (положителни и отрицателни) (вж. точка 5.3). Употребата на тинидазол за по-продължително лечение, отколкото се изисква обикновено, трябва да се преценява внимателно.

Помощни вещества
ФАСИЖИН 500 mg филмирани таблетки съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Алкохол
Едновременната употреба на тинидазол и алкохол може да провокира дисулфирам-подобни реакции и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Антикоагуланти
Установено е, че лекарства с подобна химична структура потенциират ефектите на пероралните антикоагуланти. Трябва внимателно да се проследява протромбиновото време и, ако е необходимо, да се коригира дозата на антикоагуланта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Тинидазол преминава плацентарната бариера. Тъй като ефектите на този клас съединения върху развитието на плода не са известни, тинидазол е противопоказан през първия триместър на бременността. Липсват данни, че тинидазол има неблагоприятен ефект при по-напреднала бременност, но той трябва да се използва през втория и третия триместър на бременността само в случаите на абсолютна необходимост, когато ползите от лечението превишават възможните рискове както за майката, така и за плода (вж. точка 5.3).

Кърмене
Тинидазол се излъчва в кърмата. Тинидазол може да се открие в кърмата повече от 72 часа след приложението. Тинидазол е противопоказан в периода на кърмене. Жените не трябва да кърмят по време и поне три дни след прекратяване на лечението с тинидазол. Ако липсва друга алтернатива за лечение, кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с тинидазол.

Фертилитет
Фертилитетът при мъже и жени може да бъде повлиян съгласно проучвания при животни, които показват нежелани ефекти върху мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на тинидазол върху способността за шофиране или работа с машини. Липсват данни, че тинидазол може да повлияе способността за извършване на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщаваните нежелани лекарствени реакции обикновено са нечести, леки и самоограничаващи се.

Съобщаваните *нежелани лекарствени реакции са групирани по системо-органни класове по MedDRA* и по честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Групите по честота се описват чрез следните категории: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органна класификация (MedDRA)	**Чести** **≥1/100 до <1/10**	**С неизвестна честота**
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органна класификация (MedDRA)	**Чести** **≥1/100 до <1/10**	**С неизвестна честота**
Нарушения на имунната система		Лекарствена свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Гърчове Периферна невропатия Парестезия Хипоестезия Сензорни нарушения Атаксия Замаяност Дисгеузия
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	
Съдови нарушения		Тромбофлебит Зачервяване
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Диария Гадене Коремна болка	Глосит Стоматит Обезцветяване на езика
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алергичен дерматит Пруритус	Ангиоедем Уртикария
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хроматурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Треска, умора

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Признаци и симптоми при предозиране
Опитът при предозиране е ограничен и не дава еднозначни данни относно признаците и симптомите на предозиране.

Лечение при предозиране
Няма специфичен антидот за лечение на предозиране с тинидазол. Прилага се поддържащо и симптоматично лечение. Може да е от полза стомашна промивка. Тинидазол се елиминира лесно чрез диализа.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 *Фармакодинамични свойства*

Фармакотерапевтична група: Средства против амебиаза и други антипротозойни заболявания, производни на нитроимидазола, АТС код: P01AB02

Тинидазол е 5-нитроимидазолово производно на заместени имидазолови съединения и притежава антимикробна активност срещу анаеробни бактерии и протозои. Счита се, че механизмът на действие на тинидазол срещу анаеробни бактерии и протозои включва проникване на лекарството в клетката на микроорганизма и последващо нарушаване или инхибиране на синтеза на ДНК-веригите.

Тинидазол е активен както срещу протозои, така и срещу облигатни анаеробни бактерии. В антипротозойния спектър се включват *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Giardia lamblia.*

Тинидазол е активен спрямо *Gardnerella vaginalis* и повечето анаеробни бактерии, включително *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Veillonella* spp.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Тинидазол се абсорбира бързо и напълно след перорален прием.

В проучвания при здрави доброволци, които са приели 2 g тинидазол перорално, максимални серумни концентрации от 40-51 mcg/ml са достигнати в рамките на 2 часа и са спаднали до 11-19 mcg/ml на 24-я час.

Плазмените концентрации спадат бавно и 72 часа след перорално приложение тинидазол може да бъде установен в плазмата в концентрации до 1 mcg/ml. Плазменият полуживот на тинидазол е между 12-14 часа.

Разпределение
Тинидазол се разпределя във всички телесни тъкани, а също така преминава кръвномозъчната бариера, като достига клинично ефективни концентрации във всички тъкани. Явният обем на разпределение на тинидазол е около 50 l. Около 12% от тинидазол в плазмата се свързва с плазмените протеини.

Елиминиране
Тинидазол се екскретира през черния дроб и бъбреците. Проучвания при здрави доброволци показват, че за 5 дни около 60-65% от приложената доза се екскретира през бъбреците, като 20-25% от лекарството се елиминира в непроменен вид. До 5% от приложената доза се екскретира във фекалиите.

Проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <22 ml/мин.) показват, че няма статистически значима промяна във фармакокинетичните параметри на тинидазол при такива пациенти. (вж. точка 4.2, Бъбречно увреждане).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократни дози
Проведено е токсикологично проучване с многократни дози при кучета от порода Бигъл с използване на перорален прием на тинидазол в доза 100 mg/kg/ден, 300 mg/kg/ден и 1000 mg/kg/ден за 28 дни. На ден 18 от проучването най-високата доза е намалена на 600 mg/kg/ден поради тежки клинични признаци. Двата свързани с веществото ефекта, наблюдавани при кучета, лекувани с тинидазол, са

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

повишена атрофия на тимуса при двата пола при средни и високи дози, както и атрофия на простатата при всички дози при мъжките индивиди. Определено е ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) от 100 mg/kg/ден за женските индивиди. Няма определено NOAEL за мъжките индивиди поради минимална атрофия на простатата при 100 mg/kg/ден (приблизително 0,9 пъти най-високата доза при хора на базата на сравнения на плазмени AUC).

Мутагенност/канцерогенност
Има известни доказателства за мутагенен потенциал на тинидазол. В *in vitro* тест за мутагенност тинидазол проявява мутагенност при TA 100, *Sallmonella typhimurium* изпитван щам, със и без метаболитно активиране. Тинидазол не проявява мутагенност при системи от клетъчни култури на бозайници, при които са използвани V79 белодробни клетки на китайски хамстер (HGPRT система), и не проявява генотоксичност при излитване за обмен на сестрински хроматиди при яйчници на китайски хамстер (CHO). Тинидазол е проявил положителна *in vivo* генотоксичност при мишо микроядро тест.

Не се съобщава за проучвания на канцерогенността при плъхове, мишки или хамстери. Съобщава се обаче, че метронидазол – химически сроден нитроимидазол – е канцерогенен при мишки и плъхове, но не и при хамстери. В няколко проучвания са получени доказателства за белодробна, чернодробна и лимфатична туморогенеза при мишки, както и гръдни и чернодробни тумори при женски плъхове.

Репродуктивна токсичност
Тинидазол не причинява малформации при мишки или плъхове. Проучване на токсичността за ембрио-феталното развитие при бременни мишки не показва ембрио-фетална токсичност при най-високото дозово ниво от 2500 mg/kg (приблизително 6 пъти най-високата терапевтична доза при хора, базирано на преобразувания на телесната повърхност). В проучване на токсичността за ембрио-феталното развитие при бременни плъхове са забелязани намалена ембрио-фетална жизненост при 500 и 2000 mg/kg/ден и забавяне на растежа (намалено тегло на плода и повишени скелетни вариации) при 500 mg/kg/ден (приблизително 2 пъти най-високата терапевтична доза при хора, базирано на преобразувания на телесната повърхност). В проучване на токсичността за развитието при бременни плъхове, получавали дози от GD 1-21, в което женските са родили и отгледали потомството си, е наблюдавана по-висока честота на фетална смъртност при 600 mg/kg; NOAEL за токсичност за развитието е 300 mg/kg.

В проучване на мъжкия фертилитет при плъхове, лекувани с тинидазол, мъжкият фертилитет е намален при 600 mg/kg/ден. Забелязани са дегенерация на семенните каналчета в тестисите със съответни ефекти върху сперматогенните измервания при нива на дозата от 300 и 600 mg/kg/ден. NOAEL за тестикулярни и сперматогенни ефекти е 100 mg/kg/ден (приблизително 0,5 пъти най-високата терапевтична доза при хора въз основа на преобразувания на телесната повърхност). В друго проучване на фертилитета е забелязано намаление на фертилитета при мъжки плъхове при 300 mg/kg/ден и при женски плъхове при 150 и 300 mg/kg/ден след прием в продължение на 20 дни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Алгинова киселина
Магнезиев стеарат
Натриев лаурилсулфат

Филмова обвивка:
Хипромелоза 2910 (хидроксипропилметилцелулоза)
Пропиленгликол

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪ

Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C и да се пази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия с 4 таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030656

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

Дата на първо разрешаване: 17 октомври 2003 г.
Дата на последно подновяване: *15 юни 2010 г.*

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

CDS 7.0/30.05.2019
ADR frequency 05/2013

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •