

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тигециклин Accord 50 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с обем 5 ml Тигециклин Accord съдържа 50 mg тигециклин (tigecycline). След реконституиране 1 ml съдържа 10 mg тигециклин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор (прах за инфузия)

Оранжева маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тигециклин Accord е показан при възрастни и деца на възраст 8 години и повече за лечение на следните инфекции (вж. точка 4.4 и 5.1):

- Усложнени кожни и мекотъканни инфекции (Complicated skin and soft tissue infections, cSSTI), с изключение на инфектирано диабетно стъпало (вж. точка 4.4);
- Усложнени интраабдоминални инфекции (Complicated intra-abdominal infections, cIAI).

Тигециклин Accord трябва да бъде прилаган само в случаите, когато други алтернативни антибиотици не са подходящи (вж. точка 4.4, 4.8 и 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните насоки за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е начална доза 100 mg, последвана от 50 mg на всеки 12 часа за 5 до 14 дни.

Деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години)

Деца на възраст от 8 до <12 години: 1,2 mg/kg тигециклин на всеки 12 часа интравенозно до максимална доза 50 mg на всеки 12 часа в продължение на 5 до 14 дни.

Юноши на възраст от 12 до <18 години: 50 mg тигециклин на всеки 12 часа в продължение на 5 до 14 дни.

Продължителността на терапията трябва да се ръководи от тежестта, мястото на инфекцията и клиничния отговор на пациента.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма основание за коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child Pugh).

При пациентите (включително педиатричните пациенти) с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh), дозата на тигециклин трябва да се намали с 50%. Дозата при възрастни трябва да се намали до 25 mg на всеки 12 часа след натоварващата доза от 100 mg. Пациентите с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) трябва да се лекуват с повишено внимание и да се следи отговорът към лечението (вж. точка 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Тигециклин Accord при деца на възраст под 8 години не са установени. Липсват данни. Тигециклин Accord не трябва да се използва при деца на възраст под 8 години поради оцветяване на зъбите (вж. точка 4.4 и 5.1).

Начин на приложение

Тигециклин се прилага само чрез интравенозна инфузия за 30 до 60 минути (вж. точка 4.4 и 6.6). За предпочитане е при педиатрични пациенти тигециклин да бъде прилаган с продължителност на инфузията 60 минути (вж. точка 4.4).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациентите със свръхчувствителност към тетрациклинови антибиотици могат да имат свръхчувствителност към тигециклин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При клиничните проучвания за усложнени инфекции на кожата и меките тъкани (сSSTI), усложнени интраабдоминални инфекции (сIAI), инфектирано диабетно стъпало, нозокомиална пневмония и проучванията при резистентни патогени, са установени числено по-високи стойности на смъртност при пациентите, лекувани с тигециклин, в сравнение с лекарствени продукти, използвани за сравнение. Причините за тези находки остават неизвестни, но не може да се изключат по-ниска ефикасност и безопасност в сравнение с лекарствените продукти, използвани за сравнение в проучването.

Суперинфекция

При клиничните проучвания при пациенти с сIAI, нарушеното заздравяване на оперативната рана е свързано със суперинфекция. Пациент, при който е налице нарушено заздравяване, трябва да бъде наблюдаван за наличие на суперинфекция (вж. точка 4.8).

Пациентите, при които се развива суперинфекция и в частност нозокомиална пневмония, най-често се асоциират с по-лоша прогноза. Пациентите трябва да се мониторират внимателно за развитие на суперинфекции. Ако след започване на лечението с тигециклин се установи огнище на инфекция, различно от сSSTI или сIAI, трябва да се обмисли прилагането на алтернативна

антибактериална терапия, която е с доказана ефикасност при лечението на конкретната инфекция(и).

Анафилаксия

При тигециклин се съобщава за анафилактични/анафилактоидни реакции, които са потенциално животозастрашаващи (вж. точка 4.3 и 4.8).

Чернодробна недостатъчност

При пациенти, лекувани с тигециклин, се съобщават случаи на увреждане на черния дроб, предимно холестатично, включително и случаи на чернодробна недостатъчност с летален изход. Въпреки че чернодробна недостатъчност може да възникне при пациенти, лекувани с тигециклин, поради съществуващи заболявания или съпътстващи лекарствени продукти, трябва да се има предвид и възможно участие на тигециклин (вж. точка 4.8).

Тетрациклинови антибиотици

Глицилциклиновите антибиотици са сходни по структура с тетрациклиновите антибиотици. Тигециклин може да предизвика нежелани реакции, подобни на тетрациклиновите антибиотици. Тези реакции могат да включват фоточувствителност, псевдотумор на мозъка, панкреатит и антианаболно действие, което води до повишени нива на урея в кръвта, азотемия, ацидоза и хиперфосфатемия (вж. точка 4.8).

Панкреатит

Остър панкреатит, понякога сериозен, е възниквал (честота: нечести) във връзка с лечението с тигециклин (вж. точка 4.8). Диагнозата остър панкреатит трябва да се има предвид при пациенти, приемащи тигециклин, които развиват клинични симптоми, признаци или отклонения в лабораторните показатели, предполагащи остър панкреатит. Повечето от съобщените случаи се развиват след най-малко една седмица на лечение. Съобщава се за случаи при пациенти без известни рискови фактори за панкреатит. Пациентите обикновено се подобряват след спирането на тигециклин. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с тигециклин в случаите, в които се подозира развитие на панкреатит.

Коагулопатия

Тигециклин може да удължи както протромбиновото време (РТ), така и активираното парциално тромбoplastиново време (аРТТ). Освен това се съобщава за хипофибриногенемия при употребата на тигециклин. Поради това коагулационните параметри на кръвта, като РТ или други подходящи антикоагулационни изследвания, вкл. фибриноген в кръвта, трябва да се следят преди започване на лечение с тигециклин и редовно по време на лечението. Препоръчва се особено внимание при тежко болни пациенти и такива, които са на лечение с антикоагуланти (вж. точка 4.5).

Подлежащи заболявания

Опитът с употребата на тигециклин за лечение на инфекции при пациенти с тежки подлежащи заболявания е ограничен.

При клинични проучвания с сSSTI, най-честият тип инфекция при лекуваните с тигециклин пациенти е целулит (58,6%), следван от големите абсцеси (24,9%). Не са включени пациентите с тежко подлежащо заболяване, като тези, които са имунокомпрометирани, пациентите с инфекции на декубитални язви или пациентите с инфекции, изискващи повече от 14 дни лечение (напр. некротизиращ фасциит). Включени са ограничен брой пациенти с коморбидни фактори като диабет (25,8%), периферна съдова болест (10,4%), интравенозна злоупотреба с наркотични вещества (4,0%) и HIV инфекция (1,2%). Също така липсва достатъчно опит с

лечението на пациенти със съпътстваща бактериемия (3,4%). Затова е необходимо повишено внимание при лечение на такива пациенти. Резултатите от едно голямо проучване при пациенти с инфектирано диабетно стъпало показват, че тигециклин е по-малко ефективен от сравнителния продукт, следователно тигециклин не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 4.1).

При клинични проучвания с cIAI най-честият тип инфекция при лекуваните с тигециклин пациенти е усложненият апендицит (50,3%), следван от други не толкова чести диагнози, като усложнен холецистит (9,6%), перфорация на черво (9,6%), интраабдоминален абсцес (8,7%), перфорация на стомашна или дуоденална язва (8,3%), перитонит (6,2%) и усложнен дивертикулит (6%). От тези пациенти 77,8% имат хирургически установен перитонит. Има ограничен брой пациенти с тежки подлежащи заболявания, като например имунокомпрометирани пациенти с АРАСНЕ II скорове >15 (3,3%) или с хирургически установени множествени интраабдоминални абсцеси (11,4%). Липсва достатъчно опит при лечението на пациентите със съпътстваща бактериемия (5,6%). Затова е необходимо повишено внимание при лечение на такива пациенти.

Комбинираната антибактериална терапия трябва да се има предвид винаги, когато тигециклин трябва да се приложи на тежко болни пациенти с cIAI, възникнали вторично след клинично изявена перфорация на черво, или пациенти с начален сепсис или септичен шок (вж. точка 4.8).

Ефектът на холестазата върху фармакокинетиката на тигециклин не е ясно установен. На екскрецията чрез жлъчката се падат приблизително 50% от общата екскреция на тигециклин. Затова пациентите с налична холестаза трябва да се наблюдават внимателно.

При почти всички антибактериални средства се съобщава за псевдомембранозен колит, който може да е с различна тежест – от лек до животозастрашаващ. Затова е важно тази диагноза да се има предвид при пациентите, които развиват диария по време на или след приложението на което и да е антибактериално средство (вж. точка 4.8).

Употребата на тигециклин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъби. Пациентите трябва да се следят внимателно по време на терапията. (вж. точка 4.8).

Резултатите от проучванията при плъхове с тигециклин показват промяна в цвета на костите. Тигециклин може да е свързан с трайна промяна в цвета на зъбите при хората, ако се използва по време на развитието на зъбите (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Клиничният опит от употребата на тигециклин за лечение на инфекции при педиатрични пациенти на възраст 8 години или по-възрастни е много ограничен (вж. точки 4.8 и 5.1). Следователно употребата при деца трябва да се ограничи до такива клинични ситуации, при които не се разполага с алтернативна антибактериална терапия.

Гаденето и повръщането са много чести нежелани реакции при деца и юноши (вж. точка 4.8). Трябва да се внимава за възможна дехидратация. За предпочитане е при педиатрични пациенти тигециклин да се прилага с продължителност на инфузията 60 минути.

Често се съобщава за коремна болка при деца, както е случаят и при възрастните. Коремната болка може да е показателна за панкреатит. При развитие на панкреатит лечението с тигециклин трябва да се прекрати.

Преди започване на лечението с тигециклин и редовно по време на лечението трябва да се мониторираат чернодробните функционални показатели, коагулационните параметри, хематологичните параметри, амилазата и липазата.

Тигециклин Accord не трябва да се използва при деца под 8 годишна възраст поради липса на данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група и поради това, че тигециклин може да е свързан с трайна промяна в цвета на зъбите (вж. точка 4.8).

Тигециклин Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Съпътстващото приложение на тигециклин и варфарин (25 mg единична доза) при здрави участници води до понижение на клирънса на R-варфарин и S-варфарин съответно с 40% и 23% и до повишение на AUC с 68% и 29%. Механизмът на това взаимодействие все още не е изяснен. Наличните данни не предполагат, че това взаимодействие може да доведе до значими промени в INR. Тъй като обаче тигециклин може да удължи както протромбиновото време (PT), така и активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT), съответните коагулационни тестове трябва да се следят внимателно, когато тигециклин се прилага заедно с антикоагуланти (вж. точка 4.4). Варфарин не повлиява фармакокинетичния профил на тигециклин.

Тигециклин не се метаболизира в значителна степен. Затова не се очаква клирънсът на тигециклин да се повлияе от активните вещества, които инхибират или индуцират активността на изоформите на CYP450. *In vitro* тигециклин не е нито конкурентен инхибитор, нито необратим инхибитор на CYP450 ензимите (вж. точка 5.2).

Тигециклин в препоръчаната доза не повлиява скоростта и степента на абсорбцията или клирънса на дигоксин (0,5 mg, последвани от 0,25 mg дневно), когато се прилага на здрави възрастни. Дигоксин не повлиява фармакокинетичния профил на тигециклин. Затова не е необходима промяна на дозировката, когато тигециклин се прилага с дигоксин.

Едновременното използване на антибиотици с перорални контрацептиви може да направи пероралните контрацептиви по-малко ефективни.

Съпътстващото приложение на инхибитори на тигециклин и калциневрин, като такролимус или циклоспорин, може да доведе до повишаване на серумните най-ниски концентрации на инхибиторите на калциневрин. Поради това серумните концентрации на инхибитора на калциневрин трябва да се проследяват по време на лечението с тигециклин, за да се избегне лекарствена токсичност.

При *in vitro* проучване е установено, че тигециклин е P-гр субстрат. Едновременното приложение с P-гр субстрати (напр. кетоконазол или циклоспорин) или P-гр индуктори (напр. рифампицин) може да повлияе на фармакокинетиката на тигециклин (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на тигециклин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Както е известно за тетрациклиновите антибиотици, тигециклин може да предизвика трайни дефекти на зъбите (потъмняване и дефекти на емайла) и забавяне на процесите на осификация при фетуси, подложени на експозиция *in utero* по време на втората половина от бременността, и при деца под 8-годишна възраст поради натрупване в тъканите с интензивна обмяна на калций и образуване на калциеви хелатни комплекси (вж. точка 4.4).

Тигециклин не трябва да се използва при бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с тигециклин.

Кърмене

Не е известно дали тигециклин/метаболитите се екскретират в кърмата при хора. Наличните данни при животни показват екскреция на тигециклин/метаболитите в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с тигециклин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на тигециклин върху фертилитета при хора не са проучени. Неклиничните проучвания, проведени с тигециклин при плъхове, не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета или репродуктивните възможности. При женски плъхове, въз основа на данните от АUC, не са установени лекарствено-свързани ефекти върху яйчниците или периода на разгонване при експозиции до 4,7 пъти по-високи от дневната доза при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Може да настъпи замаяност и това може да има ефект върху шофирането и работата с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият брой на пациентите с cSSTI и cIAI, лекувани с тигециклин в клинични проучвания фаза 3 и 4, е 2393.

При клиничните проучвания най-честите нежелани реакции, възникващи по време на лечението с лекарствения продукт, са обратимо гадене (21%) и повръщане (13%), които обикновено възникват рано (на ден 1-2 от лечението) и по правило са леки или умерени по тежест.

Нежеланите реакции, за които се съобщава при употребата на тигециклин, включително от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, са представени в таблицата по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	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	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		сепсис/септичен шок, пневмония, абсцеси, инфекции			
Нарушения на кръвта и лимфната система		удължено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), удължено протромбиново време (PT)	тромбоцитопения, повишено международно нормализирано отношение (INR)	хипо-фибриногенемия	
Нарушения на имунната система					анафилактични/анафилактични реакции* (вж. точки 4.3 и 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето		хипогликемия, хипопротеинемия			
Нарушения на нервната система		замаяност			
Съдови нарушения		флебит	тромбофлебит		
Стомашно-чревни нарушения	гадене, повръщане, диария	коремна болка, диспепсия, анорексия	остър панкреатит (вж. точка 4.4)		
Хепатобилиарни нарушения		повишена аспартат аминотрансфераза (AST) в серума и повишена аланин аминотрансфераза (ALT) в серума, хипербилирубинемия	жълтеница, увреждане на черния дроб, предимно холестатично		чернодробна недостатъчност* (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и		сърбеж, обрив			тежки кожни

Системо- органен клас	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	С неизвестн а честота (от наличнит е данни не може да бъде направен а оценка)
подкожната тъкан					реакции, включител но синдром на Stevens- Johnson*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		нарушено заздравяване на рани, реакция на мястото на инжектиране, главоболие	възпаление на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, флебит на мястото на инжектиране		
Изследвания		повишена амилаза в серума, повишена урея в кръвта			
*НЛР, идентифицирани при постмаркетинговия опит					

Описание на избрани нежелани реакции

Ефекти на класа антибиотици

Псевдомембранозен колит, който може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.4).

Свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъби (вж. точка 4.4).

Ефекти на класа тетрациклинови антибиотици

Глицилциклиновите антибиотици са сходни по структура с тетрациклиновите антибиотици. Нежеланите реакции при тетрациклинови антибиотици може да включват фоточувствителност, псевдотумор на мозъка, панкреатит и антианаболно действие, което води до повишена урея в кръвта, азотемия, ацидоза и хиперфосфатемия (вж. точка 4.4).

Тигециклин може да се асоциира с постоянна промяна на цвета на зъбите, ако се използва по време на развитието на зъбите (вж. точка 4.4).

По време на клинични проучвания фаза 3 и 4 при cSSTI и cIAI по-често се съобщава за свързани с инфекцията сериозни нежелани реакции при пациенти, лекувани с тигециклин (7,1%), в сравнение с лекарствени продукти, използвани за сравнение (5,3%). Наблюдавани са значими разлики по отношение на сепсис/септичен шок при тигециклин (2,2%) спрямо лекарствените продукти, използвани за сравнение (1,1%).

За отклонения от нормалните стойности на АСАТ и АЛАТ при пациенти, лекувани с тигециклин, се съобщава по-често в посттерапевтичния период, в сравнение с пациентите, подложени на лечение с лекарствени продукти, използвани за сравнение, при които това се наблюдава по-често по време на самото лечение.

Във всички проучвания фаза 3 и 4 (сSSTI и cIAI) смърт е настъпила при 2,4% (54/2216) от пациентите, получавали тигециклин, и 1,7% (37/2206) от пациентите, получавали лекарствени продукти, използвани за сравнение.

Педиатрична популация

Налични са много ограничени данни от две фармакокинетични проучвания (вж. точка 5.2). По време на тези проучвания не са установени нови или неочаквани данни във връзка с безопасността на тигециклин.

В условията на открито фармакокинетично проучване с единична повишаваща се доза, е изследвана безопасността на тигециклин при 25 деца на възраст от 8 до 16 години, които наскоро са се възстановили от инфекции. Профилът на нежеланите реакции на тигециклин при тези 25 участници като цяло съответства на този при възрастните.

Безопасността на тигециклин е изследвана и в условията на открито фармакокинетично проучване с многократни повишаващи се дози при 58 деца на възраст от 8 до 11 години с сSSTI (n=15), cIAI (n=24) или придобита в общността пневмония (n=19). Профилът на нежеланите реакции на тигециклин при тези 58 участници като цяло съответства на този при възрастните, с изключение на гаденето (48,3%), повръщането (46,6%) и повишената липаза в серума (6,9%), за които наблюдаваните честоти при деца са по-високи, отколкото при възрастни.

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

Липсва конкретна информация относно лечението при предозиране. Интравенозното приложение на тигециклин като единична доза от 300 mg за 60 min при здрави доброволци води до повишена честота на гаденето и повръщането. Тигециклин не се отстранява в значителна степен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, тетрациклини, АТС код: J01AA12.

Механизъм на действие

Тигециклин като глицилциклинов антибиотик инхибира транслацията на белтъците при бактерии чрез свързване с 30S субединицата на рибозомите и блокиране на навлизането на аминок-ацил tRNA молекули в А мястото на рибозомата. Това предотвратява включването на аминокиселинни остатъци в удължаващи се пептидни вериги.

Приема се, че тигециклин има бактериостатичен ефект. При 4 пъти по-висока от минималната инхибираща концентрация (МИК) се наблюдава понижение с 2 логаритмични единици в броя на колонииите при тигециклин срещу *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Механизъм на резистентност

Тигециклин е в състояние да преодолее двата основни механизма на резистентност към тетрациклин, рибозомната протекция и ефлукса. Доказана е кръстосана резистентност между тигециклин и миноциклин-резистентни изолати сред *Enterobacterales*, дължаща се на ефлуксните помпи за множествена лекарствена резистентност (MDR). Липсва таргетно базирана кръстосана резистентност между тигециклин и повечето класове антибиотици.

Тигециклин е податлив на хромозомно-кодираните помпи за ефлукс на множество лекарства на *Proteae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Патогените от семейство *Proteae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. и *Morganella* spp.) по правило са по-малко чувствителни към тигециклин отколкото към останалите представители на *Enterobacterales*. Понижената чувствителност в двете групи се приписва на свръхекспресията на неспецифичната AcrAB ефлуксна помпа за множество лекарства. Понижената чувствителност при *Acinetobacter baumannii* се приписва на свръхекспресията на AdeABC ефлуксната помпа.

Антибактериална активност в комбинация с други антибактериални средства

При *in vitro* проучвания рядко се наблюдава антагонизъм между тигециклин и други често използвани класове антибиотици.

Прагови стойности

Праговите стойности на минималната инхибираща концентрация (МИК), установени от Европейски комитет за изследване на чувствителността към антимикробни средства (EUCAST), са както следва:

Гранични стойности на EUCAST		
Патоген	Гранична стойност на минимална инхибиторна концентрация (МИК) (mg/l)	
	≤ S (чувствителни)	> R (резистентни)
<i>Enterobacterales</i> : <i>Escherichia coli</i> и <i>Citrobacter koseri</i> : ^(†)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5	> 0,5
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus</i> групи А, В, С и G	≤ 0,125	> 0,125

^(†)При други *Enterobacterales* активността на тигециклин варира от недостатъчна при *Proteus* spp., *Morganella morganii* и *Providencia* spp. до променлива при други видове.

За анаеробните бактерии има клинични доказателства за ефикасност при полимикробни интраабдоминални инфекции, но липсва връзка между стойностите на МИК, ФК/ФД данните и клиничните резултати. Затова не е дадена прагова стойност за чувствителността. Трябва да се отбележи, че разпределенията на МИК за микроорганизмите от родовете *Bacteroides* и *Clostridium* са широки и могат да включват стойности над 2 mg/l тигециклин.

Доказателствата за клиничната ефикасност на тигециклин срещу ентерококи са ограничени. Въпреки това е доказано, че полимикробните интраабдоминални инфекции реагират на лечението с тигециклин при клинични проучвания.

Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира на географски принцип и във времето за избрани видове и е желателно да се разполага с местна информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се търси експертен съвет, когато местната честота на резистентността е такава, че използването на средството при поне някои типове инфекции е под въпрос.

Патоген
Обичайно чувствителни видове
<u>Грам-позитивни аероби</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * Група <i>Streptococcus anginosus</i> * (включва <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> и <i>S. constellatus</i>) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Стрептококи от група <i>Viridans</i> <u>Грам-негативни аероби</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Анаероби</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp.† <i>Prevotella</i> spp.
Видове, за които придобитата резистентност може да е проблем
<u>Грам-негативни аероби</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Анаероби</u> Група <i>Bacteroides fragilis</i> †
Микроорганизми с унаследена резистентност
<u>Грам-негативни аероби</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*означава видове, срещу които се счита, че активността е задоволително показана при клиничните проучвания.

† вж. точка 5.1, *Прагови стойности* по-горе.

Електрофизиология на сърцето

Не е установен значим ефект на единична интравенозна доза тигециклин 50 mg или 200 mg върху QTc интервала в условията на рандомизирано, плацебо- и активно-контролирано, с четири рамена, кръстосано задълбочено проучване на QTc при 46 здрави участници.

Педиатрична популация

В условията на открито проучване с многократни повишаващи се дози при 39 деца на възраст от 8 до 11 години с cIAI или cSSTI е приложен тигециклин (0,75, 1 или 1,25 mg/kg). Всички пациенти са получавали тигециклин интравенозно в продължение на минимум 3 последователни дни до максимум 14 последователни дни, с опция да бъдат прехвърлени на перорален антибиотик на ден 4 или по-късно.

Клиничното излекуване е оценявано между 10 и 21 дни след прилагане на последната доза от лечението. Кратко обобщение на резултатите за клиничните отговори в модифицираната intent-to treat (mITT) популация, е представено в следната таблица.

Клинично излекуване, mITT популация			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Показание	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
cSSTI	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Общо	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Представените по-горе данни за ефикасност трябва да бъдат приемани предпазливо, тъй като в това проучване е било разрешено едновременно прилагане на други антибиотици. В допълнение, трябва да се вземе предвид и по-малкият брой пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тигециклин се прилага интравенозно и затова има 100% бионаличност.

Разпределение

Свързването на тигециклин *in vitro* с плазмените протеини варира приблизително от 71% до 89% при концентрациите, наблюдавани в клиничните проучвания (0,1 до 1,0 mcg/ml).

Фармакокинетичните проучвания при животни и хора показват, че тигециклин лесно се разпределя в тъканите.

При плъхове, получаващи единични или многократни дози от ¹⁴C-тигециклин, радиоактивността е добре разпределена в повечето тъкани, като най-висока обща експозиция се наблюдава в костния мозък, слюнчените жлези, щитовидната жлеза, слезката и бъбреците. При хора стационарният обем на разпределение на тигециклин е средно 500 до 700 l (7 до 9 l/kg), което показва, че тигециклин се разпределя в голяма степен извън плазмения обем и се концентрира в тъканите.

Липсват данни дали тигециклин може да премине кръвно-мозъчната бариера при хора.

При клиничните фармакологични проучвания, използващи терапевтична схема на прилагане 100 mg, последвани от 50 mg на всеки 12 часа, стационарната C_{max} на тигециклин в серума е 866±233 ng/ml за 30 минутните инфузии и 634±97 ng/ml за 60 минутните инфузии.

Стационарната AUC_{0-12h} е 2349±850 ng•h/ml.

Биотрансформация

Средно се изчислява, че по-малко от 20% от тигециклин се метаболизира преди екскрецията. При здрави доброволци от мъжки пол след приложение на ¹⁴C-тигециклин непромененият тигециклин е основният ¹⁴C-маркиран материал, отделен в урината и фекалиите, но се откриват също един глюкуронид, един N-ацетил метаболит и един епимер на тигециклина.

In vitro проучванията върху човешки чернодробни микросоми показват, че тигециклин не инхибира метаболизма, медиран от който и да е от следните 6 цитохром Р450 (СУР) изоформи: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 чрез конкурентно инхибиране. Освен това тигециклин не показва НАДФН-зависимост при инхибирането на СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6 и СУР3А, което предполага липса на инхибиране на тези СУР ензими на базата на механизма на действие.

Елиминиране

Възстановяването на общата радиоактивност във фекалиите и урината след приложението на ¹⁴C-тигециклин показва, че 59% от дозата се елиминира чрез екскреция с жлъчката/фекалиите, а 33% се екскретира в урината. Като цяло основният път на елиминиране за тигециклин е жлъчната екскреция на непроменения тигециклин. Глюкуронирането и бъбречната екскреция на непроменения тигециклин са второстепенни пътища.

Общият клирънс на тигециклин е 24 l/h след интравенозна инфузия. Бъбречният клирънс е приблизително 13% от общия клирънс. Тигециклин показва полиекспоненциално елиминиране от серума със среден терминален полуживот на елиминиране след многократни дози 42 часа, въпреки че съществува голяма вариабилност между отделните индивиди.

In vitro проучвания с използване на Сасо-2 клетки показват, че тигециклин не инхибира транспорта на дигоксин, което предполага че тигециклин не е инхибитор на Р-гликопротеина (Р-рр). Тази информация, получена *in vitro*, съответства на липсата на ефект на тигециклин върху клирънса на дигоксин, отбелязана в проучването за лекарствени взаимодействия *in vivo*, описано по-горе (вж. точка 4.5).

Тигециклин е субстрат на Р-рр, въз основа на *in vitro* проучване с използване на клетъчна линия, свръхекспресираща Р-рр. Потенциалният принос на Р-рр-медириания транспорт към разпределението на тигециклин *in vivo* не е установен. Едновременното приложение с Р-рр инхибитори (напр. кетоконазол или циклоспорин) или Р-рр индуктори (напр. рифампицин) може да повлияе на фармакокинетиката на тигециклин.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичното разпределение на тигециклин след приложение на единична доза не се променя при пациенти с леко чернодробно увреждане. Системният клирънс на тигециклин обаче е понижен съответно с 25% и 55% и полуживотът на тигециклин е удължен съответно с 23% и 43% при пациентите с умерено или тежко чернодробно увреждане (клас В и С по Child Pugh) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичното разпределение на тигециклин след еднократно приложение не се променя при пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 ml/min, n=6). При тежко бъбречно увреждане АUC е с 30% по-висока отколкото при лица с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Не се наблюдават общи различия във фармакокинетиката между здрави лица в старческа възраст и по-млади хора (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на тигециклин е изследвана при две проучвания. В първото проучване са включени деца на възраст 8-16 години (n=24), които са получили единична доза тигециклин (0,5; 1, или 2 mg/kg до максимална доза съответно 50 mg, 100 mg и 150 mg), приложена интравенозно за 30 минути. Второто проучване е проведено при деца на възраст от 8 до 11 години, при многократно приложение на тигециклин (0,75, 1, или 1,25 mg/kg до максимална доза от 50 mg) на всеки 12 часа, приложени интравенозно за 30 минути. При тези проучвания не е прилагана натоварваща доза. Фармакокинетичните параметри са обобщени в таблицата по-долу:

Доза преизчислена до 1 mg/kg средно ± стандартно отклонение тигециклин C _{max} и AUC при деца			
Възраст (години)	N	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng•h/ml)*
Единична доза			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 – 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Многократно приложение			
8 – 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* единична доза AUC _{0-∞} , многократно доза AUC _{0-12h}			

Прицелната AUC_{0-12h} при възрастни след препоръчителната натоварваща доза 100 mg и 50 mg на всеки 12 часа, е приблизително 2500 ng•h/ml.

Популационният фармакокинетичен анализ от двете проучвания посочва телесното тегло като ковариата на клирънса на тигециклин при децата на възраст 8 години и по-възрастни. Вероятно схемата на прилагане по 1,2 mg/kg тигециклин на всеки 12 часа (до максимална доза 50 mg на всеки 12 часа) при деца на възраст от 8 до <12 години и по 50 mg на всеки 12 часа при юноши на възраст от 12 до <18 години, ще имат за резултат експозиции, сравними с онези, които се наблюдават при възрастни, лекувани с одобрената схема на прилагане.

При няколко деца в рамките на тези проучвания са наблюдавани стойности на C_{max}, по-високи отколкото при възрастни пациенти. Следователно трябва да се внимава по отношение на скоростта на инфузия на тигециклин при деца и юноши.

Пол

Няма клинично значими разлики по отношение на клирънса на тигециклин между мъже и жени. Изчислено е, че AUC е с 20% по-голяма при жени отколкото при мъже.

Раса

Няма никакви разлики в клирънса на тигециклин въз основа на расата.

Тегло

Клирънсът, преизчисленият за теглото клирънс и AUC не се различават значително между пациентите с различно телесно тегло, включително при тези, тежащи ≥125 kg. AUC е с 24% по-малка при пациентите, тежащи ≥125 kg. Липсват данни за пациентите, тежащи 140 kg и повече.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучванията за токсичност при многократно приложение на плъхове и кучета са наблюдавани намаляване и атрофия на лимфните възли, слезката и тимуса, понижени еритроцити, ретикулоцити, левкоцити и тромбоцити при хипоцелуларитет на костния мозък и нежелани реакции от страна на бъбреците и стомашно-чревния тракт при експозиция на тигециклин от съответно 8 и 10 пъти над дневната доза при хора въз основа на AUC при плъхове и кучета.

Две седмици след приложението се установява, че тези промени са обратими.

Наблюдавано е оцветяване на костите при плъхове, което не е обратимо до две седмици след приложението.

Резултатите от проучванията при животни показват, че тигециклин преминава през плацентата и се открива в тъканите на фетуса. При проучванията за репродуктивна токсичност с тигециклин се наблюдава понижено тегло на фетусите при плъхове и зайци (със свързано забавяне на осификацията). Тигециклин не е тератогенен при плъхове или зайци. Въз основа на данните от АUC е установено, че тигециклин не повлиява репродуктивните способности или фертилитета при плъхове при експозиции до 4,7 пъти по-високи от дневната доза при хора. При женски плъхове, въз основа на данните от АUC, не са установени лекарствено-свързани ефекти върху яйчниците или периода на разгонване при експозиции до 4,7 пъти по-високи от дневната доза при хора.

Резултатите от проучванията при животни с използване на ¹⁴C-маркиран тигециклин показват, че тигециклин се екскретира в голяма степен в млякото на плъхове в период на лактация. В съответствие с ограничената перорална бионаличност на тигециклин, системната експозиция на тигециклин е малка или липсва напълно при кърмачета в резултат на експозиция чрез майчината кърма.

Не са извършвани доживотни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на тигециклин, но краткосрочните проучвания за генотоксичност на тигециклин са негативни.

Болусното интравенозно приложение на тигециклин се свързва с хистаминов отговор при проучванията с животни. Тези ефекти се наблюдават при експозиции от 14 и 3 пъти над дневната доза за хора въз основа на АUC съответно при плъхове и кучета.

Не са наблюдавани доказателства за фоточувствителност при плъхове след приложение на тигециклин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Малтоза монохидрат
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Следните активни вещества не трябва да се прилагат едновременно през същата трипътна система с тигециклин: амфотерицин В, амфотерицин В липиден комплекс, диазепам, езомепразол, омепразол и интравенозни разтвори, които биха могли да доведат до повишаване на рН над 7.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години.

Разтворен разтвор: Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 6 часа при 20-25 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност

на потребителя и времето не би следвало да е по-дълго от времето, посочено по-горе за химическата и физическата стабилност при употреба.

Разреден разтвор: Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 20-25 °C и 48 часа при 2-8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и времето не би следвало да е по-дълго от времето, посочено по-горе за химическата и физическата стабилност при употреба.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони с обем 10 ml от безцветно стъкло тип I със сива запушалка от бромобутилова гума и алуминиева обкатка. Опаковка с един или десет флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прахът трябва да се разтвори с 5,3 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) или Рингер лактат инжекционен разтвор, за да се достигне концентрация на тигециклин 10 mg/ml. Флаконът трябва да се завърти внимателно, докато лекарственият продукт се разтвори. След това 5 ml от приготвения разтвор трябва незабавно да се изтеглят от флакона и да се добавят в сак за интравенозни инфузии с обем 100 ml или в друг вид опаковка, подходяща за инфузионни разтвори (напр. стъклена бутилка).

За доза 100 mg да се разтворят два флакона в сак за интравенозна инфузия от 100 ml или в друг вид опаковка, подходяща за инфузионни разтвори (напр. стъклена бутилка).

Забележка: Флаконът съдържа 6% излишък. Затова 5 ml от приготвения разтвор са еквивалентни на 50 mg от активното вещество.

Приготвеният разтвор трябва да бъде жълт до оранжев на цвят и ако не е, разтворът трябва да се изхвърли. Парентералните продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета (напр. зелен или черен) преди приложение.

Тигециклин трябва да се прилага интравенозно чрез самостоятелна система или трипътна система. Ако се използва същата интравенозна линия за последваща инфузия на няколко активни вещества, линията трябва да се промие преди и след инфузията на тигециклин или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или с инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%). Инжектирането трябва да се направи с инфузионен разтвор, съвместим с тигециклин и който и да е друг(и) лекарствен(и) продукт(и) през тази обща линия (вж. точка 6.2).

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба; неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Съвместимите интравенозни разтвори включват: инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и Рингер лактат инжекционен разтвор.

При прилагане чрез трипътна система съвместимостта на тигециклин, разтворен в инжекционен разтвор на натриев хлорид 0,9%, е доказана със следните лекарствени продукти или разредители: амикацин, добутамин, допамин HCl, гентамицин, халоперидол, Рингер лактат разтвор, лидокаин HCl, метоклопрамид, морфин, норепинефрин, пиперацилин/тазобактам (състав с EDTA), калиев хлорид, пропофол, ранитидин HCl, теофилин и тобрамицин.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1394/001 (10 флакона)
EU/1/19/1394/002 (1 флакон)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване: 17 април 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ 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. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Полша

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040, Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

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

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тигециклин Accord 50 mg прах за инфузионен разтвор
тигециклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 50 mg тигециклин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа малтоза монохидрат. рН е коригирано с хлороводородна киселина и, ако е необходимо, с натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор

1 флакон

10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката за указания за реконституиране и разреждане.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1394/001 (10 флакона)
EU/1/19/1394/002 (1 флакон)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

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 МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Тигециклин Accord 50 mg прах за инфузия
тигециклин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Тигециклин Accord 50 mg прах за инфузионен разтвор тигециклин (tigecycline)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Тигециклин Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Тигециклин Accord
3. Как се прилага Тигециклин Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Тигециклин Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Тигециклин Accord и за какво се използва

Тигециклин Accord е антибиотик от глицилциклиновата група, който действа чрез спиране на растежа на бактериите, които причиняват инфекции.

Вашият лекар е предписал Тигециклин Accord, тъй като Вие или Вашето дете, което е най-малко 8-годишно, имате един от следните видове сериозни инфекции:

- Усложнена инфекция на кожата и меките тъкани (тъканта под кожата), с изключение на инфектирано диабетно стъпало.
- Усложнена инфекция в корема

Тигециклин Accord се прилага, само когато Вашият лекар счита, че приложението на други антибиотици не е подходящо.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Тигециклин Accord

Не използвайте Тигециклин Accord

- Ако сте алергични към тигециклин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако сте алергични към тетрациклинови антибиотици (напр. миноциклин, доксициклин и т.н.), може да сте алергични към тигециклин.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Тигециклин Accord:

- Ако имате влошено или забавено заздравяване на рани.
- Ако страдате от диария, преди да Ви бъде приложен Тигециклин Accord. Ако получите диария по време на Вашето лечение или след него, незабавно кажете на Вашия лекар. Не вземайте никакви лекарства за диария, без първо да се консултирате с Вашия лекар.

- Ако имате или преди това сте имали някакви нежелани реакции, свързани с антибиотици, принадлежащи към класа на тетрациклините (напр. чувствителност на кожата към слънчевата светлина, оцветяване на развиващите се зъби, възпаление на панкреаса и промени на определени лабораторни стойности, които имат за цел да оценят доколко добре се съсирва кръвта Ви).
- Ако имате или преди сте имали чернодробни проблеми. В зависимост от състоянието на черния Ви дроб, Вашият лекар може да намали дозата, за да се избегнат възможни нежелани реакции.
- Ако имате запушване на жлъчните канали (холестаза).
- Ако страдате от нарушение на кръвосъсирването или сте на лечение с противосъсирващи лекарства, тъй като това лекарство може да повлияе съсирването на кръвта.

По време на лечението с Тигециклин Accord:

- Информирайте незабавно Вашия лекар, ако развиете симптоми на алергична реакция.
- Информирайте незабавно Вашия лекар, ако развиете силна коремна болка, гадене и повръщане. Това може да са симптоми на остър панкреатит (възпален панкреас, който може да предизвика силна коремна болка, гадене и повръщане).
- При определени сериозни инфекции, Вашият лекар може да обмисли употребата на Тигециклин Accord в комбинация с други антибиотици.
- Вашият лекар ще следи внимателно дали развивате друга бактериална инфекция. Ако развиете друга бактериална инфекция, Вашият лекар може да Ви предпише различен антибиотик, който е специфичен за вида на наличната инфекция.
- Въпреки, че антибиотиките, включително Тигециклин Accord, се борят с определени бактерии, други бактерии и гъбички могат да продължат да се развиват. Това се нарича свръхрастеж. Вашият лекар ще Ви следи за всички възможни инфекции и ще Ви лекува, ако е наложително.

Деца

Тигециклин Accord не трябва да се прилага при деца на възраст под 8 години, поради липсата на данни за безопасност и ефикасност в тази възрастова група и тъй като той може да предизвика трайни дефекти на зъбите, като оцветяване на развиващите се зъби.

Други лекарства и Тигециклин Accord

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

При определени тестове, които измерват доколко добре се съсирва Вашата кръв, Тигециклин Accord може да повлияе на резултата, който да показва удължаване на времето. Важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате лекарства за предотвратяване на прекомерното съсирване на кръвта (наречени антикоагуланти). Ако случаят е такъв, Вашият лекар ще Ви следи внимателно.

Тигециклин Accord може да взаимодейства с противозачатъчните таблетки (таблетки срещу забременяване). Говорете с Вашия лекар за необходимостта от допълнителен метод за контрацепция, докато получавате Тигециклин Accord.

Тигециклин Accord може да повиши ефекта на лекарства, използвани за потискане на имунната система (като такролимус или циклоспорин). Важно е да говорите с Вашия лекар, ако приемате такива лекарства, за да може да бъдете внимателно наблюдавани.

Бременност и кърмене

Тигециклин Accord може да увреди плода. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали тигециклин преминава в кърмата при хората. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да кърмите Вашето дете.

Шофиране и работа с машини

Тигециклин Accord може да предизвика нежелани реакции, като замайване. Това може да наруши способността Ви да шофирате или да работите с машини.

Тигециклин Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Тигециклин Accord

Тигециклин Accord ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра.

Препоръчаната доза при възрастни е 100 mg, приложени първоначално, последвани от 50 mg на всеки 12 часа. Дозата се прилага интравенозно (директно във Вашето кръвообращение) за период от 30 до 60 минути.

Препоръчаната доза при деца на възраст от 8 до <12 години е 1,2 mg/kg, прилагана интравенозно на всеки 12 часа до максимална доза 50 mg на всеки 12 часа.

Препоръчаната доза при юноши на възраст от 12 до <18 години е 50 mg, прилагани на всеки 12 часа.

Курсът на лечение обикновено продължава от 5 до 14 дни. Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да се лекувате.

Ако сте получили повече от необходимата доза Тигециклин Accord

Ако се притеснявате, че може да Ви е дадена прекалено голяма доза Тигециклин Accord, говорете незабавно с Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали доза Тигециклин Accord

Ако се притеснявате, че може да сте пропуснали доза, говорете незабавно с Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

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

При повечето антибиотици, включително и Тигециклин Accord, може да се появи псевдомембранозен колит. Той се проявява с тежка, упорита или примесена с кръв диария, свързана с коремна болка или висока температура, което може да е признак на тежко възпаление на червата, което може да възникне по време на лечението или след него.

Много чести нежелани реакции са (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Гадене, повръщане, диария.

Чести нежелани реакции са (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Абсцес (натрупване на гной), инфекции;
- Лабораторни измервания на понижена способност за образуване на кръвни съсиреци;
- Замаяност;
- Усещане на дразнене във вената след инжекция, включително болка, възпаление, подуване и образуване на кръвен съсирек;
- Коремна болка, диспепсия (стомашна болка и стомашно разстройство), анорексия (загуба на апетит);

- Повишения на чернодробните ензими, хипербилирубинемия (излишък на жлъчен пигмент в кръвта);
- Сърбеж, обрив;
- Лошо или забавено заздравяване на рани;
- Главоболие;
- Повишение на стойностите на амилазата – ензим, намиращ се в слюнчените жлези и панкреаса, повишени стойности на кръвната урея (BUN);
- Пневмония;
- Ниска кръвна захар;
- Сепсис (тежка инфекция на кръвта)/септичен шок (сериозно болестно състояние, което може да доведе до множествена органна недостатъчност и смърт в резултат на сепсис);
- Реакция на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, възпаление);
- Ниски нива на белтъка в кръвта.

Нечести нежелани реакции са (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Остър панкреатит (възпален панкреас, което може да доведе до силна коремна болка, гадене и повръщане);
- Жълтеница (пожълтяване на кожата), възпаление на черния дроб;
- Ниско ниво на тромбоцитите в кръвта (което може да доведе до повишена склонност към кръвоизливи и посиняване/хематоми).

Редки нежелани реакции са (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Ниски нива на фибриноген в кръвта (протеин, участващ в съсирването на кръвта).

Нежелани лекарствени реакции с неизвестна честота са (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Анафилактични/анафилактоидни реакции (които могат да варират от леки до тежки, включително внезапна генерализирана алергична реакция, която може да доведе до животозастрашаващ шок [напр. затруднено дишане, понижено налягане, ускорен пулс]);
- Чернодробна недостатъчност;
- Кожен обрив, който може да доведе до образуване на големи мехури и лющене на кожата (синдром на Стивънс-Джонсън);

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Тигециклин Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранение след приготвяне

Разтворен разтвор: Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 6 часа при 20-25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност

на потребителя и времето не би следвало да е по-дълго от времето, посочено по-горе за химическата и физическата стабилност при употреба.

Разреден разтвор: Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 20-25 °C и 48 часа при 2-8 °C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и времето не би следвало да е по-дълго от времето, посочено по-горе за химическата и физическата стабилност при употреба.

Разтворът Тигециклин Accord трябва да бъде жълт до оранжев на цвят след разреждане; в противен случай разтворът трябва да се изхвърли.

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 Тигециклин Accord

Активното вещество е тигециклин. Всеки флакон съдържа 50 mg тигециклин.

Другите съставки са малтоза монохидрат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда Тигециклин Accord и какво съдържа опаковката

Тигециклин Accord се предлага като прах за инфузионен разтвор във флакон и изглежда като оранжев прах или компактна маса, преди да бъде разтворен. Тези флакони се доставят в болниците в опаковка по един флакон или в опаковка по десет флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Прахът трябва да се смеси във флакона с малко количество разтвор. Флаконът трябва внимателно да се завърти, докато лекарството се разтвори. След това приготвеният разтвор трябва веднага да се изтегли от флакона и да се добави в сак за интравенозна инфузия от 100 ml или в друг вид опаковка, подходяща за разтвори за вливане в болницата.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Marketing Authorisation Holder:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Испания

Manufacturers:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200 Pabianice
Полша

Или

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Испания

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

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

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба и работа (вижте също 3. „Как се прилага Тигециклин Accord“ в тази листовка)

Прахът трябва да се разтвори с 5,3 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) или Рингер лактат инжекционен разтвор, за да се достигне концентрация на тигециклин 10 mg/ml. Флаконът трябва да се завърти внимателно, докато активното вещество се разтвори. След това 5 ml от приготвения разтвор трябва незабавно да се изтеглят от флакона и да се добавят в сак за интравенозни инфузии с обем 100 ml или в друг вид опаковка, подходяща за инфузионни разтвори (напр. стъклена бутилка).

За доза от 100 mg да се разтворят два флакона в сак за интравенозна инфузия от 100 ml или в друг вид опаковка, подходяща за инфузионни разтвори (напр. стъклена бутилка).

Забележка: Флаконът съдържа 6% излишък. Затова 5 ml от приготвения разтвор са еквивалентни на 50 mg от активното вещество. Приготвеният разтвор трябва да бъде жълт до оранжев на цвят, и ако не е, разтворът трябва да се изхвърли. Парентералните продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета (напр. зелен или черен) преди приложение.

Тигециклин трябва да се прилага интравенозно чрез самостоятелна система или трипътна система. Ако се използва същата интравенозна линия за последваща инфузия на няколко активни вещества, линията трябва да се промие преди и след инфузията на тигециклин или с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), или с инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%). Инжектирането трябва да се направи с инфузионен разтвор, съвместим с тигециклин и който и да е друг(и) лекарствен(и) продукт(и) през тази обща линия.

Съвместимите интравенозни разтвори включват: инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), инжекционен разтвор на декстроза 50 mg/ml (5%) и Рингер лактат инжекционен разтвор.

При прилагане чрез трипътна система съвместимостта на тигециклин, разтворен в инжекционен разтвор на натриев хлорид 0,9%, е доказана със следните лекарствени продукти или разреждатели: амикацин, добутамин, допамин HCl, гентамицин, халоперидол, Рингер лактат разтвор, лидокаин HCl, метоклопрамид, морфин, норепинефрин, пиперацилин/тазобактам (състав с EDTA), калиев хлорид, пропофол, ранитидин HCl, теофилин и тобрамицин.

Тигециклин Accord не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, за които липсват данни за съвместимост.

Разтворен разтвор: Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 6 часа при 20-25 °C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и времето не би следвало да е по-дълго от времето, посочено по-горе за химическата и физическата стабилност при употреба.

Разреден разтвор: Химическата и физическата стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 20-25 °C и 48 часа при 2-8 °C. От микробиологична гледна, точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и времето не би следвало да е по-дълго от времето, посочено по-горе за химическата и физическата стабилност при употреба.

Само за еднократна употреба, неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.