

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tugacil 50 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 5 ml Tugacil съдържа 50 mg тигециклин (tigecycline). След разтваряне 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).

Лиофилизирана оранжева маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tugacil е показан при възрастни за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Усложнени кожни и мекотъканни инфекции, с изключение на инфектирано диабетно стъпало (вж. точка 4.4)
- Усложнени интраабдоминални инфекции

Tugacil трябва да бъде прилаган само в случаите, когато е известно или се предполага, че други терапевтични алтернативи не са подходящи (вж. точки 4.4 и 4.8).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

Чернодробна недостатъчност

Не е основателна никаква промяна на дозировката при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child Pugh).

При пациентите с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) дозата на Tugacil 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 как те реагират на лечението (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречна недостатъчност

Не е необходима никаква промяна на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима никаква промяна на дозировката при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tugacil при деца под 18 години не е установена (вж. точка 4.4). Наличните към момента данни са описани в точка 5.2, но препоръка за дозиране не може да бъде направена.

Начин на приложение

Tugacil се прилага само чрез интравенозна инфузия за 30 до 60 минути (вж. точка 6.6).

За указания относно разтварянето 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, усложнени интраабдоминални инфекции, инфектирано диабетно стъпало, нозокомиална пневмония и проучванията при резистентни патогени, са установени числено по-високи стойности на смъртност при пациентите, лекувани с Tugacil, 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.

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

Пациентите, които развиват суперинфекции и в частност нозокомиална пневмония, най-често се асоциират с по-лоша прогноза. Пациентите трябва да се мониторират внимателно за развитието на суперинфекции. Ако след започване на лечението с Tugacil се установи огнище на инфекцията, различно от усложнена инфекция на кожата и меките тъкани или усложнена интраабдоминална инфекция, трябва да се обмисли прилагането на алтернативна антибактериална терапия, която е с доказана ефикасност при лечението на конкретната инфекция(и).

Тугасил не е одобрен за приложение при други показания освен усложнени инфекции на кожата и меките тъкани и усложнени интраабдоминални инфекции. Не се препоръчва употребата на Тугасил при неодобрените показания.

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

При пациенти, лекувани с тигециклин, се съобщават случаи на увреждане на черния дроб, предимно холестатично, включително и случаи на чернодробна недостатъчност с фатален 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).

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 повишена урея в кръвта, азотемия, ацидоза и хиперфосфатемия (вж. точка 4.8).

Остър панкреатит, който може да бъде сериозен, е възникнал (честота: нечесто) във връзка с лечение с тигециклин (вж. точка 4.8). Диагнозата остър панкреатит трябва да се има предвид при пациенти, приемащи тигециклин, които развият клинични симптоми, признаци или лабораторни аномалии, предполагащи остър панкреатит. Повечето от съобщените случаи се развиват след най-малко една седмица от лечението. 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 за развитие на панкреатит.

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

При клинични проучвания с усложнени кожни и мекотъканни инфекции 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 основно заболяване като имунокомпрометираните, 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%), интравенозни наркомани (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 клиничните проучвания с усложнени интраабдоминални инфекции 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 основни заболявания, като например имунокомпрометирани с АРАСНЕ II скорове > 15 (3,3%) или с хирургически установени множествени интраабдоминални абсцеси (11,4%). Липсва достатъчно опит с 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 усложнени интраабдоминални инфекции (уИАИ), 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 следят внимателно.

Трябва да се използват протромбиновото време или друг подходящ коагулационен тест за проследяване на пациентите, ако тигециклин се прилага с антикоагуланти (вж. точка 4.5).

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

Тугасил не трябва да се използва при деца под 8 годишна възраст поради промяна в цвета на зъбите и не се препоръчва при подрастващи под 18 години поради липса на данни за безопасността и ефикасността (вж. точки 4.2 и 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Съвместното приложение на тигециклин и варфарин (25 mg единична доза) на здрави лица 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 клирънса 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.

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

Едновременното използване на антибиотици с орални контрацептиви може да направи оралните контрацептиви по-малко ефективни.

Въз основа на *in-vitro* проучване 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

Няма достатъчно данни за употребата на тигециклин при бременни жени. Резултатите от проучванията при животни показват, че тигециклин може да има вредно действие върху фетуса, когато се прилага по време на бременност (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 осемгодишна 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 в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали тигециклин/метаболитите му се екскретират в човешката кърма. При проучванията върху животни тигециклин се екскретира в кърмата на лактиращи плъхове. Тъй като не може да се изключи потенциален риск за кърмачето при лечение с тигециклин, трябва да се подхожда с повишено внимание и да се има предвид спиране на кърменето (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Въз основа на данните от AUC 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 AUC, 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.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на тигециклин 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

а. Резюме на профила на безопасност

Общият брой на пациентите с усложнени кожни и мекотъканни инфекции (сSSTI) и с усложнени интраабдоминални инфекции (сIAI), лекувани с тигециклин във Фаза 3 и 4 клинични проучвания, е 2393.

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

Нежеланите реакции, за които се съобщава при Tugacil, включително от клинични проучвания и постмаркетинговия опит, са изброени по-долу:

Категориите на честотата са дадени като: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); Много редки ($< 1/10\ 000$); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите реакции, установени от постмаркетинговия опит с Tugacil, получени от спонтанни съобщения, за които честотата не може да бъде изчислена, са категоризирани в група „с неизвестна честота”.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации

Чести: Сепсис/септичен шок, пневмония, абсцеси, инфекции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Удължено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), удължено протромбиново време (PT)

Нечести: Тромбоцитопения, повишено международно нормализирано отношение (INR)

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Анафилактични/анафилактоидни реакции (вж. точки 4.3 и 4.4)

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Хипогликемия, хипопротеинемия

Нарушения на нервната система

Чести: Замаяност

Съдови нарушения

Чести: Флебит

Нечести: Тромбофлебит

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Гадене, повръщане, диария

Чести: Коремна болка, диспепсия, анорексия

Нечести: Остър панкреатит (вж. точка 4.4)

Хепатобилиарни нарушения

Чести: Повишена аспартат аминотрансфераза (AST) в серума и повишена аланин аминотрансфераза (ALT) в серума, хипербилирубинемия

Нечести: Жълтеница, увреждане на черния дроб, предимно холестатично

С неизвестна честота: Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Сърбеж, обрив

С неизвестна честота: Тежки кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Нарушено заздравяване на рани, реакция на мястото на инжектиране, главоболие

Нечести: Възпаление на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, флебит на мястото на инжектиране

Изследвания

Чести: Повишена амилаза в серума, повишена урея в кръвта (BUN)

в. Описание на избрани нежелани реакции

Реакции при класове антибиотици

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

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

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

За абнормни стойности на АСАТ и АЛАТ при пациенти, лекувани с Tugacil 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.

При всички проучвания във фаза 3 и 4 (усложнени инфекции на кожата и меките тъкани и усложнени интраабдоминални инфекции), смърт е настъпила при 2,4% (54/2216) от пациентите, приемали тигециклин и 1,7% (37/2206) от пациентите, получавали лекарствени продукти, използвани за сравнение.

Педиатрична популация

Налични са много ограничени данни от многодозово фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). По време на това проучване не са наблюдавани нови или неочаквани данни за безопасността на тигециклин.

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 специална информация за лечение на предозирането. Интравенозното приложение на тигециклин в 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 лекарствени продукти 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.

По правило тигециклин се приема за бактериостатичен. При 4 пъти по-висока от минималната инхибираща концентрация (МИК) се наблюдава понижени с 2 логаритмични единици в броя на колонии 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 тетрациклина, рибозомната протекция и ефлука. Доказана е кръстосана резистентност между тигециклин и миноциклин-резистентни изолати сред *Enterobacteriaceae*, 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 *Enterobacteriaceae*. 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.

Прагови стойности

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

Staphylococcus spp. S ≤ 0,5 mg/l и R > 0,5 mg/l

Streptococcus spp. различни от *S. pneumoniae* S ≤ 0,25 mg/l и R > 0,5 mg/l

Enterococcus spp. S ≤ 0,25 mg/l и R > 0,5 mg/l

Enterobacteriaceae S ≤ 1^(*) mg/l и R > 2 mg/l

(*) Тигециклин има понижена *in vitro* активност срещу *Proteus*, *Providencia* и *Morganella* spp.

За анаеробните бактерии има клинични доказателства за ефикасността 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 желателна 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> * <i>Klebsiella oxytoca</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 aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Анаероби</u> Група <i>Bacteroides fragilis</i> †
Микроорганизми с унаследена резистентност
<u>Грам-негативни аероби</u> <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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тигециклин се прилага интравенозно и затова има 100% бионаличност.

Разпределение

Свързването на тигециклин *in vitro* към плазмените белтъци варира от приблизително 71% до 89% при концентрациите, наблюдавани в клиничните проучвания (0,1 до 1,0 µg/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-високата 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 клинично-фармакологичните проучвания, използващи терапевтична схема на дозировка от 100 mg, последвани от 50 mg на всеки 12 часа, равновесната C_{max} концентрация 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 микрозомни частици показват, че тигециклин не инхибира метаболизма, медиран от който и да е от следните 6 цитохром Р450 (CYP) изоформи: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 чрез конкурентно инхибиране. Освен това тигециклин не показва НАДФН-зависимост при инхибирането на CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A, което предполага липса на инхибиране на тези CYP ензими на базата на механизма на действие.

Елиминиране

Отделянето 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 полиекспонентно елиминиране от серума със среден терминален полуживот на елиминиране след многократни дози от 42 часа, въпреки че съществува голяма вариабилност между отделните индивиди.

In vitro проучвания с използване на Caco-2 клетки показват, че тигециклин не инхибира транспорта на дигоксин, което предполага че тигециклин не е инхибитор на P-гликопротеина (P-gp). Тази *in vitro* информация съответства с 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 P-гр, въз основа на *in vitro* проучване с използване на клетъчна линия, свръхекспресираща P-гр. Потенциалният принос на P-гр-медиирания транспорт към разпределението на тигециклин *in vivo* не е установен. Едновременното приложение на P-гр инхибитори (напр. кетоконазол или циклоспорин) или P-гр индуктори (напр. рифампицин) може да повлияе на фармакокинетиката на тигециклин.

Специални популации

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетичното разпределение на тигециклин след еднократно приложение 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).

Бъбречна недостатъчност

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 AUC е с 30% по-висока отколкото при лица с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Пациенти в 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

Безопасността и ефикасността на тигециклин при педиатричната популация от 8 до <18-годишна възраст не е била установена.

Фармакокинетиката на тигециклин е изследвана при две проучвания. В първото проучване са включени деца на възраст 8-16 години (n=24), които са получавали еднократна доза тигециклин (0,5; 1; или 2 mg/kg, без ограничение в дозата), приложена интравенозно за 30 минути. Второто проучване е проведено при деца на възраст от 8 до 11 години (n=42), които са получавали многократни дози 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 представени в таблицата по-долу:

Доза нормализирана до 1 mg/kg средна ± стандартно отклонение Tigecycline C _{max} и AUC при деца			
Възраст (години)	N	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
Еднократна доза			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Многократна доза			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000

* еднократна доза AUC_{0-∞}, многократна доза AUC_{0-12h}

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

Пол

Няма клинично значими разлики в 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 бъбреците и стомашно-чревния тракт при експозиция на тигециклин от съответно 8 и 10 пъти над дневната доза за 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 наблюдават понижено тегло на фетусите при плъхове и зайци (със свързано забавяне на осификацията) и аборти при зайци. Тигециклин не е тератогенен при плъхове или зайци. Въз основа на данните от AUC 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 AUC, 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 ^{14}C -маркиран тигециклин показват, че тигециклин се екскретира в голяма степен чрез кърмата на лактиращи плъхове. Съгласно 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 AUC 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

Лактоза монохидрат

Хлороводородна киселина, натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

Следните активни вещества не трябва да се прилагат едновременно през същата трипътна система с Tugacil: амфотерицин Б, амфотерицин В липиден комплекс, диазепам, езомепразол, омепразол и интравенозни разтвори, които биха могли да доведат до увеличение 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

2 години.

След като се разтвори и разрежи в сак или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка), тигециклин трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от 5 ml от тип I безцветно стъкло със сиви запушалки от бутилова гума и алуминиев отчупващ се гофриран печат. Tugacil се разпространява в опаковки от по десет флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лиофилизираният прах 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 от 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 към сак за интравенозни инфузии от 100 ml или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка).

За доза от 100 mg да се разтворят два флакона в сак за интравенозна инфузия от 100 ml или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка). Забележка: Флаконът съдържа 6% над дозата. Затова 5 ml от приготвения разтвор са еквивалентни на 50 mg от активното вещество. Приготвеният разтвор трябва да бъде жълтооранжев на цвят и ако не е, разтворът трябва да се изхвърли. Парентералните продукти трябва да се проверяват визуално за частици и промяна в цвета (напр. зелен или черен) преди приложение.

Tugacil може да се прилага интравенозно чрез самостоятелна линия 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 Tugacil 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 Tugacil, разтворен в инжекционен разтвор на натриев хлорид 0,9%, е доказана със следните лекарствени продукти или разтворители: амикацин, добутамин, допамин HCl, гентамицин, халоперидол, Рингер лактат разтвор, лидокаин HCl, метоклопрамид, морфин, норепинефрин, пиперацилин/газобактам (състав с EDTA), калиев хлорид, пропофол, ранитидин HCl, теофилин и тобрамицин.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/336/001

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

Дата на първо разрешаване: 24 април 2006
Дата на последно подновяване: 24 април 2011

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. 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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Великобритания

или

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Италия

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 лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

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

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

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 при всички следващи съгласувани 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 минимизиране на риска).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ трябва да проведе неинтервенционално проучване за безопасност след разрешаване за употреба, целящо да опише как се предписва Tugacil и което мониторира суперинфекциите и резултата от лечението, съгласно окончателен протокол, съгласуван със СНМР.	септември 2014

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тугасил 50 mg прах за инфузионен разтвор
Тигециклин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон съдържа 50 mg тигециклин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа лактоза монохидрат. рН се коригира с хлороводородна киселина и, ако е необходимо, с натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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

Да се съхранява под 25°C.

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/336/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Тугасил 50 mg прах за инфузия
Тигециклин
Само за i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Tugacil 50 mg прах за инфузионен разтвор Тигециклин (Tigecycline)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено 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 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 Tugacil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Tugacil
3. Как се прилага Tugacil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tugacil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tugacil и за какво се използва

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

Вашият лекар е предписал Tugacil, тъй като сте най-малко 18-годишни и 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

Tugacil трябва да се прилага само в случаи, когато е известно или се предполага, че прилагането на други антибиотици не е подходящо.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Tugacil

Не използвайте Tugacil

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към тигециклин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). 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 Tugacil:

- Ако имате влошено или забавено заздравяване на рани.
- Ако страдате от диария, преди да Ви бъде приложен Tugacil. 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 посъветвате 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 вземате определени лекарства (наречени антикоагуланти), които имат за цел да предотвратят прекомерното съсирване на кръвта (вижте също Други лекарства и Tugacil в тази листовка).
- Ако вземате противозачатъчни таблетки, тъй като може да се нуждаете от допълнителен метод за контрацепция, докато получавате Tugacil (вижте също Други лекарства и Tugacil в тази листовка).
- 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.

По време на лечението с Tugacil:

- 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 Tugacil 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 антибиотиците, включително Tugacil, 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 и юноши

Tugacil не трябва да се прилага при деца и юноши (под 18 години). Tugacil не трябва да се използва при деца на възраст под 8 години, тъй като може да предизвика трайни дефекти на зъбите, като оцветяване на развиващите се зъби.

Други лекарства и Tugacil

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

Tugacil може да удължи определени тестове, които измерват доколко добре се съсирва Вашата кръв. Важно е да информирате Вашия лекар, ако приемате лекарства за предотвратяване на прекомерното съсирване на кръвта. Ако случаят е такъв, Вашият лекар ще Ви следи внимателно.

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

Бременност и кърмене

Tygasil може да увреди плода. Ако сте бременна или планирате да забременеете, говорете с Вашия лекар, преди да получите Tygasil.

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

Шофиране и работа с машини

Tygasil може да причини нежелани реакции като замайване. Това може да увреди способността Ви да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага Tygasil

Tygasil ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра.

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

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 Tygasil

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

Ако сте пропуснали доза Tygasil

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.

Честотата на възможните нежелани реакции, описани по-долу е определена, като се използва следната класификация:

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Много чести нежелани реакции са:

- Гадене, повръщане, диария.

Чести нежелани реакции са:

- Абсцес (натрупване на гной), инфекции

- Лабораторни измервания на понижена способност за образуване на кръвни съсиреци
- Замаяност
- Дразнене на вените от инжекцията, включително болка, възпаление, подуване и съсирване
- 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 амилазата, която е 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:

- 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 увеличена склонност към кръвоизливи и посиняване/хематоми)

Нежелани лекарствени реакции с неизвестна честота са:

- 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, понижение на кръвното налягане, ускорен пулс]).
- Чернодробна недостатъчност
- Кожен обрив, който може да доведе до образуване на големи мехури и лющене на кожата (синдром на Стивънс-Джонсън)

При повечето антибиотици, включително и Tugacil, може да се появи псевдомембранен колит. Той се проявява със силна, упорита или примесена с кръв диария, свързана с коремна болка или висока температура, което може да е признак на сериозно възпаление на червата, което може да възникне по време на лечението или след него.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

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 Tugacil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 25°C.

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

Съхранение след приготвяне

След като прахът е разтворен и разреден, готов за употреба, той трябва да Ви се даде почти незабавно.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tugacil

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

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

Как изглежда Tugacil и какво съдържа опаковката

Tugacil се предлага като прах за инфузионен разтвор във флакон и изглежда като оранжев прах или маса, преди да бъде разтворен. Тези флакони се доставят в болниците в опаковки от по десет. 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 към сак за интравенозна инфузия от 100 ml или друг подходящ инфузионен контейнер в болницата.

Притежател на разрешението за употреба:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Великобритания

Производител:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Великобритания

или

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer GEP, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s
področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná
zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch),
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvijā

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

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

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 Tugacil в тази листовка)

Лиофилизираният прах 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 от 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 към сак за интравенозни инфузии от 100 ml или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка).

За доза от 100 mg да се разтворят два флакона в сак за интравенозна инфузия от 100 ml или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка).

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

Tugacil може да се прилага интравенозно чрез самостоятелна линия 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 Tugacil 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 Tugacil, разтворен в инжекционен разтвор на натриев хлорид 0,9%, е доказана със следните лекарствени продукти или разтворители: 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.

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

След като се разтвори и разрежи в сак или друг подходящ инфузионен контейнер (напр. стъклена бутилка), тигециклин трябва да се използва веднага.

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