

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİGENEX 50 mg İnfüzyonluk Çözelti için Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

50 mg liyofilize tigesiklin tozu içerir.

Kullanım için hazırlandığında, çözelti 10 mg/mL tigesiklin içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi için liyofilize toz içeren flakon

Turuncu renkte liyofilize toz.

İnfüzyon için hazırlanmış çözelti turuncu veya koyu turuncu renkte görünür partikül içermeyen çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TİGENEX, yetişkinlerde ve 8 yaşından büyük çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Diyabetik ayak enfeksiyonları hariç komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (kDYDE)
- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar (kİAE)

TİGENEX yalnızca diğer alternatif antibiyotiklerin uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Önerilen doz, 100 mg'lık başlangıç dozunun ardından 5 ila 14 gün boyunca her 12 saatte bir 50 mg'dır.

Çocuklar ve ergenler (8 ila 17 yaş arası)

8-12 yaş arası çocuklar: 5 ila 14 gün boyunca her 12 saatte bir maksimum 50 mg doza kadar, intravenöz 1,2 mg/kg tigesiklin.

12-18 yaş arası adölesanlar: 5 ila 14 gün boyunca her 12 saatte bir 50 mg tigesiklin.

Tedavi süresi; enfeksiyonun şiddeti ve bölgesi ile hastanın klinik yanıtına göre belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

Tigesiklin yalnızca intravenöz infüzyon yoluyla 30 ila 60 dakika arasında uygulanır (bkz. bölüm 4.4 ve 6.6). Tigesiklin, pediatrik hastalarda tercihen 60 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama öncesi tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanmakta olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez (bkz., Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh A ve Child Pugh B) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda (pediyatrik hastalar dahil) tigesiklin dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Yetişkin dozu, 100 mg yükleme dozunu takiben her 12 saatte bir 25 mg'a düşürülmelidir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child Pugh C), dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve tedavi yanıtı için izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

8 yaş altı çocuklarda TİGENEX'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir. TİGENEX, dişlerde oluşabilecek renk değişikliklerinden dolayı 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz., Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

TİGENEX, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalar, tigesikline karşı aşırı duyarlılık gösterebilir

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (kCYDE), komplike intra-abdominal enfeksiyonlar (kİAE), diyabetik ayak enfeksiyonları, hastane kaynaklı pnömoni klinik çalışmalarında ve dirençli patojenler üzerine yapılan klinik çalışmalarda, tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda, karşılaştırma tedavisine kıyasla sayısal olarak daha yüksek mortalite oranı gözlenmiştir. Bu bulguların nedeni bilinmemektedir fakat çalışma karşılaştırma ürünlerinden daha zayıf etkililik ve güvenlilik göz ardı edilemez.

Süperenfeksiyon

kİAE hastaları üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, cerrahi yaranın iyileşmesinde bozulma, süperenfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. İyileşme bozukluğu yaşayan bir hasta, süperenfeksiyon tespiti için izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Özellikle hastane kaynaklı pnömoni olmak üzere süperenfeksiyon geliştiren hastaların daha zayıf sonuçlarla ilişkili olduğu görülmektedir. Hastalar, süperenfeksiyon gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Tigesiklin tedavisi başlatıldıktan sonra kCYDE veya kİAE dışında bir enfeksiyon odağı belirlenirse, mevcut olan spesifik enfeksiyon tipinin/tiplerinin tedavisinde etkili olduğu kanıtlanan alternatif antibakteriyel tedavinin başlatılması değerlendirilmelidir.

Anafilaksi

Tigesiklin ile potansiyel olarak hayati tehlike barındırabilecek anafilaksi/anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.8).

Hepatik yetmezlik

Tigesiklin tedavisi alan hastalarda, ölümcül sonucu olan bazı hepatik yetmezlik olguları da dahil olmak üzere, ağırlıklı olarak kolestatik paterne sahip karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir. Tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda hepatik yetmezlik, altta yatan durumlar veya eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünler nedeniyle meydana gelebilse de tigesiklinin olası katkısı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Tetrasiklin sınıfı antibiyotikler

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzerdir. Tigesiklin, tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzer advers reaksiyonlar gösterebilir. Bu tür reaksiyonlar; fotosensitivite, psödotümör serebri, pankreatit ve artmış BUN, azotemi, asidoz ve hiperfosfatemiye yol açan anti-anabolik etkiyi içerebilir (bkz. bölüm 4.8).

Pankreatit

Tigesiklin tedavisi ile ilişkili olarak ciddi olabilecek akut pankreatit meydana gelmiştir (sıklık: yaygın değil) (bkz. bölüm 4.8). Akut pankreatiti düşündüren klinik belirtiler, bulgular veya laboratuvar anormallikleri geliştiren, tigesiklin alan hastalarda akut pankreatit tanısı düşünülmelidir. Bildirilen olguların çoğu, en az bir haftalık tedaviden sonra gelişmiştir. Olgular, bilinen pankreatit risk faktörleri olmayan hastalarda bildirilmiştir. Hastalar genellikle tigesiklini bıraktıktan sonra iyileşmektedir. Pankreatit geliştirdiğinden şüphelenilen olgularda, tigesiklin ile tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Koagülopati

Tigesiklin, hem protrombin zamanını (PT) hem de aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatabilir. Ayrıca tigesiklin kullanımıyla hipofibrinojenemi bildirilmiştir. Bu nedenle, PT gibi kan koagülasyon parametreleri veya kan fibrinojeni dahil diğer uygun antikoagülasyon testi, tigesiklin ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir. Hastalığı ciddi olan hastalarda ve ayrıca antikoagülan kullanan hastalarda özel bakım önerilmektedir (bkz. bölüm 4.5).

Altta yatan hastalıklar

Altta yatan şiddetli hastalığı olan hastalarda enfeksiyonların tedavisi için tigesiklin kullanımındaki deneyim sınırlıdır.

kCYDE’de yapılan klinik çalışmalarda, tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen enfeksiyon tipi selülit (%58,6) olmuş, ardından majör apseler (%24,9) gelmiştir. Bağışıklığı baskılanmış olanlar gibi altta yatan ciddi hastalığı olan hastalar, dekübit ülseri enfeksiyonları olan hastalar veya 14 günden uzun süre tedavi gerektiren enfeksiyonları (örneğin nekrotizan fasiit) olan hastalar dahil edilmemiştir. Diyabet (%25,8), periferik vasküler hastalık (%10,4), intravenöz madde kullanımı (%4,0) ve HIV-pozitif enfeksiyon (%1,2) gibi komorbid faktörleri olan sınırlı sayıda hasta dahil edilmiştir. Eş zamanlı bakteremisi olan hastaların (%3,4) tedavisinde de sınırlı deneyim mevcuttur. Bu nedenle, bu tür hastaları tedavi ederken dikkatli olunması önerilir. Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastalarda yapılan büyük bir çalışmada elde edilen sonuçlar, tigesiklinin karşılaştırma ürününden daha az etkili olduğunu göstermiştir, bu nedenle bu hastalarda tigesiklin kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.1).

kIAE’de gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, tigesiklinle tedavi edilen hastalarda en sık görülen enfeksiyon tipi komplike apandisit (%50,3) olmuş, ardından komplike kolesistit (%9,6), bağırsak perforasyonu (%9,6), intra-abdominal apse (%8,7), gastrik veya duodenal ülser perforasyonu (%8,3), peritonit (%6,2) ve komplike divertikülit (%6,0) gibi daha az bildirilen diğer tanılar görülmüştür. Bu hastaların %77,8’inde cerrahi olarak belirgin peritonit görülmüştür. Bağışıklığı baskılanmış hastalar, APACHE II skorları >15 olan hastalar (%3,3) veya cerrahi olarak belirgin çoklu karın içi apseleri olan hastalar (%11,4) gibi altta yatan ciddi

hastalığı olan sınırlı sayıda hasta olmuştur. Eş zamanlı bakteremisi olan hastaların (%5,6) tedavisinde de sınırlı deneyim mevcuttur. Bu nedenle, bu tür hastaları tedavi ederken dikkatli olunması önerilir.

Klinik olarak belirgin barsak perforasyonuna sekonder kİAE'sı olan ağır hastalarda veya yeni başlayan sepsis veya septik şoku olan hastalarda tigesiklin uygulanacağı her durumda, kombinasyon antibakteriyel tedavinin kullanılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Kolestazın tigesiklin farmakokinetiği üzerindeki etkisi tam olarak belirlenmemiştir. Safra üzerinden atılım, toplam tigesiklin atılımının yaklaşık %50'sinden sorumludur. Bu nedenle, kolestaz görülen hastalar yakından izlenmelidir.

Neredeyse tüm antibakteriyel ilaçlarla psödomembranöz kolit bildirilmiştir ve hafif ile yaşamı tehdit eden düzeyler arasında değişen şiddette olabilir. Bu nedenle, bu tanının herhangi bir antibakteriyel ilacın uygulanması sırasında veya sonrasında diyare görülen hastalarda dikkate alınması önemlidir (bkz. bölüm 4.8).

Tigesiklin kullanımı, mantarlar da dahil olmak üzere duyarlı olmayan organizmaların aşırı büyümesine neden olabilir. Hastalar tedavi sırasında dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Sıçanlarda tigesiklin ile yapılan çalışmaların sonuçları, kemik renginde değişiklik olduğunu göstermiştir. Tigesiklin, diş gelişimi sırasında kullanılması halinde insanlarda kalıcı diş rengi değişikliği ile ilişkilendirilebilir (bkz. bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon

8 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda enfeksiyonların tedavisi için tigesiklin kullanımıyla ilgili klinik deneyim çok sınırlıdır (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). Buna bağlı olarak, çocuklarda kullanım, alternatif antibakteriyel tedavi mevcut olmayan klinik durumlarla sınırlandırılmalıdır.

Mide bulantısı ve kusma çocuklarda ve adölesanlarda çok yaygın advers reaksiyonlardır (bkz. bölüm 4.8). Olası dehidrasyona dikkat edilmelidir. Tigesiklin, pediyatrik hastalarda tercihen 60 dakikalık infüzyon boyunca uygulanmalıdır.

Yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da yaygın olarak karın ağrısı bildirilmektedir. Karın ağrısı pankreatit göstergesi olabilir. Pankreatit gelişirse, tigesiklin ile tedavi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri, hematolojik parametreler, amilaz ve lipaz, tigesiklin ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir.

TİGENEX, 8 yaşından küçük çocuklarda, bu yaş grubu için güvenlik ve etkinlik verileri olmadığından ve tigesiklin kalıcı diş rengi değişikliğiyle ilişkili olabileceğinden kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Tigesiklin ve varfarinin (25 mg tek doz) sağlıklı gönüllülere eş zamanlı uygulanması, R-varfarin ve S-varfarinin klirensinde sırasıyla %40 ve %23 azalma ve EAA'da sırasıyla %68 ve %29 artış ile sonuçlanmıştır. Bu etkileşimin mekanizması hala açıklanamamıştır. Mevcut veriler, bu etkileşimin anlamlı INR değişikliklerine yol açabileceğini düşündürmemektedir. Ancak, tigesiklin hem protrombin zamanını (PT) hem de aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatabileceği için, tigesiklin antikoagülanlar ile birlikte uygulandığında ilgili koagülasyon testleri yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4). Varfarin, tigesiklinin farmakokinetik profilini etkilememiştir.

Tigesiklin kapsamlı şekilde metabolize edilmez. Dolayısıyla, tigesiklin klirensinin CYP450 izoformlarının etkinliğini inhibe eden veya indükleyen etkin maddelerden etkilenmesi beklenmemektedir. In vitro olarak, tigesiklin CYP450 enziminin ne kompetitif inhibitörü ne de geri dönüşsüz inhibitörüdür (bkz. bölüm 5.2).

Tigesiklinin önerilen dozu yetişkin sağlıklı gönüllülere uygulandığında, digoksinin klirensini (0,5 mg'ı takiben günlük 0,25 mg) veya absorpsiyon hızını ya da derecesini etkilememiştir. Digoksin, tigesiklinin farmakokinetik profili üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. Bu nedenle, tigesiklinin digoksin ile birlikte kullanıldığı durumlarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkinliğini azaltabilir.

Tigesiklinin, takrolimus veya siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanılması, kalsinörin inhibitörlerinin serum dip konsantrasyonlarında bir artışa yol açabilir. Bu nedenle, ilaç toksisitesini önlemek için tigesiklin tedavisi sırasında kalsinörin inhibitörünün serum konsantrasyonları izlenmelidir.

Bir *in vitro* çalışmaya göre tigesiklin bir P-gp substratıdır. P-gp inhibitörleri (örn. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması tigesiklinin farmakokinetikini etkileyebilir (bkz. bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun ve etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkinliğini azaltabilir.

Gebelik dönemi

Gebelerde tigesiklin kullanımına dair hiçbir veri yoktur ya da sınırlı veri vardır. Hayvan deneylerinin sonuçları, TİGENEX'in üreme toksisitesine sebep olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Yüksek kalsiyum döngüsü ile dokulardaki zenginleşmeye ve kalsiyum şelat oluşumuna bağlı olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerde bilindiği gibi tigesiklin, hamileliğin ikinci yarısında uterus içinde maruz kalan fetüslerde ve 8 yaşından küçük çocuklarda kullanıldığında, kalıcı diş hasarı (renk değişimi ve mine bozukluğu) ve fetüste osifikasyon prosesinde gecikmeye sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

TİGENEX klinik durum tigesiklin ile tedavi gerektirmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Tigesiklin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda mevcut veriler tigesiklin/metabolitlerin süte geçtiğini göstermiştir. (Bkz. Bölüm 5.3). Bu risk yenidoğanlar/bebekler için göz ardı edilemez. Emzirmenin kesilmesi veya çocuğun emzirilmesinin yararı ve kadının tedavisinin yararı dikkate alınarak tigesiklin tedavisinden vazgeçilmesine/bırakılmasına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tigesiklinin insanlarda fertilite üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Sıçanlarda tigesiklin ile yürütülen klinik dışı çalışmalar, fertilite veya üreme performansı açısından zararlı etkilere işaret etmemektedir. Dişi sıçanlarda, EAA temelinde insan günlük dozunun 4,7 katına kadar maruziyetlerde, yumurtalıklar veya östrus döngülerinde bileşik ile ilişkili herhangi bir etki

olmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TİGENEX baş dönmesini de içeren sersemlik haline yol açabilir ve bu nedenle araç veya makina kullanma yeteneğini bozabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Faz 3 ve 4 klinik çalışmalarda tigesiklin ile tedavi edilen kCYDE ve kİAE hastalarının toplam sayısı 2.393'tür.

Klinik çalışmalarda, tıbbi ürünle ilişkili en yaygın tedaviye bağlı ortaya çıkan advers reaksiyonlar, genellikle erken dönemde (tedavinin 1-2. günlerinde) ortaya çıkan ve genellikle hafif veya orta şiddette olan, geri dönüşlü mide bulantısı (%21) ve kusma (%13) olmuştur.

TİGENEX ile bildirilen yan etkiler klinik çalışmaları ve pazarlama sonrası deneyimleri içermekte olup aşağıda listelenmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın : Pnömoni, abse, enfeksiyonlar, sepsis/septik şok

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Yaygın : Aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama (aPTT), protrombin zamanında uzama (PT)

Yaygın olmayan : Trombositopeni, enternasyonal normalize oranda (INR) artma

Seyrek : Hipofibrinojenemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor : Anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar* (bkz., Bölüm 4.3 ve 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın : Hipoglisemi, hipoproteinemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın : Sersemlik

Vasküler hastalıklar:

Yaygın : Flebit

Yaygın olmayan : Tromboflebit

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın : Bulantı, kusma, diyare
Yaygın : Karın ağrısı, anoreksi, dispepsi
Yaygın olmayan : Akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın : Serum aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği, serum alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, hiperbilirubinemi.
Yaygın olmayan : Sarılık, karaciğer hasarı (çoğunlukla kolestatik)
Bilinmiyor : Karaciğer yetmezliği* (bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın : Kaşıntı, döküntü
Bilinmiyor : Steven-Johnson sendromu dahil ciddi deri reaksiyonları*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın : Baş ağrısı, anormal doku iyileşmesi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
Yaygın olmayan : Enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, ağrı, ödem ve flebit.

Araştırmalar:

Yaygın : Serumda amilaz yükselmesi, kan üre azotunda (BUN) yükselme

*Pazarlama sonrası yaşanan advers reaksiyonlar

Seçilen advers reaksiyonların tanımı***Antibiyotik sınıf etkileri:***

Hafif düzeyden yaşamı tehdit edici boyutlara kadar değişik düzeylerde psödomembranöz kolit. (bkz., Bölüm 4.4)

Mantarlar dahil duyarlı olmayan organizmalarda çoğalma (bkz., Bölüm 4.4).

Tetrasiklin sınıf etkileri:

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzemektedir. Tetrasiklin sınıfına özgü advers reaksiyonlar arasında fotosensitivite, psödotümör serebri, pankreatit ve kan üre azotunda (BUN) yükselme, azotemi, asidoz, hiperfosfatemiye yol açan anti anabolik etki bulunmaktadır (bkz., Bölüm 4.4).

Tigesiklin, diş gelişimi sırasında kullanıldığında dişlerde kalıcı renk değişikliğine neden olabilir (bkz., Bölüm 4.4).

Faz 3 ve 4 kCYDE ve kIAE klinik çalışmalarında, enfeksiyonla ilgili ciddi advers etkiler, tigesiklin ile tedavi gören hastalarda karşılaştırma ajanına göre daha sık rapor edilmiştir

(%7,1'e karşılık %5,3). Sepsis/septik şok açısından karşılaştırma ajanı (%1,1) ile tigesiklin (%2,2) karşılaştırıldığında belirgin bir fark gözlenmiştir.

AST ve ALT anormallikleri tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda tedaviden sonra, karşılaştırıldığı ilacı kullanan hastalarda ise tedavi sırasında, daha sık görülmüştür.

Tüm Faz 3 ve 4 (kCYDE ve kİAE) çalışmalarda, tigesiklin alan hastaların %2,4'ünde (54/2.216) ve aktif karşılaştırma ürünleri alan hastaların %1,7'sinde (37/2.206) ölüm meydana gelmiştir.

Özel Popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

İki farmakokinetik (FK) çalışmasında çok limitli güvenlik verisi elde edilmiştir (bkz. bölüm 5.2). Bu çalışmada tigesiklin ile yeni veya beklenmedik bir güvenlik profili gözlenmemiştir.

Tigesiklinin güvenliliği, açık etiketli, artan tek doz FK çalışmasında, enfeksiyonlardan yakın zamanda iyileşen 8 ila 16 yaşları arasındaki 25 çocukta araştırılmıştır. Bu 25 gönüllüde tigesiklinin advers reaksiyon profili genellikle yetişkinlerdekiyle tutarlı olmuştur.

Tigesiklinin güvenliliği ayrıca kDYDE (n=15), kİAE (n=24) veya toplum kökenli pnömonisi (n=19) olan 8 ila 11 yaşları arasındaki 58 çocukta açık etiketli, artan çok dozlu FK çalışmasında araştırılmıştır. Bu 58 gönüllüde tigesiklinin advers reaksiyon profili, çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülen bulantı (%48,3), kusma (%46,6) ve serumda yüksek lipaz (%6,9) dışında, genellikle yetişkinlerdekiyle tutarlı olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda uygulanacak tedavi ile ilgili spesifik bir bilgi yoktur. TİGENEX'in sağlıklı gönüllülerde tek doz olarak 300 mg (60 dakika içinde, intravenöz) şeklinde uygulanması, bulantı ve kusma-insidansında artışa neden olmuştur. Tigesiklinin hemodiyaliz ile anlamlı miktarda atılımı mümkün değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyeller, tetrasiklinler
ATC kodu: J01AA12

Etki mekanizması

Bir glisilsiklin antibiyotik olan tigesiklin, bakterilerde ribozomların 30S altünitesine bağlanarak ve amino-asil tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girişini bloke ederek protein translasyonunu inhibe eder. Bu, uzayan peptid zincirine aminoasit moleküllerinin girişini engeller.

Genel olarak tigesiklinin bakteriyostatik olduğu kabul edilir. Minimum inhibitör konsantrasyonunun (MİK) 4 katında, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı tigesiklin ile koloni sayılarında 2-log azalma gözlenmiştir.

Direnç mekanizması

Tigesiklin, iki ana tetrasiklin direnç mekanizması olan ribozomal koruma ve efflux'un üstesinden gelebilir. Enterobacterler arasında tigesiklin ve minosikline dirençli izolatlar arasında çoklu ilaç direnci (MDR) efflux pompaları nedeniyle çapraz direnç gösterilmiştir. Tigesiklin ve çoğu antibiyotik sınıfı arasında hedef bazlı çapraz direnç yoktur.

Tigesiklin *Proteeae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın kromozomal olarak kodlanmış çoklu ilaç efluks pompasına duyarlıdır. *Proteeae* ailesi patojenleri (*Proteus spp.*, *Providencia spp.* ve *Morganella spp.*) *Enterobacteriaceae*'ın diğer türlerine nazaran genellikle tigesikline karşı daha az duyarlıdır. Her iki gruptaki duyarlılığın azalması spesifik olmayan AcrAB çoklu ilaç efluks pompasının fazla ekspresyonuna bağlanmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'de duyarlılığın azalması AdeABC efluks pompasının fazla ekspresyonuna bağlanmaktadır.

Diğer antibakteriyel ilaçlarla kombinasyon halinde antibakteriyel aktivite

In vitro çalışmalarda, tigesiklin ve diğer yaygın olarak kullanılan antibiyotik sınıfları arasında antagonizm nadiren gözlenmiştir.

Avrupa Komitesi Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (EUCAST) tarafından yayınlanan minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK) eşik değerleri aşağıdaki gibidir:

EUCAST Sınır Değerleri		
Patojen	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) sınır değeri (mg/l)	
	≤Duyarlı	>Dirençli
<i>Enterobacterales:</i> <i>Escherichia coli</i> ve <i>Citrobacter koseri</i> : (†)	≤0,5	>0,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,5	>0,5
<i>Enterococcus spp.</i>	≤0,25	>0,25

<i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G	≤0,125	>0,125
--	--------	--------

(†) Diğer Enterobacterler için tigesiklinin etkinliği farklılık gösterir; *Proteus* spp., *Morganella morganii* ve *Providencia* spp'de yetersiz iken diğer türlerde değişken olabilir.

Anaerobik bakteriler için polimikrobiyal intra-abdominal enfeksiyonlarda klinik olarak etkililik kanıtları olmakla birlikte MİK değerleri, FK/FD verileri ve klinik çıktılar arasında bir korelasyon yoktur. Bu yüzden duyarlılık eşik değeri verilmemiştir. Bilinmelidir ki *Bacteroides* ve *Clostridium* cins organizmalar için MİK dağılımı geniş olup 2 mg/L tigesiklini aşan değerleri içerebilir.

Tigesiklinin enterekoklara karşı klinik etkililiği olduğuna dair sınırlı kanıt bulunmaktadır. Ayrıca klinik çalışmalarda polimikrobiyal intra-abdominal enfeksiyonların tigesiklin tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir.

Duyarlılık

Kazanılmış direncin prevalansı, seçili türler için coğrafi olarak ve zamanla değişiklik gösterebilir ve özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisi sırasında direnç ile ilgili lokal bilgiler talep edilir. Gerektiğinde, lokal direnç prevalansı açısından ilacın en azından bazı enfeksiyon türlerinde kullanımının sorgulanabilir olduğu durumlarda uzman tavsiyesi alınmalıdır.

Patojen
Yaygın Şekilde Duyarlı Türler
<u>Gram-pozitif Aeroblar</u> <i>Enterococcus</i> türleri † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> grubu* (<i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> ve <i>S. constellatus</i> dahil) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Viridans grup streptokoklar <u>Gram negatif aeroblar</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaerob bakteriler</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. †

<i>Prevotella</i> spp.
Kazanılmış direncin problem olabileceği türler
<u>Gram negatif aeroblar</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>Aeroblar</u> <i>Bacteroides fragilis</i> grubu†
Patojen
Yapısal olarak dirençli organizmalar
<u>Gram-negatif aeroblar</u> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

* Klinik çalışmalarda gösterilen aktivitenin tatmin edici olduğu şeklinde değerlendirilen türleri belirtmektedir.

† Bölüm 5.1'e bakınız, eşik değerleri yukarıdadır.

Kardiyak Elektrofizyoloji

Randomize, plasebo ve aktif, kontrollü dört kollu çapraz QTc çalışmasında 46 sağlıklı gönüllüde, tigesiklinin 50 mg veya 200 mg'lık tek bir intravenöz dozunun QTc aralığı üzerinde anlamlı etkisi gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Açık-etiketli, artan çoklu doz çalışmasında, 8 ila 11 yaşları arasında kİAE veya kDYDE'li 39 çocuğa tigesiklin (0,75, 1 veya 1,25 mg/kg) uygulanmıştır. Tüm hastalar, 4. günde veya sonrasında oral antibiyotiğe geçiş seçeneği ile birlikte, art arda en az 3 gün ila en fazla 14 güne kadar IV tigesiklin almıştır.

Klinik iyileşme, tedavinin son dozun uygulanmasından 10 ve 21 gün sonra değerlendirilmiştir.

Modifiye tedavi etme amaçlı (mITT) popülasyon sonuçlarındaki klinik cevabın özeti

aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Klinik tedavi/mITT popülasyonu			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Endikasyon	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
kİAE	6/6 (100.0)	3/6 (50.0)	10/12 (83.3)
kDYDE	3/4 (75.0)	5/7 (71.4)	2/4 (50.0)
Genel	9/10 (90.0)	8/13 (62.0%)	12/16 (75.0)

Bu çalışmada birlikte kullanılan başka antibiyotikler de olduğu için, gösterilen etkinlik verileri dikkatli incelenmelidir. Ayrıca, az hasta sayısı da dikkate alınmalıdır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Tigesiklin intravenöz yolla uygulanır, dolayısıyla biyoyararlanımı %100'dür.

Dağılım:

Klinik çalışmalarda gözlemlenen konsantrasyonlarda (0,1-1,0 µg/mL) tigesiklinin *in vitro* plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama %71-%89 arasındadır. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar tigesiklinin dokulara hızlı bir şekilde dağıldığını ortaya koymuştur.

¹⁴C-tigesiklinin tek doz veya çoklu dozlar halinde verildiği sıçanlarda, radyoaktivitenin birçok dokuya iyi bir şekilde dağıldığı, en fazla tutulum olan bölgelerin ise kemik, kemik iliği, tükürük bezleri, tiroid bezi, dalak ve böbrekler olduğu görülmüştür. İnsanlarda tigesiklinin kararlı durum dağılım hacmi ortalama 500-700 L (7-9 L/kg)'dır ve bu değerler, tigesiklinin insanlarda plazma dışında dokulara yaygın bir şekilde dağıldığının bir ifadesidir.

Tigesiklinin kan-beyin bariyerini geçebildiğine dair veri bulunmamaktadır.

100 mg başlangıç dozu takiben her 12 saatte bir 50 mg tigesiklin verilen bir klinik farmakoloji çalışmasında 30 dakika infüzyon için kararlı durum serum tigesiklin C_{maks} değeri 866±233 ng/mL 60 dakika infüzyon için kararlı durum serum tigesiklin C_{maks} değeri 634±97 ng/mL'dir. Kararlı durum EAA_{0-12saat} değeri 2349±850 ng.s/mL'dir.

Biyotransformasyon:

Ortalama olarak, tigesiklinin %20'sinden azının atılımdan önce metabolize olduğu tahmin edilmektedir. Sağlıklı erkek gönüllülerde, ¹⁴C-tigesiklin uygulamasının ardından idrar ve feçeste saptanan başlıca ¹⁴C işaretli materyal, tigesiklin olmuştur fakat, bir glukronid (N-asetil metaboliti) metaboliti ve tigesiklin epimeri de bulunmuştur.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, sitokrom P450 (CYP) izoformlarından 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 aracılığıyla gerçekleşen metabolizmaların tigesiklin ile kompetitif inhibisyon ile inhibe edilmediği gösterilmiştir. Ayrıca tigesiklin CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A inhibisyonunda NADPH'e bağımlılık göstermemiş olup bu durum CYP enzimlerinin mekanizma bazlı inhibisyonunun olmadığı hakkında fikir vermiştir.

Eliminasyon:

¹⁴C-tigesiklin uygulamasının ardından idrar ve feçeste total radyoaktivitenin saptanması, verilen dozun %59'unun safra/feces, %33'ünün ise idrarla atıldığını göstermektedir. Genel olarak tigesiklinin primer atılım yolu ve şekli, değişmemiş tigesiklin halinde safra yolu ile atılımdır. Değişmemiş haldeki tigesiklinin glukuronidasyonu ve idrarla atılımı sekonder yollardır.

Tigesiklinin toplam klirensi intravenöz infüzyon sonrası 24L/s'dir. Renal klirens toplam klirensin %13'üdür. Tigesiklin bireyler arası çeşitliliğin yüksek olmasına rağmen 42 saatlik çoklu dozdan sonra serumdan ortalama terminal yarılanma ömrü ile polieksponansiyel eliminasyon gösterir.

Caco-2 hücreleri kullanılan *in vitro* çalışmalar, tigesiklinin digoksin akışını inhibe etmediğini göstermekte ve bu durum, tigesiklinin bir P-glikoprotein (P-gp) inhibitörü olmadığını düşündürmektedir. Bu *in vitro* bilgi, yukarıda açıklanan *in vivo* ilaç etkileşimi çalışmasında kaydedilen digoksin klirensi üzerinde tigesiklinin etkisi olmamasıyla tutarlıdır (bkz. bölüm 4.5).

P-gp'yi aşırı üreten hücre hattının kullanıldığı bir *in vitro* çalışmaya göre tigesiklin bir P-gp substratıdır. P-gp aracılı taşınmanın tigesiklinin *in vivo* eğilimine potansiyel katkısı bilinmemektedir. P-gp inhibitörleri (örn. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması tigesiklinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

TİGENEX doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

Hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda tigesiklinin tek-doz farmakokinetiğinin değişmediği gözlemlenmiştir. Buna karşılık orta düzeyde karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh B), tigesiklinin yarılanma ömrü %23 uzamış ve sistemik klirensi de %25 azalmıştır. Ayrıca, ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh C), tigesiklinin yarılanma ömrü %43 uzamış, klirensi ise %55 azalmıştır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tigesiklinin tek doz farmakokinetiğinin değişmediği gözlemlenmiştir (kreatin klirensi <30 mL/dk, n=6). İleri derecede böbrek yetmezliğinde EAA, normal böbrek fonksiyonları olanlara oranla %30 artmıştır (bkz. bölüm 4.2).

Geriatrik popülasyon:

Sağlıklı yaşlı vakalar ile genç vakalar arasında farmakokinetik özellikler açısından önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik Hastalar:

Tigesiklin farmakokinetiği 2 çalışmada araştırılmıştır. Birinci çalışma 30 dakika boyunca intravenöz olarak tek doz tigesiklin alan (0, 5, 1 veya 2 mg/kg, sırasıyla en yüksek 50 mg, 100 mg ve 150 mg doza kadar) 8-16 yaş arası (n=24) kapsamaktadır. İkinci çalışma ise 30 dakika boyunca her 12 saatte bir intravenöz olarak çoklu doz tigesiklin alan (0,75, 1 veya 1,25 mg/kg, maksimum 50 mg doza kadar) 8-11 yaş arası (n=47) kapsamaktadır. Bu çalışmalarda herhangi bir yükleme dozu uygulanmamıştır. Gözlemlenen farmakokinetik parametreler aşağıda verilmiştir.

Çocuklarda 1 mg/kg'a normalize edilen doz ortalama $\pm$ SD tigesiklin C_{maks} ve EAA			
Yaş (yıl)	N	C _{maks} (ng/mL)	EAA (ng.s/mL)*
Tek Doz			
8-11	8	3881 $\pm$ 6637	4034 $\pm$ 2874
12-16	16	8508 $\pm$ 11433	7026 $\pm$ 4088
Çoklu doz			
8-11	42	1911 $\pm$ 3032	2404 $\pm$ 1000

*tek doz EAA_{0-∞}, çoklu doz EAA_{0-12s}

Önerilen 100 mg yükleme dozu ve her 12 saatte bir 50 mg sonrası hedef EAA_{0-12s} yaklaşık 2500 ng.s/mL'dir.

Her iki çalışmanın popülasyon FK analizinde, 8 yaş ve üstü yaştaki çocuklarda vücut ağırlığı tigesiklin klirensinin bir kovaryantı olarak tanımlandı. 8 ile <12 yaş arası çocuklarda her 12 saatte bir 1,2 mg/kg tigesiklin (maksimum doz; her 12 saatte 50 mg) ve 12 ile 18 yaş arası adölesanlarda her 12 saatte 50 mg tigesiklin uygulanması, onaylanmış doz rejimi ile tedavi edilen erişkinlerdeki gözlemlenenlerle, karşılaştırılabilir maruziyete neden olacaktır.

Bu çalışmalarda, birçok çocukta erişkin hastalardan daha yüksek C_{maks} değerleri gözlemlendi. Sonuç olarak, çocuklar ve ergenlerde tigesiklinin infüzyon hızına dikkat edilmelidir.

Cinsiyet:

Erkek ve kadınlar arasında tigesiklinin klirensi açısından klinik olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. EAA değerinin kadınlarda erkeklere oranla %20 daha fazla olması tahmin edilmiştir.

Irk:

Tigesiklinin klirensinde ırka bağılı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Kilo:

Vücut ağırlığı ≥ 125 kg olan kişilerin de dahil olduğu farklı kilolu hastalarda klirens, ağırlık-normalize klirens ve EAA değerleri kayda değer farklı değildir. Vücut ağırlığı ≥ 125 kg olan kişilerde EAA %24 daha azdı. Vücut ağırlığı ≥ 140 kg ve üzeri olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan çoklu doz toksisite çalışmalarında sıçan ve köpeklerdeki EAA değerleri baz alınarak insandaki günlük dozların sırasıyla 8,0 ve 10,0 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları ile kemik iliğinde hiposellülerite ve renal ve gastrointestinal yan etkiler ile birlikte lenfoid tükenmesi/lenf bezleri, dalak ve timus atrofisi, eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit sayısında azalma gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin iki hafta doz uygulaması sonrasında geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir.

Kemiğin renk değiştirmesi sıçanlarda gözlenmiş olup iki hafta doz uygulaması sonrasında geri dönüşümlü değildir.

Hayvan çalışmaları sonuçlarına göre tigesiklin plasentayı geçerek fetal dokularda bulunmuştur. Üreme toksisite çalışmalarında tigesiklin ile sıçan ve tavşanlarda fetal ağırlıkta azalma (ossifikasyonda gecikme ile ilgilidir) ve tavşanlarda fetal kayıp gözlenmiştir. Tigesiklin sıçan veya tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda EAA değeri baz alınarak insandaki günlük dozun 4,7 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları çiftleşmeyi veya fertilitiyi etkilememiştir. Dişi sıçanlarda, EAA temelinde insan günlük dozunun 4,7 katına kadar maruziyetlerde, yumurtalıklar veya östrus döngülerinde bileşik ile ilişkili herhangi bir etki olmamıştır.

^{14}C -işaretlenmiş tigesiklin kullanılan hayvan çalışmaları tigesiklinin emziren sıçanlarda süte geçtiğini göstermiştir. Tigesiklinin kısıtlı oral biyoyararlanımı ile uyumlu olarak tigesiklinin maternal süte geçmesi sonucu emzirilen yavrularda tigesikline çok az veya herhangi bir sistemik maruziyet gözlenmemiştir.

Hayvanlarda tigesiklinin karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için yapılan yaşam süresi çalışmaları yapılmamıştır, ancak tigesiklin kısa süreli genotoksisite çalışmaları negatif olmuştur.

Hayvan çalışmalarında tigesiklinin bolus I.V. uygulaması ile birlikte bir histamin yanıtı ortaya çıktığı görülmüştür. Bu etkiler, sırasıyla sıçan ve köpeklerde, EAA'ya göre insandaki günlük dozların 14 ve 3 katı dozlarda kullanımı ile ortaya çıkmıştır.

Tigesiklin uygulamasının ardından sıçanlarda herhangi bir fotosensitivite bulgusuna rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Maltoz monohidrat

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Aşağıda belirtilen ilaçlar, TİGENEX ile aynı setten eşzamanlı olarak verilmemelidir: Amfoterisin B, amfoterisin B likit kompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol ve pH'nın 7'nin üzerine çıkmasına neden olabilecek intravenöz çözeltiler.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rekonstitüe edildiğinde, tigesiklin oda sıcaklığında (25 °C) 24 saate kadar (flakonda 6 saate kadar, IV torbasında geri kalan 18 saat boyunca) saklanabilir.

Alternatif olarak 9 mg/mL (%0,9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür çözeltileri veya 50 mg/mL (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz çözeltisi ile karıştırılan tigesiklin rekonstitüe edilen çözeltinin I.V. torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2-8 °C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Alu Flip off kırmızı kapak ve bromobutil gri liyofilize kauçuk tıpa ile kapatılmış 5 ml'lik renksiz Tip I cam 10 adet flakonluk ambalajlarda sunulur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

10 mg/mL tigesiklin konsantrasyonu elde etmek için toz, 5,3 mL enjeksiyonluk 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi, 50 mg/mL (%5)' lik enjeksiyon için dekstroz çözeltisi veya enjeksiyonluk Laktatlı Ringer çözeltisi ile rekonstitüye edilmelidir. Flakon, ilaç tamamen çözünene kadar hafifçe döndürülmelidir. Daha sonra, rekonstitüye edilmiş çözeltinin 5 mL'si, hemen flakondan çekilmeli ve 100 mL intravenöz infüzyon torbasına ya da başka uygun infüzyon kabına (ör. cam şişe) eklenmelidir.

100 mg'lık doz için iki flakon kullanılarak 100 mL intravenöz torbaya veya başka uygun infüzyon kabına (ör. cam şişe) rekonstitüye edilmelidir. Not: Flakon %6 fazlalık içerir. Dolayısıyla, sulandırılmış çözeltinin 5 mL'si, 50 mg etkin maddeye eşdeğerdir.

Rekonstitüye edilmiş çözelti sarı-turuncu renkte olmalıdır; bu renk oluşmamışsa çözelti atılmalıdır. Parenteral ürünler, uygulama öncesinde parçacıklı madde ve renk değişikliği (ör. yeşilden siyaha) için görsel olarak kontrol edilmelidir. Rekonstitüye edildiğinde oda sıcaklığında 24 saate kadar (flakonda 6 saate kadar, I.V. torbasında geriye kalan süre boyunca) saklanabilir. Alternatif olarak 9 mg/mL (%0,9)' luk enjeksiyon için sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/mL (%5)' lik enjeksiyon için dekstroz çözeltisi ile karıştırılan tigesiklin rekonstitüye edilen çözeltinin I.V. torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2-8°C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

TİGENEX, özel bir hat aracılığıyla veya bir set aracılığıyla intravenöz yoldan uygulanmalıdır. Çeşitli etkin maddelerin sıralı infüzyonu için aynı intravenöz hat kullanılıyorsa bu hat, tigesiklin infüzyonu öncesinde ve sonrasında, ya enjeksiyonluk sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) çözeltisi ya da enjeksiyonluk dekstroz 50 mg/mL (%5) çözeltisi ile yıkanmalıdır. Enjeksiyon, bu ortak hat aracılığıyla tigesiklin ve diğer tüm müstahzarlarla uyumlu bir infüzyon çözeltisi ile gerçekleştirilmelidir (bkz. bölüm 6.2).

Bu müstahzar yalnızca tek kullanımlıktır.

Geçimli intravenöz çözeltileri şunlardır: enjeksiyon için 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi, enjeksiyon için 50 mg/mL (%5) dekstroz çözeltisi ve enjeksiyon için Laktatlı Ringer çözeltisi.

Enjeksiyonluk %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile sulandırılmış tigesiklinin aynı setten verildiğinde aşağıda belirtilen tıbbi ürünler veya çözücülerle geçimli olduğu gösterilmiştir: Amikasin, dobutamin, dopamin HCl, gentamisin, haloperidol, Laktatlı Ringer çözeltisi, lidokain HCl, metoklopramid, morfin, norepinefrin, piperasilin/tazobaktam (EDTA formülasyonu), potasyum klorür, propofol, ranitidin HCl, teofilin, tobramisin.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Haver Trakya İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ulaş OSB Mah. D100 Cad. No:28/1, Ergene 2 OSB
Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: (0282) 655 55 05

8. RUHSAT NUMARASI

2018/245

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 04.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ