KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Tygacil 50 mg IV infüzyonluk çözelti için liyofilize toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tigesiklin

Her 5 ml TYGACİL flakonu 50 mg tigesiklin içerir. Sulandırıldıktan sonra 1 ml çözelti, 10 mg tigesiklin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit……..pH ayarlamak için gerektiği kadar

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz (infüzyonluk toz).
Turuncu renkte kek veya toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TYGACİL, yetişkinlerde ve sekiz yaşından büyük çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1):

- Diyabetik ayak enfeksiyonları hariç, komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (kCYDE) (bkz. bölüm 4.4);
- Komplike karın içi enfeksiyonlar (kİAE).

TYGACİL yalnızca diğer alternatif antibiyotiklerin uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

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, pediyatrik 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 ayarlamasına gerek yoktur (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 TYGACİL'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir. TYGACİL, dişlerde oluşabilecek renk değişikliklerinden dolayı 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

TYGACIL, 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).

kİAE'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.

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

Yardımcı madde bilgisi

Bu tıbbi ürün 5 ml çözelti başına 1 mmol'den az sodyum (23 mg) 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 (25mg 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 dönüşümsüz inhibitörüdür (bkz. bölüm 5.2).

Tigesiklinin önerilen dozu yetişkin sağlıklı gönüllülere uygulandığında, digoksinin klirensini (0,5 mg'ı takiben günlük 0,25 mg) veya absorbsiyon 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 eş zamanlı kullanımı, oral kontraseptif etkililiğini azaltabilir.

Takrolimus veya siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri ile tigesiklinin eş zamanlı kullanılması, kalsinörin inhibitörlerinin serum dip konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Bu nedenle, ilaç toksisitesini önlemek için tigesiklin ile tedavi 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 farmakokinetiğini 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 etkililiğini azaltabilir.

Gebelik dönemi
Tigesiklinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. Hayvan deneylerinin sonuçları, TYGACİL'in üreme toksisitesine sebep olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Yüksek kalsiyum döngüsü ile dokulardaki zenginleşmeye ve kalsiyum şelat kompekslerinin 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). TYGACİL gebelikte, klinik durum tigesiklin ile tedavi gerektirmedikçe kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Tigesiklin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut veriler tigesiklin/metabolitlerin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu risk yenidoğanlar/bebekler için göz ardı edilemez. Emzirmenin kesilmesine veya tigesiklin tedavisinin kesilmesine/tedaviden kaçınılmasına, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak 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

Sersemlik meydana gelebilir ve bu durumun araç sürme ve makine kullanımı üzerinde etkisi olabilir (bkz. bölüm 4.8).

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.

TYGACİL ile bildirilen yan etkiler klinik çalışmaları ve pazarlama sonrası deneyimleri içermekte olup aşağıda listelenmiştir.
İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın : Sepsis/septik şok, pnömoni, apse, enfeksiyonlar

Kan ve lenf sistemi 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, dispepsi, anoreksi
Yaygın olmayan : Akut pankreatit (bkz. bölüm 4.4)

Hepato-biliyer 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 derialtı dokusu hastalıkları:
Yaygın : Kaşıntı, döküntü
Bilinmiyor : Steven-Johnson sendromu dahil ciddi deri reaksiyonları*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın : İyileşmede bozulma, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı
Yaygın olmayan : Enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, ağrı, ödem ve flebit

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

*Pazarlama sonrası tanımlanan 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 olmak üzere duyarlı olmayan organizmalarda aşırı 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 (bkz. bölüm 4.4) veya fiks ilaç erüpsiyonu bulunmaktadır.

Tigesiklin, diş gelişimi sırasında kullanıldığında dişlerde kalıcı renk değişikliği ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Faz 3 ve 4 kCYDE ve kİAE klinik çalışmalarında, enfeksiyonla ilişkili 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) çalışmasından çok sınırlı güvenlilik verisi mevcuttur (bkz. bölüm 5.2). Bu çalışmalarda tigesiklin ile yeni veya beklenmedik bir güvenlilik endişeleri 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 güvenliği ayrıca kCYDE (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. Sağlıklı gönüllülerde 60 dakikada 300 mg'lık tek bir dozda intravenöz tigesiklin uygulaması, 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 antibakteriyel ilaçlar, 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 efflux pompalarına karşı duyarlıdır. *Proteeae* ailesinde yer alan patojenler, (*Proteus* spp., *Providencia* spp. ve *Morganella* spp.), diğer *Enterobacterler* üyelerine göre tigesikline karşı daha az duyarlıdır. Her iki grupta da azalan duyarlılık, spesifik olmayan AcrAB çoklu ilaç efflux pompasının aşırı ekspresyonuna bağlanmıştır. *Acinetobacter baumannii*'de azalan duyarlılık, AdeABC efflux pompasının aşırı ekspresyonuna bağlanmıştır.

Diğer antibakteriyel ilaçlarla kombinasyon halinde antibakteriyel aktivite

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

Sınır değerler

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) sınır değerleri aşağıdaki gibidir:

EUCAST Sınır Değerleri		
Patojen	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) sınır değeri (mg/l)	
	≤Duyarlı	**>Dirençli**
Enterobacterales: *Escherichia coli* ve *Citrobacter koseri*: (†)	≤0,5	>0,5
Staphylococcus spp.	≤0,5	>0,5
Enterococcus spp.	≤0,25	>0,25
Streptococcus 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 etkililiğin klinik kanıtı vardır, ancak MİK değerleri, FK/FD verileri ve klinik sonuç arasında bir korelasyon yoktur. Bu nedenle, duyarlılık için herhangi bir sınır değeri verilmemektedir. Bacteroides ve Clostridium cinsi organizmaların MİK dağılımlarının geniş olduğu ve 2 mg/l tigesiklin üzerinde değerler içerebildiği unutulmamalıdır.

Tigesiklinin enterokoklara karşı klinik etkililiğine dair sınırlı kanıt vardır. Ancak klinik çalışmalarda polimikrobiyal intra-abdominal enfeksiyonların tigesiklin ile tedaviye 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
Gram-pozitif Aeroblar *Enterococcus* spp.† *Staphylococcus aureus** *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus haemolyticus* *Streptococcus agalactiae** *Streptococcus anginosus* grubu* (*S. anginosus, S. intermedius ve S. constellatus* dahil) *Streptococcus pyogenes** Viridans grubu streptokoklar Gram-negatif Aeroblar *Citrobacter freundii** *Citrobacter koseri* *Escherichia coli** Anaeroblar *Clostridium perfringens*† *Peptostreptococcus* spp.† *Prevotella* spp.
Kazanılmış direncin sorun olabileceği türler
Gram-negatif Aeroblar *Acinetobacter baumannii* *Burkholderia cepacia* *Enterobacter cloacae** *Klebsiella aerogenes* *Klebsiella oxytoca** *Klebsiella pneumoniae** *Stenotrophomonas maltophilia* Anaeroblar *Bacteroides fragilis* grubu†

Patojen
Yapısal olarak dirençli organizmalar
Gram-negatif Aeroblar *Morganella morganii* *Proteus* spp. *Providencia* spp. *Serratia marcescens* *Pseudomonas aeruginosa*

* klinik çalışmalarda etkinliğin tatmin edici şekilde gösterildiği kabul edilen türleri ifade eder.
† bkz. yukarıdaki bölüm 5.1, *Sınır değerler*.

Kardiyak Elektrofizyoloji

Randomize, plasebo ve aktif, kontrollü, dört kollu çapraz tasarımlı 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 kCYDE'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, edavinin son dozu uygulandıktan sonra 10 ila 21 gün arasında değerlendirilmiştir. Modifiye tedavi etme amaçlı (mITT) popülasyon sonuçlarındaki klinik cevabın özeti aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Klinik iyileşme / mITT popülasyonu			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Endikasyon	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)
kİAE	6/6 (100)	3/6 (50)	10/12 (83,3)
kCYDE	3/4 (75)	5/7 (71,4)	2/4 (50)
Genel	9/10 (90)	8/13 (62)	12/16 (75)

Bu çalışmada birlikte kullanılan başka antibiyotikler de olduğu için, gösterilen etkililik verileri dikkatli incelenmelidir. Ayrıca, az sayıda hasta olduğu 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 µg/mL) tigesiklinin *in vitro* plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak %71-%89 arasındadır. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar tigesiklinin dokulara hızlı bir şekilde dağıldığını ortaya koymuştur.

^{14}C-tigesiklinin tek doz veya çoklu dozlar halinde verildiği sıçanlarda, radyoaktivitenin birçok dokuya iyi bir şekilde dağıldığı, en fazla tutulum olan bölgelerin ise kemik iliği, tükürük bezleri, tiroid bezi, dalak ve böbrekler olduğu görülmüştür. İnsanlarda tigesiklinin kararlı durum dağılım hacminin ortalama 500 ila 700 L (7 ila 9 L/kg) olması, tigesiklin'in plazma hacminin ötesine geniş ölçüde dağıldığını ve dokulara konsantre olduğunu gösterir.

Tigesiklinin kan-beyin bariyerini geçebildiğine dair veri bulunmamaktadır.

100 mg başlangıç dozu takiben her 12 saatte bir 50 mg tigesiklin verilen klinik farmakoloji çalışmalarında 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 ise 634±97 ng/ml'dir. Kararlı durum $EAA_{0\text{-}12saat}$ değeri 2.349±850 ng.s/ml'dir.

Biyotransformasyon:
Ortalama olarak, tigesiklinin %20'sinden azının atılımdan önce metabolize olduğu tahmin edilmektedir. Sağlıklı erkek gönüllülerde, ^{14}C-tigesiklin uygulanmasını takiben değişmemiş tigesiklin, idrar ve dışkıda geri kazanılan primer ^{14}C etiketli materyal olmuştur; ancak bir glukuronid, bir N-asetil metaboliti ve bir tigesiklin epimeri de mevcut olmuştur.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, tigesiklinin sitokrom P450 (CYP) izoformlarından 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4'ün aracılık ettiği metabolizmayı kompetitif inhibisyon ile inhibe etmediği 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:
^{14}C-tigesiklin uygulamasının ardından idrar ve dışkıda total radyoaktivitenin geri kazanımı, verilen dozun %59'unun safra/dışkı, %33'ünün ise idrarla atıldığını göstermektedir. Genel olarak tigesiklinin primer eliminasyon 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 yaklaşık %13'üdür. Tigesiklin bireyler arası çeşitliliğin yüksek olmasına rağmen, 42 saatlik çoklu dozdan sonra serumdan ortalama terminal yarılanma ömrü ile poliekspоnansiyel 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'yı aşırı üreten hücre dizisinin kullanıldığı bir *in vitro* çalışmaya göre tigesiklin bir P-gp substratıdır. P-gp aracılı taşımanın 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:
TYGACİL doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:
Hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda tigesiklinin tek-doz farmakokinetik dağılımının 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 (bkz. bölüm 4.2).

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

Geriyatrik popülasyon:
Sağlıklı yaşlı gönüllüler ile genç gönüllüler arasında farmakokinetik özellikler açısından önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:
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 arasındaki çocukları (n=24) kapsamaktadır. İkinci çalışma ise her 12 saatte bir 30 dakika boyunca intravenöz olarak çoklu doz tigesiklin dozu (0,75, 1 veya 1,25 mg/kg maksimum 50 mg'a kadar) alan 8 ila 11 yaşındaki çocuklarda yapılmıştır. Bu çalışmalarda herhangi bir yükleme dozu uygulanmamıştır. Farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Çocuklarda 1 mg/kg'a normalize edilen doz ortalama ± SD tigesiklin C_{maks} ve EAA			
Yaş (yıl)	N	C_{maks} (ng/mL)	EAA (ng.sa/mL)*
Tek Doz			
8-11	8	3.881 ± 6.637	4.034 ± 2.874
12-16	16	8.508 ± 11.433	7.026 ± 4.088
Çoklu doz			
8-11	42	1.911 ± 3.032	2.404 ± 1.000

* tek doz $EAA_{0-\infty}$, çoklu doz EAA_{0-12sa}

Önerilen 100 mg yükleme dozu ve her 12 saatte bir 50 mg sonrası hedef EAA_{0-12sa} yetişkinlerde yaklaşık 2.500 ng.sa/mL'dir.

Her iki çalışmanın popülasyon FK analizinde, 8 yaş ve üstü yaştaki çocuklarda vücut ağırlığı tigesiklin klirensinin bir eşdeğişkeni olarak tanımlanmıştır. 8 ile <12 yaş arası çocuklarda her 12 saatte bir 1,2 mg/kg tigesiklin (12 saatte bir en yüksek 50 mg doza kadar) ve 12 ile 18 yaş arası adölesanlarda her 12 saatte bir 50 mg tigeksiklin uygulanmasının, onaylanmış doz rejimi ile tedavi edilen erişkinlerdeki gözlemlenenlerle, karşılaştırılabilir maruziyetlerle sonuçlanması muhtemeldir.

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

Cinsiyet:
Erkek ve kadınlar arasında tigesiklinin klirensinde klinik olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. EAA değerinin kadınlarda erkeklere oranla %20 daha fazla olduğu tahmin edilmiştir.

Irk:
Tigesiklinin klirensinde ırka bağlı 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 farklılık göstermemiştir. Vücut ağırlığı ≥125 kg olan kişilerde EAA %24 daha düşük olmuştur. Vücut ağırlığı ≥140 kg ve üzeri olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, sıçan ve köpeklerdeki EAA değerleri baz alınarak insandaki günlük dozların sırasıyla 8 ve 10 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları ile kemik iliğinde hiposellülerite ve renal ve gastrointestinal yan etkiler ile bağlantılı olarak lenf nodları, dalak ve timusta lenfoid deplesyon/atrofi, eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit sayısında azalma gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin iki haftalık doz uygulaması sonrasında geri dönüşlü olduğu gösterilmiştir.

İki haftalık doz uygulaması sonrasında sıçanlarda kemiğin renk değiştirmesi gözlenmiş olup geri dönüşlü olmamıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, tigesiklinin plasentayı geçtiğini ve fetal dokularda bulunduğunu göstermektedir. Üreme toksisite çalışmalarında tigesiklin ile sıçan ve tavşanlarda fetal ağırlıkta azalma (ossifikasyonda gecikme ile ilgilidir) gözlenmiştir. Tigesiklin sıçan veya tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda EAA değeri baz alınarak insandaki günlük dozun 4.7 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları çiftleşmeyi veya fertiliteyi 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 hemen geçtiğini göstermiştir. Tigesiklinin kısıtlı oral biyoyararlanımı ile uyumlu olarak tigesiklinin maternal süte geçmesi sonucu emzirilen yavrularda tigesiklinin sistemik maruziyeti çok azdır veya hiç yoktur.

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

Hayvan çalışmalarında, tigesiklinin bolus intravenöz uygulaması ile birlikte bir histamin yanıtı ortaya çıktığı görülmüştür. Bu etkiler, sırasıyla sıçan ve köpeklerde, EAA'ya göre insan günlük dozunun 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

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit (pH ayarlamak için)

6.2 Geçimsizlikler

Aşağıdaki etkin maddeler tigesiklin ile aynı setten eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır: Amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleksi, diazepam, esomeprazol, omeprazol ve pH'ın 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.

Rekonstitüye 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 çözeltisi veya 50 mg/ml (%5)' lik enjeksiyon için dekstroz çözeltisi ile karıştırılan tigesiklin rekonstitüye edilen çözeltisinin I.V. torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2-8˚ C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri bütil kauçuk tıpa ve geçmeli alüminyum kıvrımlı conta ile kapatılmış 5 ml Tip 1 şeffaf cam flakon. 10 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.

TYGACİL, 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

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

121/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 05.02.2007
Ruhsat yenileme tarihi: 12.05.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ