

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MRSACİN 50 mg İ.V. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Tigesiklin

Her 5 mL MRSACİN flakon, intravenöz infüzyon için 50 mg liyofilize tigesiklin tozu içerir.
Kullanım için hazırlandığında, çözelti 10 mg/mL tigesiklin içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit.....pH ayarlamak için gerektiği kadar

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon çözeltisi için konsantre toz, steril.

Turuncu renkte liyofilize kek veya toz.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

MRSACİN yetişkinlerde ve sekiz yaşından büyük çocuklarda aşağıda belirtilen 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 intraabdominal enfeksiyonlar (kİAE).

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.

Tedavinin süresi, enfeksiyonun şiddeti ve bulunduğu vücut bölgesi ile hastanın klinik ve bakteriyolojik seyrine göre belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

MRSACİN yalnızca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. İnfüzyon süresi yaklaşık 30-60 dakika arasında olmalıdır (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 olanlarda hiçbir doz ayarlaması gerekmez (Child Pugh A ve Child Pugh B).

Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh C) (pediyatrik hastalar dahil), MRSACİN dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Yetişkin dozu, 100 mg'lık başlangıç dozundan sonra 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 MRSACİN'in güvenlik ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir. MRSACİN 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

MRSACİN, tigesikline veya ilaç içindeki herhangi bir bileşene karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere karşı aşırı hassasiyeti olan hastaların tigesikline karşı da aşırı hassasiyeti olabilir.

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 güvenlik göz ardı edilemez.

Süperenfeksiyon

Komplike intraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda ameliyat yaralarının iyileşmemesi durumu süperenfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. İyileşmeyen yara durumunun var olduğu hastalar süperenfeksiyonun belirlenmesi açısından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Süperenfeksiyon gelişen hastalar, özellikle nozokomiyal pnömoni, kötü sonuçlar ile ilişkili görünmektedir. Hastalar süperenfeksiyon gelişme riskine karşı yakından takip edilmelidir. MRSACİN tedavisi başlangıcından sonra komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları veya komplike intraabdominal enfeksiyonlar dışındaki bir enfeksiyon odağı belirlenirse var olan spesifik enfeksiyon tipinin/tiplerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş alternatif bir antibakteriyel tedaviye başlanması 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 benzerler. Tigesiklin tetrasiklin grubu antibiyotiklere benzer advers reaksiyonlar gösterebilir. Bu tür reaksiyonlar; ışığa hassasiyet, psödotümör serebri, pankreatit ve anti-anabolik etkiler (yükselmiş BUN, azotemi, asidoz ve hiperfosfatemi) olabilir (bkz. bölüm 4.8).

Pankreatit

Tigesiklin tedavisi ile ilişkili olarak ciddi boyutlara varabilen akut pankreatit (sıklık: yaygın olmayan) görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Tigesiklin almakta olan hastalarda akut pankreatiti düşündüren klinik belirtiler, bulgular veya laboratuvar anormallikleri geliştiğinde akut pankreatit tanısı düşünülmelidir. Rapor edilen olguların çoğu, en az bir haftalık tedaviden sonra gelişmiştir. Pankreatit için bilinen risk faktörleri taşımayan hastalarla ilgili olgular rapor edilmiştir. Hastalar, tigesiklin tedavisinin kesilmesinden sonra genellikle düzelmektedir. Pankreatit geliştiği düşünülen hastalarda tigesiklin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Koagülopati

Tigesiklin, hem protrombin zamanını (PT) hem de aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatabilir. Ayrıca tigesiklin kullanımıyla hipofibrinogenemi bildirilmiştir. Bu nedenle, PT gibi kan koagülasyon parametreleri veya kan fibrinogeni 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 ciddi bir hastalığı olan kişilerde 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 alta 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 psödomembranoz 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 yapılan tigesiklin çalışmalarının sonuçlarında, kemikte renk değişmesi gözlemlenmiştir. MRSACİN, insanlarda diş gelişimi sırasında uygulandığında dişlerde kalıcı renk değişimi ile ilişkili olabilir (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.

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

Yardımcı madde bilgisi

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan 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 (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. *İn vitro* ortamda 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 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 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

Gebelerde tigesiklin kullanımına dair hiçbir veri yoktur ya da sınırlı miktarda veri vardır. Hayvan deneylerinin sonuçları, MRSACİN'in üreme toksisitesine sebep olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Yüksek kalsiyum döngüsü ile dokulardaki zenginleşmeye ve kalsiyum şelat komplekslerinin 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. MRSACİN gebelikte, klinik durum tigesiklin ile tedavi gerektirmedikçe kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Tigesiklin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen mevcut veriler süte tigesiklin/metabolitlerin atılımını 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 (eğri altında kalan alan) baz alınarak insandaki günlük dozun 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 nedenle araç veya makina kullanım yeteneğini bozabilir (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Faz III ve IV klinik çalışmalarda tigesiklin ile tedavi edilen toplam komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonlar hasta sayısı 2393'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.

MRSACİN 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 Enfeksiyonlar:

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

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, anoreksi, dispepsi

Yaygın olmayan : Akut pankreatit (bkz. bölüm 4.4)

Hepato-biliyer hastalıklar:

Yaygın : Serum aspartat aminotransferaz (AST) yükseklięi, serum alanin aminotransferaz (ALT) yükseklięi, hiperbilirunemi.

Yaygın olmayan : Sarılık, karaciğer hasarı (çoğunlukla kolestatik)

Bilinmiyor : Karaciğer yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Yaygın : Kaşıntı, döküntü

Bilinmiyor : Steven Johnson Sendromu dahil ciddi deri reaksiyonları*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın :Baş ağrısı, iyileşmede bozulma, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

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 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, psödötümör 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 değişikliği ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Faz 3 ve 4 komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların 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 kIAE) 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 güvenilirlik verisi mevcuttur (bkz. bölüm 5.2). Bu çalışmalarda tigesiklin ile yeni veya beklenmedik bir güvenilirlik 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), kIAE (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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: 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. Tigesiklinin sağlıklı gönüllülerde tek doz olarak 300 mg (60 dakika içinde, intravenöz) şeklinde uygulanması, bulantı ve kusmanın artmasına yol açmıştır. 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 girmesini bloke ederek protein translasyonunu inhibe eder. Bu, uzayan peptid zincirine aminoasit moleküllerinin girişini engeller.

Tigesiklin genellikle bakteriostatik olarak değerlendirilmektedir. Minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) 4 katı konsantrasyonda tigesiklin ile *Enterococcus* suşları, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı koloni sayılarında 2-log azalma görülmektedir.

Direnç mekanizması

Tigesiklin, ribozomal korunma ve efluks gibi iki önemli tetrasiklin direnç mekanizmasına karşı gelme özelliğine sahiptir. Enterobacterler arasında tigesiklin ve minosikline dirençli izolatlar arasında çoklu ilaç direnci (MDR) efluks 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 ile sık kullanılan diğer antibiyotikler arasında hiçbir antagonizm nadiren gözlenmiştir.

Sınır değerler

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen 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, farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) verileri ve klinik sonuç 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 enterokoklara karşı klinik etkililiği olduğuna dair sınırlı kanıt bulunmaktadır. Bunun yanında klinik çalışmalarda polimikrobiyal intra abdominal enfeksiyonların tigesiklin tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir.

Duyarlılık:

Edinilmiş direnç prevalansı coğrafik bölgelere göre ve belirli türler için zamana göre değişkenlik gösterebilir; bu nedenle, özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde dirençle 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 türleri</i> † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus grubu</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> ve <i>S. constellatus</i> dahil) <i>Streptococcus pyogenes</i> * <i>Viridans grup streptokoklar</i> <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 spp.</i> † <i>Prevotella spp.</i>
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>Anaeroblar</u> <i>Bacteroides fragilis grubu</i> †

Yapısal olarak dirençli organizmalar

Gram negatif aeroblar

Pseudomonas aeruginosa

Morganella morganii

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia marcescens

*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 kCYDE'li 39 çocuğa tigesiklin (0,75, 1 veya 1.25 mg / kg) uygulandı. En fazla 14 ardışık gün olmak üzere, 4. günde veya sonrasında oral antibiyotiğe geçme seçeneği ile tüm hastalar en az 3 ardışık gün boyunca IV tigesiklin aldılar.

Klinik iyileşme son dozun uygulanmasından 10 ve 21 gün sonra değerlendirildi. 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 etkililik 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 mcg/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 ise 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, ^{14}C -tigesiklin uygulamasının ardından değişmemiş tigesiklin, idrar ve dışkıda geri kazanılan primer ^{14}C işaretli materyal oluşmuştur; ancak bir glukronid, bir N-asetil metaboliti ve bir tigesiklin epimeri de bulunmuştur.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, tigesiklinin 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:

^{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 poliekspansiyon 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 taşınımın tigesiklinin *in vivo* eğilimine potansiyel katkısı bilinmemektedir. P-gp inhibitörleri (örn. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması tigesiklinin farmakokinetikini etkileyebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tigesiklin 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 yarı ömrü % 23 uzamış ve sistemik klerensi de % 25 azalmıştır. Ayrıca, ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh C), tigesiklinin yarı ömrü %43 uzamış, klerensi ise %55 azalmıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tigesiklinin tek doz farmakokinetik dağılımının değişmediği gözlemlenmiştir (kreatin klerensi < 30 mL/dak, n=6). İleri derecede böbrek yetmezliğinde EAA (eğri altında kalan alan), normal böbrek fonksiyonları olanlara oranla %30 artmıştır.

Geriatrik 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.s/mL)*
Tek Doz			
8-11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12-16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Çoklu doz			
8-11	42	1911 ± 3032	2404 ± 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} yetişkinlerde yaklaşık 2500 ng.s/mL'dir.

Her iki çalışmanın popülasyon FK analizinde, 8 yaş ve üstü yaştaki çocuklarda vücut ağırlığı tigesiklin klirensinin bir eşdeğişkeni 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 adolesanlarda her 12 saatte 50 mg tigesiklin uygulanması, onaylanmış doz rejimi ile tedavi edilen erişkinlerdeki gözlemlenenlerle, karşılaştırılabilir maruziyetlerle sonuçlanması muhtemeldir.

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 olduğu tahmin edilmiştir.

İrk:

Tigesiklinin klerensinde 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 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 bağlantılı olarak lenf nodları, dalak ve timusta lenfoid deplesyon/atrofi, eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit sayısında azalma gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin iki hafta doz uygulaması sonrasında geri dönüşlü olduğu gösterilmiştir.

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

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) 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

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Aşağıda belirtilen ilaçlar, MRSACİN ile aynı setten eş zamanlı olarak verilmemelidir: Amfoterisin B, Amfoterisin B likit kompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol.

Uygun intravenöz solüsyonları şunlardır: enjeksiyon için 9 mg/ mL (%0,9) sodyum klorür solüsyonu (USP) enjeksiyon için 50 mg/ mL (%5) dekstroz solüsyonu (USP) ve Laktatlı Ringer enjeksiyonu (USP). MRSACİN %0,9 sodyum klorür (USP) veya %5'lik dekstroz solüsyonu (USP) ile birlikte uygulandığında aşağıda belirtilen ilaç ya da çözeltiler ile aynı setten verilebilir:

Amikasin, dobutamin, dopamin HCl, gentamisin, haloperidol, Laktatlı Ringer solüsyonu, lidokain HCl, metoklopramid, morfin, norepinefrin, piperasilin/tazobaktam (EDTA formülasyonu) potasyum HCl, propofol, ranitidin HCl, teofilin, tobramisin.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rekonstitüe edilmiş solüsyon turuncu veya koyu turuncu renkte olmalıdır; bu renk oluşmamışsa solüsyon kullanılmayıp atılmalıdır.

Rekonstitüe edildiğinde, tigesiklin oda sıcaklığında (25°C) 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 solüsyonu veya 50 mg/mL (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu ve laktatlı ringer solüsyonu ile karıştırılan tigesiklin rekonstitüe edilen solüsyonun I.V. torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2-8°C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 mL Tip I berrak cam flakon

10 flakonluk seperatörlü ambalajlarda sunulur.

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

Uygulama talimatları:

Liyofilize toz 5 mL, 9 mg/ mL (% 0,9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 50 mg/ mL (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu veya Laktatlı Ringer enjeksiyonu (USP) ile karıştırılarak, 10 mg/ mL konsantrasyonunda tigesiklin elde edilir. Flakon, ilacın tamamen erimesini sağlamak amacıyla hafifçe döndürülmelidir. Daha sonra, derhal hazırlanmış solüsyondan flakon içerisinden 5 mL çekilir ve infüzyon için 100 mL I.V. torbasına aktarılır. 100 mg'lık doz için, 2 flakon ilaç hazırlanarak 100 mL I.V. torbasına aktarılmalıdır.

Hazırlanan solüsyon turuncu veya koyu turuncu renkte olmalıdır, değilse solüsyon kullanılmayıp atılmalıdır. Parenteral ürünler, uygulama öncesinde renk değişikliği (örn. yeşil veya siyah) ve partikül açısından mutlaka incelenmelidir. Rekonstitüe 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 solüsyonu veya 50 mg/ mL (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu ile karıştırılan tigesiklin rekonstitüe edilen solüsyonun I.V. torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2-8°C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

MRSACİN tek başına ayrı bir I.V. hattan veya ortak I.V. hat üzerinden uygulanabilir. Aynı I.V. hattın peş peşe birkaç ilaç infüzyonu için kullanıldığı durumlarda, MRSACİN uygulamasından önce ve sonra damar hattı 9 mg/ mL (% 0,9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya

5 mg/ mL (%5)'lik enjeksiyon için dekstroze solüsyonu ile temizlenmelidir. Tigesiklin ile uyumlu bir infüzyon solüsyonu kullanılmalı ve aynı damar hattından uygulanan ilaç (ilaçların) tigesiklin ile geçimli olmasına dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 6.2.).

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Biem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Anıttepe Mah. Turgut Reis Cad. No: 21
Tandoğan / Çankaya – Ankara
Tel: 0312 230 29 29
Faks: 0312 230 68 00 e-mail: biemilac@biemilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2014/377

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ