

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİTAZİN® 50 mg İ.V. İnfüzyonluk Çözelti İçin Liyofilize 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 bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon çözeltisi için konsantre toz, steril.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PİTAZİN yetişkinlerde ve 8 yaşından büyük çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

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

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

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımına ilişkin resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

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 PİTAZİN'in sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için, bkz. Bölüm 6.6.

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 tigesiklinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir. PİTAZİN, 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

PİTAZİN tigesikline veya PİTAZİN'in içeriğindeki Bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırıduyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere karşı aşırıduyarlılığı olan hastaların tigesikline karşı da aşırıduyarlılığı 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 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, alta 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 kullanımı ile 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 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) ve HIV pozitif enfeksiyon (%1,2) gibi komorbid faktörleri olan sınırlı sayıda hasta dahil edilmiştir. eşzamanlı bakteremisi olan hastaların (%3,4) tedavisinde de sınırlı deneyim vardır. Bu yüzden bu tür hastaları tedavi ederken dikkatli olunması tavsiye edilir. 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, tigesiklin ile 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), ve gastrik ve duodenal ülser perforasyonu (%8,3), peritonit (%6,2), komplike divertikülit (%6) gibi daha az bildirilen diğer tanılar görülmüştür. Bu hastaların %77,8’inde cerrahi olarak ortaya çıkan 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 adolesanlarda 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 başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir.

PİTAZİN, 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).

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 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 (ör. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (ör. 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 etkililiğini azaltabilir.

Gebelik dönemi

Tigesiklinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. Hayvan deneylerinin sonuçları, tigesiklinin 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 ossifikasyon prosesinde gecikmeye sebep olabilir (bkz. bölüm 4.4).

PİTAZİN 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 kIAE 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.

Tigesiklin ile bildirilen yan etkiler klinik çalışmaları ve pazarlama sonrası deneyimleri içermekte olup aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/100$), 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: 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: Anafilaktik/anafilaktoid 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-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 derialtı doku hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, döküntü
Bilinmiyor: Steven-Johnson's 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 bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Faz 3 ve 4 kCYDE ve kIAE 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 güvenilirlik 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), 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 alt ünitesine bağlanarak ve amino-asil tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girişini bloke ederek protein translasyonunu inhibe eder. Bu, uzayan peptit 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, *Proteae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın kromozomal olarak kodlanmış çoklu ilaç efflux pompalarına karşı duyarlıdır. *Proteae* 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 effluks pompasının aşırı ekspresyonuna bağlanmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'de azalan duyarlılık, AdeABC effluks pompasının aşırı ekspresyonuna bağlanmaktadır.

Diğer antibakteriyel ilaçlarla kombinasyon halinde antibakteriyel aktivite

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

Sınır değerler

Avrupa Komitesi Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (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
<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 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 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
<u>Gram pozitif aeroblar</u> <i>Enterococcus</i> spp.† <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 grubu streptokoklar <u>Gram-negatif aeroblar</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <u>Anaeroblar</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Prevotella</i> spp.

Kazanılmış direncin sorun olabileceği türler
Gram negatif aeroblar <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> Aeroblar <i>Bacteroides fragilis</i> grubu†
Kalıtsal olarak dirençli organizmalar
Gram negatif aeroblar <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

*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 İ.V. 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. En fazla 14 ardışık gün olmak üzere, 4. günde veya sonrasında oral antibiyotiğe geçme seçeneği ile tüm hastalar en az 3 ardışık gün boyunca İ.V. tigesiklin almıştır. Klinik iyileşme son dozun uygulanmasından 10 ve 21 gün sonra 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 hasta sayısı da dikkate alınmalıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Tigesiklin İ.V. yolla uygulanır, dolayısıyla biyoyararlanımı %100'dür.

Dağılım:

Klinik çalışmalarda gözlemlenen konsantrasyonlarda (0,1-1 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 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 göstergesidir.

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_{0-12s} değeri 2,349 ± 850 ng.s/mL'dir.

Biyotransformasyon:

Ortalama olarak, tigesiklinin %20'sinden azının atılımdan önce metabolize olduğu tahmin edilmektedir. Sağlıklı erkek gönüllülerde, ¹⁴C-tigesiklin uygulanmasını takiben değişmemiş tigesiklin, idrar ve dışkıda geri kazanılan primer ¹⁴C 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:

¹⁴C-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 İ.V. 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 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'yı aşırı üreten hücre dizisinin kullanıldığı bir *in vitro* çalışmaya göre tigesiklin bir P-gp substratıdır. P-gp aracılı taşımının tigesiklinin *in vivo* eğilimine potansiyel katkısı bilinmemektedir. P-gp inhibitörleri (ör. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (ör. rifampisin) ile birlikte kullanılması tigesiklinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tigesiklin doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda tigesiklinin tek-doz farmakokinetik dağılımının değişmediği gözlemlenmiştir. Buna karşılık orta düzeyde karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh B), tigesiklinin yarılanma ömrü %23 uzamış ve sistemik klirensi de %25 azalmıştır.

Ayrıca, ileri derecede karaciğer yetmezliği 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/dk, n=6). İleri derecede böbrek yetmezliğinde EAA, normal böbrek fonksiyonları olanlara oranla %30 artmıştır.

Geriatrik popülasyon:

Sağlıklı yaşlı gönüllüler ile genç gönüllüler arasında farmakokinetik özellikler açısından önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Tigesiklin farmakokinetiği 2 çalışmada araştırılmıştır. Birinci çalışma 30 dakika boyunca İ.V. 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 doza kadar) alan 8 ila 11 yaşındaki çocuklarda yapılmıştır. Bu çalışmalarda herhangi bir yükleme dozu uygulanmamıştır. Farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Çocuklarda 1mg/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	3.881 $\pm$ 6.637	4.034 $\pm$ 2.874
12-16	16	8.508 $\pm$ 11.433	7.026 $\pm$ 4.088
Çoklu doz			
8-11	42	1.911 $\pm$ 3.032	2.404 $\pm$ 1.000

* 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 2.500 ng.s/mL' dir.

Her iki çalışmanın popülasyon FK analizinde, 8 yaş ve üstü yaştaki çocuklarda vücut ağırlığı tigesiklin klirensinin bir eşdeğişkeni olarak tanımlanmıştır.

8 ila <12 yaş arası çocuklarda her 12 saatte bir 1,2 mg/kg tigesiklin (maksimum doz ; her 12 saatte 50 mg) ve 12 ila 18 yaş arası adölesanlarda her 12 saatte bir 50 mg tigesiklin uygulanması, 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 edilmektedir.

İrk:

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 timusda lenfoid deplesyon/atrofi, eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit sayısında azalma gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin 2 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 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.

¹⁴C-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 tigesikline çok az sistemik maruziyet gözlenmiş 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 İ.V. 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

Maltoz monohidrat

Hidroklorik asit

6.2. Geçimsizlikler

Aşağıda belirtilen ilaçlar, PİTAZİN ile aynı setten eş zamanlı olarak verilmemelidir: Amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol.

Uygun İ.V. çözeltiler şunlardır: Enjeksiyon için 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi (USP: Amerikan Farmakopesi), enjeksiyon için 50 mg/mL (%5) dekstroz çözeltisi (USP) ve laktatlı ringer enjeksiyonu (USP).

PİTAZİN %0,9 sodyum klorür (USP) veya %5'lik dekstroz çözeltisi (USP) ile birlikte uygulandığında aşağıda belirtilen ilaç ya da çözeltiler ile aynı setten verilebilir:

Amikasin, dobutamin, dopamin HCl, gentamisin, haloperidol, laktatlı ringer çözeltisi, 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 edildiğinde, tigesiklin oda sıcaklığında (25°C) 24 saate kadar (flakonda 6 saate kadar, İ.V. torbasında geri kalan 18 saat boyunca) saklanabilir.

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

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Flip-off kapaklı bromobutil kauçuk tıpa ile kapatılmış 5 ml'lik Tip I cam flakonda, 10 adetlik ambalajda.

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 çözeltisi veya 50mg/ml (% 5)'lik enjeksiyon için dekstroz çözeltisi 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 çözeltiden flakon içerisinden 5 mL çekilir ve infüzyon için 100 mL İ.V. torbasına aktarılır. 100 mg'lık doz için, 2 flakon ilaç hazırlanarak 100 mL İ.V. torbasına aktarılmalıdır. **Hazırlanan çözelti turuncu veya koyu-turuncu renkte olmalıdır, değilse çözelti kullanılmayıp atılmalıdır.** Parenteral ürünler, uygulama öncesinde renk değişikliği (ör. yeşil veya siyah) ve partikül açısından mutlaka incelenmelidir.

PİTAZİN tek başına ayrı bir İ.V. hattan veya ortak İ.V. hat üzerinden uygulanabilir. Aynı İ.V. hattın peşpeşe birkaç ilaç infüzyonu için kullanıldığı durumlarda, PİTAZİN uygulamasından önce ve sonra damar hattı 9 mg/mL (%0,9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür çözeltisi 5 mg/mL (% 5)' lik enjeksiyon için dekstroz çözeltisi veya laktatlı ringer çözeltisi ile temizlenmelidir. Tigesiklin ile uyumlu bir infüzyon çözeltisi kullanılmalı ve aynı damar yolu hattından uygulanan ilaç (ilaçların) tigesiklin ile geçimli olmasına dikkat edilmelidir (*Bkz. Bölüm 6.2*). Tigesiklin orta-ciddi bakteriyel enfeksiyonların ampirik tedavisi için İ.V. kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Doğrudan doğruya çevreye zarar vermez.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

GENVEON İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Maslak-Sarıyer/İSTANBUL

Telefon : 0 212 376 65 00

Faks : 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI

2016/651

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ