

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYGACİL® 50 mg İnfüzyonluk Çözelti için Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tigesiklin

Her 5 ml TYGACİL flakon intravenöz infüzyon için 50 mg liyofilize tigesiklin tozu içerir.

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

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....100 mg

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 sarı-turuncu renkte çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TYGACİL, yalnızca diğer alternatiflerinin uygun olmadığı ya da şüphelenildiği durumlarda kullanılmalıdır.

TYGACİL yetişkinlerde aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) da dahil komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları
- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar
- Bakteriyeminin eşlik ettiği vakalar dahil *Streptococcus pneumoniae* (penisiline duyarlı izolatlar), *Haemophilus influenza* (beta laktamaz negatif izolatlar) ve *Legionella pneumophila*'nın neden olduğu toplum kökenli bakteriyel pnömoni.

TYGACİL diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinde endike değildir (bkz., Bölüm5.2). TYGACİL'in diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinde non-inferior olduğunu göstermek için yapılan klinik çalışma başarısız olmuştur.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Intravenöz yol ile uygulanır; 100 mg başlangıç dozundan sonra 12 saatte bir 50 mg şeklinde kullanılır. Komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde önerilen tedavi süresi 5-14 gündür. Toplum kökenli bakteriyel pnömoni için önerilen tedavi süresi 7-14 gündür. Tedavinin süresi, enfeksiyonun şiddeti ve bulunduğu vücut bölgesi ile hastanın klinik ve bakteriyolojik seyrine göre belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

TYGACİL intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. İnfüzyon süresi yaklaşık 30-60 dakika arasında olmalıdır.

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 herhangi bir doz ayarlaması gerekmez (Child Pugh A ve Child Pugh B). İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh C), TYGACİL dozu, 100 mg'lık başlangıç dozundan sonra her 12 saatte bir 25 mg'a düşürülmelidir. İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar, dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve tedavi yanıtı monitörize edilmelidir (*bkz., Bölüm 4.4 ve 5.2*).

Pediyatrik popülasyon:

TYGACİL dişlerde oluşabilecek renk değişikliklerinden dolayı 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. 18 yaşından küçük çocuklarda ise TYGACİL'in güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiş olduğundan bu yaş grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

TYGACİL 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

Faz 3 ve 4 klinik çalışmalarda karşılaştırma ajanına göre TYGACİL tedavisi gören hastalarda tüm nedenleri kapsayan mortalite oranlarında artış gözlenmiştir. %0.6 (%95 CI, 0.1, 1.2) mortalite risk farkı nedeni belirlenmemiştir. TYGACİL yalnızca diğer alternatiflerinin uygun olmadığının bilindiği ya da şüphelenildiği durumlarda kullanılmalıdır.

Karşılaştırma ajanı içeren 13 adet Faz 3 ve Faz 4 klinik çalışmanın dahil edildiği toplu analizde, tigesiklin alan hastaların %4.0'ünde (150/3788) ve karşılaştırma ajanını alan hastaların %3.0'ünde (110/3646) ölüm gerçekleşmiştir; bu da düzeltilmemiş risk farkını %0.9 (%95 CI 0.1, 1.8) yapmıştır. Bu çalışmaların toplu analizinde, çalışma ağırlığına bağlı rastgele etki modeline göre, tigesiklin ve karşılaştırma ajanı tedavisi gören hastalar arasında düzeltilmiş tüm ölüm sebeplerine bağlı risk farkı %0.6 (%95 CI, 0.1, 1.2) olmuştur. Onaylı endikasyonlar için yapılan tüm çalışmalardaki(pazarlama sonrası çalışmalar da dahil) mortalite analizi tigesiklin ve karşılaştırma ajanı arasında sırasıyla % 2.5 (66/2640) ve %1.8 (48/2628) düzeltilmiş mortalite oranı göstermiştir. Çalışma ağırlığı ile düzenlenmiş mortalite için ayarlanmış risk farkı %0.6 (%95 CI 0.0, 1.2)'dir.

Bu artışın nedeni belirlenememiştir. Ölüm genellikle kötüleşen enfeksiyonun, enfeksiyon komplikasyonlarının veya altta yatan komorbiditenin sonucudur. TYGACİL yalnızca diğer alternatiflerinin uygun olmadığı ya da şüphelenildiği durumlarda kullanılmalıdır.

Tigesiklin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlar ile tedavide anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar rapor edilmiştir ve hayati tehlike yaratabilir.

Hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla, hafif tablolardan yaşamı tehdit edecek dereceye varabilen şiddetli psödomembranoz kolit vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle herhangi bir antibiyotik tedavisinden sonra diyare yakınması ile gelen hastalarda bu tablonun düşünülmesi önemlidir.

Diğer antibiyotik preparatlarında olduğu gibi, bu ilacın kullanımı ile mantarlar dahil duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması söz konusu olabilir. Hastalar tedavi süresince dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Süperenfeksiyonun gelişmesi durumunda uygun tedavi yapılmalıdır.

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. Süperenfeksiyon gelişen hastalar, özellikle nozokomiyal pnömoni, kötü sonuçlar ile ilişkili görünmektedir. Hastalar süperenfeksiyon gelişme riskine karşı yakinen takip edilmelidir. TYGACİL tedavisi başlangıcından sonra komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları veya komplike intraabdominal enfeksiyonlar dışındaki bir enfeksiyon odağı belirlenirse var olan spesifik enfeksiyon tipinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş alternatif bir antibakteriyel tedaviye başlanması değerlendirilmelidir.

Ölüm ile sonuçlanan karaciğer yetmezliği vakalarının da dahil olduğu kolestatik karaciğer hasarı vakaları tigesiklin tedavisi alan hastalarda rapor edilmiştir. Tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda altta yatan durum veya çoklu ilaç kullanımından dolayı karaciğer yetmezliği görülebilir.

Kolestazın tigesiklin farmakokinetiğine etkisi tam olarak saptanmamıştır. Toplam tigesiklin atılımının yaklaşık %50'si safradan atılır. Bu yüzden kolestazı olan hastalar yakından izlenmelidir.

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzerler. Tigesiklin tetrasiklin grubu antibiyotiklere benzer bir yan etki profili gösterebilir. Bu yan etkiler; ışığa hassasiyet, psödötümör serebri, pankreatit ve anti-anabolik etkiler (yükselmiş BUN, azotemi, asidoz ve hiperfosfatemi) olabilir. Tetrasiklinlerde olduğu gibi TYGACİL kullanımı ile pankreatit rapor edilmiştir. Bu nedenle tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tigesiklin tedavisi ile ilişkili olarak ciddi boyutlara varabilen akut pankreatit (sıklık: yaygın olmayan) görülmüştür (*bkz., Bölüm 4.8*). 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.

Altta yatan ciddi bir hastalığı olan kişilerde enfeksiyon tedavisinde tigesiklin kullanım deneyimleri sınırlıdır.

Komplike deri ve deri altı doku enfeksiyonlarındaki klinik çalışmalarda tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar selülit (%58.6) ve onu takiben majör absedir (%24.9). Klinik araştırmalara, immün sistemi baskılayan dekübit ülseri enfeksiyonu gibi altta yatan ciddi hastalığı olanlar veya 14 günden uzun bir süre tedaviye ihtiyacı olan bir enfeksiyonu (örneğin nekrotizan fasiit) olan hastalar dahil edilmemiştir. Diyabet (%25.8), periferik vasküler hastalık (%10.4), intravenöz ilaç bağımlılığı (%4) ve HIV pozitif enfeksiyon (%1.2) gibi komorbid faktörü olan çok az hasta dahil edilmiştir. Ayrıca eşzamanlı bakteriyemisi olan hastaların (%3.4) tedavisinde sınırlı deneyim vardır. Bu yüzden bu tür hastaları tedavi ederken dikkatli olunması tavsiye edilir. Diyabetik ayak enfeksiyonu alan bir hasta grubunda yapılan çalışma sonuçlarında tigesiklin karşılaştırılan ilaca göre daha az etkililik göstermiştir. Bu yüzden tigesiklinin bu hastalarda kullanımı önerilmez.

Komplike intraabdominal enfeksiyonlardaki klinik çalışmalarda tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar komplike apandisit (%50.3) ve onu takiben daha az raporlanan komplike kolesistit (%9.6), barsak perforasyonu (%9.6) intra abdominal abse (%8.7), ve gastrik ve duodenal ülser (%8.3), peritonit (%6.2), komplike divertikülit (%6.0). Bu hastaların %77.8'inde cerrahi olarak ortaya çıkan peritonit mevcuttur. Altta yatan ciddi bir hastalığı olan (APACHE II skoru > 15 (%3.3)) veya cerrahi olarak ortaya çıkan çoklu intra abdominal abseler (%11.4) gibi bağışıklık sistemini baskılanmış sınırlı sayıda hasta vardır. Eş zamanlı bakteriyemi (%5.6) hastalarında tedavide sınırlı deneyim mevcuttur. Bu yüzden bu hastaların tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. Sıçanlarda yapılan tigesiklin çalışmalarının sonuçlarında, kemikte renk değişmesi gözlemlenmiştir. TYGACİL, insanlarda dış gelişimi sırasında uygulandığında dışlarda kalıcı renk değişimi ile ilişkili olabilir.

Klinik olarak belirgin barsak perforasyonundan sonra komplike intraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda tigesiklin monoterapisi düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır. Faz III komplike intraabdominal enfeksiyon çalışmalarında (n=1642), barsak perforasyonu ve sepsis/septik şok gelişen 6 hasta tigesiklin ile ve 2 hasta imipenem/cilastatin ile tedavi edilmiştir. Tigesiklin uygulanan 6 hastanın APACHE II skorları (ortalama=13), imipenem/cilastatin uygulanan diğer 2 hastaya (APACHE II değeri = 4 ve 6) göre daha yüksektir. Her iki tedavi grubu arasındaki temel APACHE II skorlarının farklılığı ve hasta sayısının azlığından dolayı, bu sonucun tedavi ile ilişkisi kanıtlanamaz.

Toplam bilirubin konsantrasyonu, protrombin zamanı ve transaminaz artışı tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda görülmüştür. Tigesiklin tedavisi alan hastalarda önemli karaciğer yetmezliği ve fonksiyon bozukluğu olan izole olgular bildirilmiştir. Bu hastalardan bazılarında birden fazla eş zamanlı ilaç kullanımı mevcuttur. Tigesiklin tedavisi sırasında anormal karaciğer fonksiyon testleri gelişen hastalar karaciğer fonksiyonlarının daha kötüleşmesi ihtimaline karşı izlenmeli ve tigesiklin tedavisine devam etmenin riskleri ve yararları değerlendirilmelidir. İlacın kesilmesinden sonra yan etkiler ortaya çıkabilir.

Hastane kökenli pnömonisi (ventilatör ilişkili pnömoni dahil) olan hastalar ile yapılmış bir çalışma TYGACİL'in etkililik ve güvenliliği açısından başarısız olmuştur. Bu çalışmada, hastalar tigesiklin (başlangıçta 100 mg, daha sonra her 12 saatte bir 50 mg) veya karşılaştırma ilacı uygulanacak şekilde

randomize edilmiştir. Ayrıca, hastaların belirlenen ek tedavileri almasına izin verilmiştir. Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarından oluşan ve tigesiklin verilen alt grupta, karşılaştırma ilacı ile kıyaslandığında, daha düşük tedavi oranları (klinik olarak değerlendirilebilir popülasyon için %70,1'e karşı %47,9) ve daha yüksek mortalite (15/122 [%12.3]e karşı 25/131 [%19.1]) gözlenmiştir.

Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı ve bu zeminde gelişen bakteriyemisi olan hastalardan tigesiklin tedavisi görenlerde karşılaştırma ajanı ile tedavi görenlere oranla daha yüksek mortalite görülmüştür (9/18 [%50.0]'a karşı 1/13 [%7.7]).

Clostridium difficile ile ilişkili diyare, TYGACİL'in de dahil olduğu neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımıyla rapor edilmiştir ve hafif dereceli diyareden fatal kolite kadar değişkenlik gösterebilir. Antibakteriyel ajanlar ile tedavi, kolonun normal florasını değiştirerek *C.difficile*'nin çoğalmasına neden olur.

C.difficile, psödomembranöz kolite neden olan A ve B toksinlerini üretir. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye refrakter olabileceğinden ve kolektomi gerekebileceğinden, *C.difficile*'nin hipertoksin üreten türleri morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Psödomembranöz kolit, antibiyotik kullanan tüm diyare hastalarında dikkate alınmalıdır. Bu durumun antibakteriyel ajanların verilmişinden 2 ay sonra ortaya çıktığı rapor edildiği için medikal hikayeye dikkat edilmelidir.

Psödomembranöz kolitten şüpheleniliyorsa veya tespit edilmişse *C.difficile*'ye karşı etkili olmayan antibiyotiklerin kesilmesi gerekebilir. Uygun sıvı ve elektrolit yönetimi, protein takviyesi, *C.difficile*'ye yönelik antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme başlatılmalıdır.

Klinik açıdan belirgin barsak perforasyonu veya kaçınılmaz sepsis ya da septik şok tablosuna sekonder komplike karın-içi enfeksiyonları olan ciddi derecede hastalara, tigesiklin tedavisi uygulanması durumunda, kombine antibakteriyel tedavi verilmesinin gerekliliği düşünülmelidir.

Tigesiklinin antikoagülanlarla birlikte uygulanması durumunda hastalar, protrombin zamanı veya uygun olan diğer antikoagülasyon testleriyle izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Bu tıbbi ürün laktoz monohidrat içerir, ancak kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çalışmalar sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Bir ilaç etkileşim çalışmasında TYGACİL (100 mg'ın ardından her 12 saatte bir 50 mg) ve digoksin (0.5 mg'ın ardından 24 saatte bir 0.25 mg) sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Tigesiklin, digoksinin C_{maks} 'ında hafif (%13) düşüşe yol açmış fakat EAA (Eğri altında kalan alan) ya da klirensini etkilememiştir. C_{maks} 'daki bu ufak değişiklik, EKG interval ölçümlerindeki değişiklikler ile de gösterildiği üzere, digoksinin kararlı-durum farmakodinamiğini değiştirmemiştir. Tigesiklinin önerilen dozu yetişkin sağlıklı gönüllülere uygulandığında digoksinin klirensini (0.5 mg'ı takiben günlük 0.25 mg) veya emilim hızı/kapsamını etkilemez. Ayrıca, digoksin de tigesiklinin farmakokinetik profili üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. Bu nedenle, TYGACİL 'in digoksin ile birlikte kullanıldığı durumlarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Sağlıklı gönüllülere TYGACİL (100mg ve ardından her 12 saatte bir 50 mg) ile varfarinin (25 mg tek doz) birlikte uygulanması ile R-varfarin ve S-varfarin klirenslerinde, sırasıyla, % 40 ve % 23 azalma, C_{maks} değerinde sırasıyla % 38 ve % 43 artma ve EAA'de ise, sırasıyla, % 68 ve % 29 artış meydana gelmiştir. Bu etkileşim mekanizması henüz aydınlatılmamıştır.

Tigesiklin, varfarinin INR (International normalized ratio, PT) üzerine etkilerini önemli düzeyde değiştirmemiştir. Ayrıca varfarin, tigesiklinin farmakokinetik profilini değiştirmemiştir. Tigesiklinin varfarin ile birlikte uygulandığı hallerde, protrombin zamanı ya da uygun olan bir başka antikoagülasyon testi ile monitorizasyon yapılması uygun olur. Varfarin tigesiklin farmakokinetik profilini etkilememiştir.

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, sitokrom P450 (CYP) izoformlarından 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4 aracılığıyla gerçekleşen metabolizmaların tigesiklin ile inhibe edilmediği gösterilmiştir. Bu nedenle TYGACİL'in, bu enzimlerle metabolize olan diğer ilaçların metabolizmalarını değiştirmesi beklenmez.

Ayrıca, tigesiklin kapsamlı olarak metabolize olmadığı için, bu izoformları inhibe eden ya da uyaran ilaçların tigesiklinin klirensini etkilemeleri de beklenmemektedir. *In vitro* ortamda tigesiklin CYP450 enziminin ne kompetitif inhibitörü ne de geri dönüşümsüz inhibitörüdür.

In vitro çalışmalarda tigesiklin ile diğer sık kullanılan antibiyotik sınıfları arasında antagonizma gözlenmemiştir.

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkinliğini azaltabilir. 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması saptanmamıştır. .

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması saptanmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkinliğini azaltabilir.

Gebelik dönemi

Gebelerde uygun ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Hayvan deneylerinin sonuçları, **TYGACİL'in gebelikte uygulanması durumunda fetusa zararlı olabileceğini göstermektedir.** Yüksek kalsiyum döngüsü ile dokulardaki zenginleşmeye ve kalsiyum şelat komplekslerinin oluşumuna bağlı olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerde bilindiği gibi tigesiklin hamileliğin ikinci yarısında ve 8 yaşından küçük çocuklarda kullanıldığında kalıcı diş hasarı (renk değişimi ve mine bozukluğu) ve fetüste

osifikasyon prosesinde gecikmeye sebep olabilir. TYGACİL gebelikte, yalnızca potansiyel yararın fetusa gelebilecek potansiyel zarardan fazla olması halinde kullanılmalıdır.

Tigesiklin, doğum öncesi ve sırasında kullanılmak üzere araştırılmamıştır. TYGACİL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Bu ilacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç süte geçebildiğinden, süt vermekte olan annelere tigesiklin verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Süt emmekte olan infantlardaki potansiyel risk göz ardı edilemeyeceğinden tigesiklin ile tedavi sırasında dikkatli olunmalı ve emzirmenin durdurulması düşünülmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite:

EAA (eğri altında kalan alan) baz alınarak insandaki günlük dozun 4.7 katı dozda tigesiklin uygulanması ile sıçanlarda çiftleşme ve fertilite üzerinde bir etki gözlemlenmemiştir. Dişi sıçanlarda aynı dozlar tigesiklin uygulanmasının ardından yumurtalık veya estrus siklusunda etkin madde ile ilişkili etkiler gözlemlenmemiştir. İnsanlarda fertilite üzerine yeterli bilgi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tigesiklinin araç ve makine kullanımı üzerine etkileri açısından bir çalışma yapılmamıştır. TYGACİL başdönmesine yol açabilir ve bu nedenle araç veya makina kullanma yeteneğini bozabilir.

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 ilaç ile alakalı acil tedavi gerektiren en sık bildirilen yan etkiler geri dönüşümlü bulantı (%21) ve kusmadır (%13). Genellikle bu yan etkiler erken dönem (tedavinin 1-2 günü) görülür ve genellikle hafif veya orta şiddettedir.

TYGACİL 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.

TYGACİL ile elde edilen pazarlama sonrası deneyimler spontan raporlardan elde edilmiş olup sıklıkları tahmin edilememektedir. Bu yüzden bilinmiyor olarak sınıflandırılmışlardır.

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar:

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

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:

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

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

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: Anafaktik/anafaktoid reaksiyonlar. (bkz., Bölüm 4.3 ve 4.4)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın: Bilirubinemi, hipoglisemi, hipoproteinemi

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Baş dönmesi

Vasküler bozukluklar:

Yaygın: Flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit

Gastrointestinal bozukluklar:

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın: Karın ağrısı, anoreksi, dispepsi

Yaygın olmayan: Akut pankreatit

Hepato-biliyer bozukluklar:

Yaygın: Serum aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği, serum alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, hiperbilirubinemi.

Yaygın olmayan: Sarılık, karaciğer hasarı (çoğunlukla kolestatik)

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği (*bkz., 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 bölgesi ile ilgili durumlar:

Yaygın: Baş ağrısı, anormal doku iyileşmesi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, ağrı, ödem ve flebit.

Laboratuvar bulguları:

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

Antibiyotik sınıf etkileri:

Hafif düzeyden yaşamı tehdit edici boyutlara kadar değişik düzeylerde psödomembranöz kolit.

(*bkz., Bölüm 4.4*)

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

Tetrasiklin sınıf etkileri:

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

Tigesiklin, diş gelişimi sırasında kullanıldığında dişlerde kalıcı renk değişikliğine neden olabilir (*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.

Karşılaştırma ilacı kullanılan 13 adet faz 3 ve faz 4 çalışmalarının toplu analizinde, tigesiklin alan hastaların %4'ünde (150/3788) ve karşılaştırma ilaçları alan hastaların %3'ünde (110/3646) ölüm bildirilmiştir.

Bu çalışmaların birleştirilmiş analizinde karşılaştırma ilacı alan hastalar ile tigesiklin alan hastalar arasında tüm ölüm sebeplerinin risk farkı %0.9 (%95 CI 0.1, 1.8) olarak bulunmuştur.

Bu çalışmaların toplu analizinde, çalışma ağırlığına bağlı rastgele etki modeline göre, tigesiklin ve karşılaştırma ajanı tedavisi gören hastalar arasında tüm ölüm sebeplerine bağlı düzeltilmiş risk farkı %0.6 (%95 CI, 0.1, 1.2) olmuştur.

Tigesiklin ile karşılaştırma ajanı arasında enfeksiyon tipine göre önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Konu ile ilgili olarak dengeli sonuçların elde edilmeme nedeni tanımlanamamıştır. Genel olarak ölümler, altta yatan komorbidite veya enfeksiyonun kötüleşmesi ya da komplikasyonları sonucu meydana gelmiştir.

TYGACİL tedavisi sırasında en sık bildirilen acil tedavi gerektiren advers reaksiyonlar bulantı % 26 (%17'si hafif, % 8'i orta şiddette, %1'i şiddetli) ve kusma % 18 (%11'i hafif, % 6'sı orta şiddette, % 1'i şiddetli) olmuştur. Bulantı ve kusma genellikle tedavinin başlangıcında (1.-2. günlerde) ortaya çıkmıştır.

Özel popülasyonlar için ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Çoklu doz farmakokinetik (PK) çalışmasında çok limitli güvenlik verisi elde edilmiştir. Bu çalışmada tigesiklin ile yeni veya beklenmedik bir güvenlilik profiligözlenmemiştir.

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 (TUFAM) 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. TYGACİL'in 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 aminoacyl tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girmesini bloke eder ve protein translasyonunu inhibe eder. Bu, uzayan peptid zincirine aminoasit moleküllerinin girişini engeller. Tigesiklin minosiklinin 9. pozisyonuna bağlı bir glisilamido grubu taşır. Bu yapı, doğal ya da semisentetik tetrasiklinlerden hiçbirinde bulunmamaktadır ve tigesikline bazı ilave antimikrobiyal özellikler vermektedir. Buna ek olarak tigesiklin, ribozomal korunma ve efluks gibi iki önemli tetrasiklin direnç mekanizmasına karşı gelme özelliğine sahiptir. Bu nedenle tigesiklinin, geniş bir bakteriyel patojen spektrumuna karşı *in vitro* ve *in vivo* etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur. *Enterobacteriaceae*'larda tigesiklin ile minosikline dirençli suşlar arasında efluks pompasına bağlı çoklu ilaç direnci (MDR) gösterilmiştir.

Tigesiklin ile diğer birçok antibiyotik arasında hedef bazlı çapraz direnç gözlemlenmemiştir. *In vitro* çalışmalarda, tigesiklin ile sık kullanılan diğer antibiyotikler arasında herhangi bir antagonist etkiye rastlanılmamıştır.

Tigesiklin *Proteae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın kromozomal olarak kodlanmış çoklu ilaç efluks pompasına duyarlıdır. *Proteae* ailesi patojenleri (*Proteus spp.*, *Providencia spp.*, ve *Morganella spp.*) *Enterobacteriaceae*'in 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.

Tigesiklin genellikle bakteriyostatik olarak değerlendirilmektedir. Minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) 4 katı konsantrasyonda tigesiklin ile *Enterococcus* suşları, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'ye karşı koloni sayımında 2-log azalma görülmektedir. *Neisseria gonorrhoea*'ya karşı tigesiklin ile kısmi bakterisidal etki ve 3-log azalma gözlemlenmiştir.

Tigesiklin ayrıca, *S. pneumoniae*, *H.influenzae* ve *L.pneumophila* gibi yaygın solunum yolu suşlarına karşı bakterisidal etki göstermiştir.

Mümkün olduğu takdirde, klinik mikrobiyoloji laboratuvarı, yerel hastaneler ve uygulama alanlarında kullanılan antimikrobiyal ilaçlara ait kümülatif *in vitro* duyarlılık test sonuçlarını, nozokomiyal ve toplum kökenli patojenlerin duyarlılık profilini tanımlayan periyodik raporları hekimlere sunmalıdır. Bu raporlar, hekimlerin en etkili antimikrobiyal ilacı seçmelerinde yardımcı olacaktır.

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

Staphylococcus spp. S ≤ 0.5 mg/L ve R > 0.5 mg/L

S. pneumoniae dışında *Streptococcus spp.* S ≤ 0.25 mg/L ve R > 0.5 mg/L

Enterococcus spp. S ≤ 0.25 mg/L ve R > 0.5 mg/L

Enterobacteriaceae S ≤ 1(^) mg/L ve R > 2 mg/L

(^)Tigesiklin *Proteus*, *Providencia*, ve *Morganella spp.* karşı azalmış *in vitro* aktiviteye sahiptir.

Anaerobik bakteriler için polimikrobiyal intra abdominal enfeksiyonlarda klinik olarak etkililik kanıtları olmakla birlikte MİK değerleri, PK/PD verileri ve klinik çıktılar arasında bir kolerasyon

yoktur. Bu yüzden duyarlılık eşik değeri verilmemiştir. Bilinmelidir ki *Bacteroides* ve *Clostridium* cins organizmalar için MİK dağılımı geniş olup 2 mg/L tigesiklini aşan değerleri içerebilir.

Tigesiklinin enterekoklara karşı klinik etkililiği olduğuna dair sınırlı kanıt bulunmaktadır. 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 bilgi bulunması çok önemlidir. Aşağıda yer alan bilgiler, mikroorganizmaların tigesikline duyarlı olup olmayacağını belirlemeye yönelik tahmini bir kılavuz niteliğindedir:

Patojen
Gram pozitif aeroblar:
<i>Enterococcus türleri</i> [†] <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> * (<i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> ve <i>S. constellatus</i> dahil) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Viridans grup streptococci
Gram negatif aeroblar
<i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
Anaerob bakteriler
<i>Clostridium perfringens</i> [†] <i>Peptostreptococcus spp.</i> [†] <i>Prevotella spp.</i>
Kazanılmış direncin problem olabileceği türler
Gram negatif aeroblar <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Aeroblar <i>Bacteroides fragilis group</i> [†]
Kalıtsal olarak dirençli organizmalar

Gram negatif aeroblar

Pseudomonas aeruginosa

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

†Bölüm 5.1'e bakınız, eşik değerleri yukarıdadır

Direnç

Avrupa'da yapılan gözlem çalışmalarında tigesikline duyarlı olduğu belirlenen suşlarda direnç seyrek olarak görülmüştür. Tigesiklin ile diğer antibiyotikler arasında herhangi bir çapraz direnç gelişimi olmamıştır. Tigesiklin, tetrasiklin için iki önemli direnç mekanizması olan ribozomal korunma ve efluksa karşı gelme özelliğine sahiptir. *In vitro* çalışmalarda tigesiklin ile diğer antibiyotik sınıfları arasında herhangi bir antagonizma gözlemlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Komplike Deri ve Deri Yapısı Enfeksiyonları:

TYGACİL'in, yetişkinlerde komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonlarının tedavisindeki (kDYDE) etkinliği iki randomize, çift-kör, aktif kontrollü, çokuluslu ve çok merkezli (çalışma 300 ve 305) çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 5-14 gün arasında uygulan TYGACİL (100mg başlangıç dozu takiben her 12 saatte bir 50 mg I.V.), vankomisin (12 saatte bir 1 gr I.V.)/aztreonam (12 saatte bir 2 gr I.V.) ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalara, yara enfeksiyonları ve selülit (≥ 10 cm, cerrahi girişim/drenaj gerektiren veya altta yatan komplike hastalığı olan), major abseler, enfekte ülserler ve yanık gibi komplike derin yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar alınmıştır. Etkililik için primer son nokta, iyileşmenin değerlendirildiği vizitte (TOC –Test of Cure), klinik açıdan değerlendirilebilir grup (CE-Clinically Evaluable) ile klinik modifiye tedaviye niyet grubundaki (c-mITT: clinical modified intent-to-treat) hastalardaki klinik yanıt oranıdır. (bknz; Tablo 1) Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilen hastalarda TOC'daki klinik iyileşme oranı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 1: Komplike Deri ve Deri Yapısı Enfeksiyonlarında 5-14 günlük Tedavi Sonucunda Klinik Yanıt Oranları

	TYGACİL ^a n/N(%)	Vankomisin/ Aztreonam ^b n/N (%)
Çalışma 300		
CE	165/199 (82.9)	163/198 (82.3)
c-mITT	209/277 (75.5)	200/260 (76.9)
Çalışma 305		
CE	200/223 (89.7)	201/213 (94.4)
c-mITT	220/261 (84.3)	225/259 (86.9)

^a başlangıçta 100 mg, daha sonra her 12 saatte bir 50 mg

^b Vankomisin(her 12 saatte bir 1 g I.V.) /Aztreonam (her 12 saatte bir 2 g I.V.)

Tigesiklin, diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda ertapenem ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada eşdeğerlik kriterini karşılamamıştır

Komplike İntraabdominal Enfeksiyonlar:

TYGACİL'in yetişkinlerde komplike intraabdominal enfeksiyonların (kIAE) tedavisindeki etkililiği, iki randomize, çift-kör, aktif kontrollü, çokuluslu ve çok merkezli çalışmada (çalışma 301 ve 306) değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 5-14 gün süreyle uygulanan TYGACİL (100 mg'lık başlangıç dozunu takiben her 12 saatte bir 50 mg I.V.) imipenem/silastatin (her 6 saatte bir 500 mg I.V.) ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalara apandisit, kolesistit, divertikülit, gastrik/duodenal perforasyon, intraabdominal abse, barsak perforasyonu ve peritonit gibi komplike tanıli hastalar dahil edilmiştir. Primer etkinlik son noktası, iyileşme değerlendirmesi vizitinde (TOC) mikrobiyolojik açıdan

değerlendirilebilir popülasyon (ME) ile mikrobiyolojik modifiye tedaviye niyet popülasyonundaki (m-mITT) klinik yanıtıdır. (bkz., Tablo 2) Mikrobiyolojik olarak değerlendirilebilen hastalarda TOK'daki klinik iyileşme oranı aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2 : Komplike İntraabdominal Enfeksiyonlarda 5-14 gün Süreli Tedaviyi Değerlendiren İki Pivotal Çalışmadaki Klinik İyileşme Oranları

	TYGACİL ^a n/N (%)	İmipenem /Silastatin ^b n/N (%)
Çalışma 301		
ME	199/247 (80.6)	210/255 (82.4)
m-mITT	227/309 (73.5)	244/312 (78.2)
Çalışma 306		
ME	242/265 (91.3)	232/258 (89.9)
m-mITT	279/322 (86.6)	270/319 (84.6)

^a Başlangıçtaki 100 mg dozdan sonra her 12 saatte bir 50 mg

^b İmipenem/Silastatin (her 6 saatte bir 500 mg)

Toplum Kökenli Bakteriyel Pnömoni

TYGACİL, erişkinlerde yapılan randomize, çift-kör, aktif-kontrollü, çok uluslu, çok merkezli iki çalışmada toplum kökenli bakteriyel pnömoninin tedavisi açısından değerlendirilmiştir (çalışma 308 ve 313). Bu çalışmalarda TYGACİL (100 mg intravenöz başlangıç dozunun ardından her 12 saatte bir 50 mg), levofloksasin (her 12 veya 24 saatte bir 500 mg intravenöz) ile karşılaştırılmıştır. Bir çalışmada (çalışma 308), en az 3 günlük intravenöz tedaviden sonra her iki tedavi kolunda oral levofloksasin'e (günde 500 mg) geçişe izin verilmiştir. Tedavinin toplam süresi 7- 14 gündür. Çalışmalara, hospitalizasyon ve intravenöz tedavi gereken toplumdan edinilmiş bakteriyel pnömoni hastaları dahil edilmiştir. Primer etkinlik son noktası, klinik açıdan değerlendirilebilir (CE) ve klinik açıdan modifiye tedavi ilacını en az bir kez alan hastaların (c-mITT) ko-primer popülasyonlarında, iyileşmenin değerlendirildiği vizitteki (Test of Cure-TOC) klinik yanıtıdır (bkz., Tablo 2). Mikrobiyolojik açıdan değerlendirilebilir hastalarda, patojene göre TOC'da görülen klinik iyileşme oranları Tablo 3'de sunulmaktadır.

Tablo 3 . Toplum Kökenli Bakteriyel Pnömoni'de Yapılan İki Çalışmada Toplam 7-14 Gün Süreli Tedaviden Sonra Klinik İyileşme Oranları

	TYGACİL ^a n/N(%)	Levofloksasin ^b n/N(%)	%95 CI ^c
Çalışma 308 ^d			
CE	125/138(90.6)	136/156(87.2)	(-4.4, 11.2)
c-mITT	149/191(78)	158/203(77.8)	(-8.5, 8.9)
Çalışma 313			
CE	128/144(88.9)	116/136(85.3)	(-5.0, 12.2)
c-mITT	170/203(83.7)	163/200(81.5)	(-5.6, 10.1)

^a Başlangıçta 100 mg, ardından her 12 saatte bir 50 mg

^b Levofloksasin (her 12 veya 24 saatte bir 500 mg intravenöz)

^c Tedaviler arası farklılık için %95 güvenlik aralığı

^d En az 3 günlük intravenöz tedaviden sonra, çalışma 308'deki her iki tedavi kolunda oral levofloksasin'e (günde 500 mg) geçiş izni verilmiştir.

Tigesiklinin etkinliğini daha iyi değerlendirmek için, mortalite riski yüksek olan ve geçmişinde antibiyotik tedavisi alan toplum kökenli bakteriyel pnömoni hastalarında bir post-hoc analiz gerçekleştirilmiştir. Yüksek risk grubu, her iki çalışmada, aşağıdakilerden herhangi birinin görüldüğü toplum kökenli bakteriyel pnömoni hastalarını içermektedir:

- Yaş \geq 50
- PSI skoru \geq 3
- *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi

Bu analizin sonuçları Tablo 4’de gösterilmektedir. Yüksek risk grubunda en sık rastlanan risk faktörü \geq 50 yaş’tır.

Tablo 4. Toplum Kökenli Bakteriyel Pnömoni Hastalarında Klinik İyileşme Oranlarının Mortalite Riski Bazında Post-hoc Analizi^a

	TYGACİL n/N(%)	Levofloksasin n/N(%)	%95 CI ^b
Çalışma 308 ^c CE			
Yüksek risk			
Var	93/103(90.3)	84/102(82.4)	(-2.3, 18.2)
Yok	32/35(91.4)	52/54(96.3)	(-20.8, 7.1)
c-Mitt			
Yüksek risk			
Var	111/142(78.2)	100/134(74.6)	(-6.9, 14)
Yok	38/49(77.6)	58/69(84.1)	(-22.8, 8.7)
Çalışma 313 CE			
Yüksek risk			
Var	95/107(88.8)	68/85(80)	(-2.2, 20.3)
Yok	33/37(89.2)	48/51(94.1)	(-21.1, 8.6)
c-mITT			
Yüksek risk			
Var	112/134(83.6)	93/120(77.5)	(-4.2, 16.4)
Yok	58/69(84.1)	70/80(87.5)	(-16.2, 8.8)

^a Ölüm riski yüksek olan hastalar, aşağıdakilerden herhangi birine uyanları kapsamaktadır: yaş \geq 50, PSI skoru \geq 3, veya *Streptococcus pneumoniae*’ye bağlı bakteriyemi

^b Tedaviler arası farklılık için %95 güvenlik aralığı

^c En az 3 günlük intravenöz tedaviden sonra, çalışma 308’deki her iki tedavi kolunda oral levofloksasin’e (günde 500 mg) geçiş izni verilmiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Klinik çalışmalarda gözlemlenen konsantrasyonlarda (0.1-1.0 μ g/mL) tigesiklinin *in vitro* plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama % 71-% 89 arasındadır. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan 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. Sağlıklı deneklerde tigesiklinin spesifik dokular veya vücut sıvılarındaki kararlı durum farmakokinetik profili, iki ayrı çalışmada incelenmiştir. Bir bronkoalveolar lavaj çalışmasında, alveolar hücrelerde tigesiklinin eğri altında kalan konsantrasyonu (EAA_{0-12s}) $134 \mu\text{g.s/ml}$ bulunmuştur ve bu değer, bu hastalardaki serum EAA_{0-12s} 'in 78 katıdır.

Aynı çalışmada epitel doku sıvısındaki EAA_{0-12s} ($2.28 \mu\text{g.s/ml}$) ise serum EAA_{0-12s} 'den % 32 daha fazla bulunmuştur. Bir deri blister çalışmasında, blister sıvısında EAA_{0-12s} ($1.61 \mu\text{g.s/ml}$) değerinin bu deneklerdeki serum EAA_{0-12s} değerlerinin yaklaşık % 26 altında olduğu saptanmıştır.

Bir tek-doz çalışmasında doku ekstraksiyonu için elektif cerrahi ya da medikal prosedürler uygulanacak hastalara bu işlem öncesinde 100 mg i.v. tigesiklin verilmiştir. Uygulamadan 4 saat sonra şu dokulardaki konsantrasyon ölçümü yapılmıştır: safra kesesi, akciğer, kolon, sinoviyal sıvı ve kemik. Tigesiklin, seruma oranla safra kesesi (38 kat,6 hasta), akciğer (3.7 kat 5 hasta) ve kolon (2.3 kat 6 hasta)' da daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmıştır. Bu dokularda, tigesiklinin çoklu dozlarından sonraki konsantrasyonları ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Biyotransformasyon:

Tigesiklin yoğun şekilde biyotransformasyona uğramaz. İnsan karaciğer mikrozoamları, karaciğer kesitleri ve hepatositler üzerinde yapılan *in vitro* tigesiklin çalışmalarında sadece çok ufak miktarlarda metabolit oluşumu görülmüştür.

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

Sağlıklı erkek gönüllülerde, ^{14}C -tigesiklin uygulamasının ardından idrar ve feçeste saptanan başlıca ^{14}C işaretli materyal, tigesiklin olmuştur fakat, her biri verilen dozun en fazla %10'u kadar miktarlarda olmak üzere , bir glukoronat metaboliti ve bir tigesiklin epimeri de bulunmuştur.

Eliminasyon:

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

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

P-gp'yi aşırı üreten hücre hattının 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 farmakokinetiğini etkileyebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

TYGACİL doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

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

Ayrıca, ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh C), tigesiklinin yarılanma ömrü %43 uzamış, klirensi ise %55 azalmıştır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Böbrek Yetmezliği:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

Pediyatrik Hastalar:

8- 18 yaş aralığındaki hastalarda tigesiklinin farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir.

Tigesiklin farmakokinetiği 2 çalışmada araştırılmıştır. Birinci çalışma 30 dakika boyunca intravenöz olarak tek doz tigesiklin alan (0.5, 1 veya 2 mg/kg doz sınırlaması olmadan) 8-16 yaş arası (n=24) kapsamaktadır. İkinci çalışma ise 30 dakika boyunca her 12 saatte bir intravenöz olarak çoklu doz tigesiklin alan (0.75, 1 veya 1.25 mg/kg, maksimum 50 mg doza kadar) 8-11 yaş arası (n=47) kapsamaktadır. Gözlemlenen farmakokinetik parametreler aşağıda verilmiştir.

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

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

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

Cinsiyet:

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

Irk:

Tigesiklinin klirensinde ırka bağılı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Kilo:

Vücut ağırlığı ≥ 125 kg olan kişilerin de dahil olduğu farklı kilolu hastalarda klirens, ağırlık-normalize klirens ve EAA değerleri kayda değer farklı değildir. Vücut ağırlığı ≥ 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 birlikte lenfoid tükenmesi / lenf bezleri, dalak ve timus atrofisi, eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit sayısında azalma gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin iki hafta doz uygulaması sonrasında geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir.

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

Hayvan çalışmaları sonuçlarına göre tigesiklin plasentayı geçerek fetal dokularda bulunmuştur. Üreme toksisite çalışmalarında tigesiklin ile sıçan ve tavşanlarda fetal ağırlıkta azalma (ossifikasyonda gecikme ile ilgilidir) ve tavşanlarda fetal kayıp gözlenmiştir. Tigesiklin sıçan veya tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda EAA değeri baz alınarak insandaki günlük dozun 4.7 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları çiftleşmeyi veya fertilitiyi etkilememiştir.

Tigesiklin tavşan ve sıçanlarda teratojenik değildir. Preklinik güvenlilik çalışmalarında ¹⁴C-işaretli tigesiklinin plasentadan geçtiği ve fetal dokularda (fetal kemik yapısı da dahil) tespit edildiği kanıtlanmıştır. Tigesiklinin sıçan ve tavşanlardaki EAA baz alınarak insan günlük dozunun sırasıyla 5 katı ve 1 katı (12 ve 4 mg/kg/günde 28 mcg-saat/mL ve 6 mcg-saat/mL) uygulaması ile sıçan ve tavşanlarda fetal vücut ağırlığında hafif azalma ve minör iskelet anormallikleri (kemik oluşumunda gecikme ile birlikte) insidansında artış gözlenmiştir. İnsan dozuna eşit dozda uygulandığında maternatoksik dozda tavşanlarda fetal kayıp insidansında artış görülmüştür.

¹⁴C-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.

Karsinojenisite

Tigesiklinin karsinojenik potansiyelini saptamaya yönelik, yaşamboyu uzun süreli hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Mutagenisite

Çin hamster yumurtalık hücresi (CHO) *in vitro* kromozom sapma değerlendirmesi, CHO hücrelerinde *in vitro* ileri mutasyon değerlendirmesi (HGRPT locus), fare lenfoma hücrelerinde *in vitro* ileri mutasyon değerlendirmesi ve *in vivo* mikronukleus değerlendirmelerinin de dahil olduğu bir seri testte mutajenik ve klastojenik potansiyel gözlenmemiştir.

Hayvan çalışmalarında tigesiklinin bolus I.V. uygulaması ile birlikte bir histamin yanıtı ortaya çıktığı görülmüştür. Bu etkiler, sırasıyla sıçan ve köpeklerde, 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

Laktoz monohidrat

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Aşağıda belirtilen ilaçlar, TYGACİL ile aynı setten eşzamanlı olarak verilmemelidir: Amfoterisin B, amfoterisin B likit kompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol.

Uygun intravenöz solüsyonları şunlardır: enjeksiyon için 9mg/ml (%0.9) sodyum klorür solüsyonu (USP) enjeksiyon için 50 mg/ml (%5) dekstroz solüsyonu (USP) ve Laktatlı Ringer enjeksiyonu (USP).TYGACİL %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

Ürünün raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rekonstitüe edilmiş solüsyon sarı-turuncu renge olmalıdır; bu renk oluşmamışsa solüsyon kullanılmayıp atılmalıdır.

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

Alternatif olarak 9 mg/ml (% 0.9)' luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 50mg/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.

Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml Tip I berrak cam flakon

10 flakonluk ambalajlarda sunulur.

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

Uygulama talimatları:

Liyofilize toz 5.3 ml, 9 mg/ml (% 0.9)' luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 50mg/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. (Not: Flakonda % 6'lık bir fazlalık bulunmaktadır, bu nedenle hazırlanan solüsyonun 5 ml' si 50 mg ilaca eşdeğerdir). **Hazırlanan solüsyon sarı - 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 50mg/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.

TYGACİL tek başına ayrı bir I.V. hattan veya ortak I.V. hat üzerinden uygulanabilir. Aynı I.V. hattın peşpeşe birkaç ilaç infüzyonu için kullanıldığı durumlarda, TYGACİL 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 dekstroz 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)

Tigesiklin orta-ciddi bakteriyel enfeksiyonların empirik tedavisi için intravenöz kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Doğrudan doğruya çevreye risk vermez. Onayı takiben EU ülkelerinde ve diğer Avrupa ülkelerinde enjeksiyon için uygulama amacı ile dağıtılacaktır. Ürünün ana kullanıcıları hastaneler ve klinikler olacaktır. Ürün flakon içinde sunulacaktır. Her flakon etiket değerinden %6 fazlalıkla 53mg tigesiklin liyofilize toz içerecektir. Üründe başka ekşiyan yoktur. Kullanılan ambalaj malzemeleri dosyamızda izah edildiği üzere bu aktif maddenin dağıtımına uygun amaçlıdır; sağlığa ve çevreye riskli maddeler içermez.

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

Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

121/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 05.02.2007

Ruhsat yenileme tarihi: 05.02.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ