

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİGESİL-LİYO 50 mg IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tigesiklin

Her TİGESİL-LİYO flakon intravenöz infüzyon için 50 mg liyofilize tigesiklin tozu içerir. Kullanım için hazırlandığında, çözelti 10 mg/ml tigesiklin içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Disodyum EDTA 2,5 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 çözeltilidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TİGESİL-LİYO, yalnızca diğer alternatiflerinin uygun olmadığının bilindiği ya da şüphelenildiği durumlarda kullanılmalıdır.

TİGESİL-LİYO 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.

TİGESİL-LİYO diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinde endike değildir (*Bkz. Bölüm 5.2*). Tigesiklinin 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:

İntravenöz 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 gün'dür. 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:

TİGESİL-LİYO 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 hiçbir doz ayarlaması gerekmez (Child Pugh A ve Child Pugh B). İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh C), TİGESİL-LİYO dozu, 100 mg'lık başlangıç dozdan 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:

TİGESİL-LİYO dişlerde oluşabilecek renk değişikliklerinden dolayı 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. 18 yaşından küçük çocuklarda ise TİGESİL-LİYO'nun 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

TİGESİL-LİYO tigesikline veya ilaç içindeki herhangi bir bileşene karşı 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 Tigesiklin tedavisi gören hastalarda tüm nedenleri kapsayan mortalite oranlarında artış gözlenmiştir. % 0.6 (%95 CI, 0.1, 1.2) mortalite risk farkı nedeni belirlenmemiştir. TİGESİL-LİYO 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. TİGESİL-LİYO yalnızca diğer alternatiflerinin uygun olmadığı ya da şüphelenildiği durumlarda kullanılmalıdır.

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

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

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. TİGESİL-LİYO 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 tigesiklin kullanımı ile pankreatit rapor edilmiştir. Bu nedenle tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanımdan kaçınılmalıdır.

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 divertikülitir (%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. Tigesiklin, insanlarda dış gelişimi sırasında uygulandığında dişlerde kalıcı renk değişimi ile ilişkili olabilir.

Klinik olarak belirgin barsak perforasyonundan sonra komplike intraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda tigesiklin monoterapisinden kaçınılmalıdır. 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 karaciğer yetmezliği ortaya çıkabilir.

Hastane kökenli pnömonisi (ventilatör ilişkili pnömoni dahil) olan hastalar ile yapılmış bir çalışma tigesiklinin 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, TİGESİL-LİYO'nun 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 hikâyeye 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 bağırsak 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; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çalışmalar sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Bir ilaç etkileşim çalışmasında tigesiklin (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_{max} 'ında hafif (%13) düşüşe yol açmış fakat EAA (Eğri altında kalan alan) ya da klirensini etkilememiştir. C_{max} '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, TİGESİL-LİYO'nun digoksin ile birlikte kullanıldığı durumlarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Sağlıklı gönüllülere tigesiklin (100 mg 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 tigesiklinin, bu enzimlerle metabolize olan diğer ilaçların metabolizmalarını değiştirmesi beklenmez.

Ayrıca, tigesiklin yoğun bir biyotransformasyona uğramadığı için, bu izoformları inhibe eden ya da uyarıcı ilaçların tigesiklinin klirensini etkilemeleri de beklenmemektedir. *In vitro* ortamda tigesiklin

CYP450 enziminin ne kompetitif inhibitörü ne de geri dönüşümsüz inhibitörüdür.

İn 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 yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkinliğini azaltabilir.

Gebelik dönemi

Gebelerde tigesiklin kullanımına dair hiçbir veri yoktur ya da sınırlı miktarda veri vardır. 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 ve 8 yaşından küçük çocuklarda

kullanıldığında kalıcı diş hasarı (renk değişimi ve mine bozukluğu) ve fetüste osifikasyon prosesinde gecikmeye sebep olabilir. TİGESİL-LİYO gebelikte, klinik durum tigesiklin ile tedavi gerektirmedikçe kullanılmamalıdır.

Tigesiklin, doğum öncesi ve sırasında kullanılmak üzere araştırılmamıştır. TİGESİL-LİYO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/ Fertilite:

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

TİGESİL-LİYO baş dönmesine yol açabilir ve bu nedenle araç veya makine 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.

Tigesiklin ile ilgili 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.

Tigesiklin 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 hastalıkları:

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

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

Bilinmiyor: Hipofibrinojenemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar* (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Bilirubinemi, hipoglisemi, hipoproteinemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş dönmesi

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın: Karın ağrısı, anoreksi, dispepsi

Yaygın olmayan: Akut pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar:

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

Yaygın olmayan: Sarılık, karaciğer hasarı (çoğunlukla kolestatik)

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği* (bkz., 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Bilinmiyor: Steven - Johnson sendromu dahil ciddi deri reaksiyonları*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

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

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

Araştırmalar:

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

*Pazarlama sonrası yaşanan advers reaksiyonlar

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 %2,4'ünde (54/2216) ve karşılaştırma ilaçları alan hastaların %1,7'sinde (37/2206) 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.

Tigesiklin 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 popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

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

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. Tigesiklinin sağlıklı gönüllülerde tek doz olarak 300 mg (60 dakika içinde, intravenöz) şeklinde uygulanması, bulantı ve kusmanın artmasına yol açmıştır. Tigesiklinin hemodiyaliz ile anlamlı miktarda atılımı mümkün değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antibakteriyel ilaçlar, Tetrasiklinler

ATC kodu: J01AA12

Etki mekanizması:

Tigesiklin, bakterilerde ribozomların 30S altünitesine bağlanarak amino-acyl tRNA moleküllerinin

ribozomun A bölgesine girmesini bloke eder ve protein translasyonunu inhibe eder. Bu, uzayan peptid zincirine amino asit moleküllerinin girişini engeller. 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*'ın diğer türlerine nazaran genellikle tigesikline karşı daha az duyarlıdır. Her iki gruptaki duyarlılığın azalması spesifik olmayan AcrAB çoklu ilaç efluks pompasının fazla ekspresyonuna bağlanmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'de duyarlılığın azalması AdeABC efluks pompasının fazla ekspresyonuna bağlanmaktadır.

Tigesiklin genellikle bakteriostatik 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, farmakokinetik/farmakodinamik PK/PD 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 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:
<p><i>Enterococcus türleri</i> ⁺</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>*</p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i></p> <p><i>Staphylococcus haemolyticus</i></p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i>*</p> <p><i>Streptococcus anginosus</i>* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> ve <i>S. constellatus</i> dahil)</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>*</p> <p>Viridans grup streptococci</p>
Gram negatif aeroblar
<p><i>Citrobacter freundii</i>*</p> <p><i>Citrobacter koseri</i></p> <p><i>Escherichia coli</i>*</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i>*</p>
Anaerob bakteriler
<p><i>Clostridium perfringens</i>⁺</p> <p><i>Peptostreptococcus spp.</i> ⁺</p> <p><i>Prevotella spp.</i></p>
Kazanılmış direncin problem olabileceği türler
<p>Gram negatif aeroblar</p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Burkholderia cepacia</i></p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i>*</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>*</p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Proteus spp.</i></p> <p><i>Providencia spp.</i></p>

<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aeroblar
<i>Bacteroides fragilis group</i> [†]
Kaıtsal olarak dirençli organizmalar
Gram negatif aeroblar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

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

[†] Bölüm 5.1'e bakınız, eşik değerleri yukarıdadır.

Kardiyak Elektrofizyoloji

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

Pediyatrik popülasyon

Açık-etiketli, artan çoklu doz çalışmasında, 8 ila 11 yaşları arasında kİAE veya kDYDE'li 39 çocuğa tigesiklin (0.75, 1 veya 1.25 mg / kg) uygulandı. En fazla 14 ardışık gün olmak üzere, 4. günde veya sonrasında oral antibiyotiğe geçme seçeneği ile tüm hastalar en az 3 ardışık gün boyunca IV tigesiklin aldılar.

Klinik iyileşme son dozun uygulanmasından 10 ve 21 gün sonra değerlendirildi.

Modifiye tedavi etme amaçlı (mITT) popülasyon sonuçlarındaki klinik cevabın özeti aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Klinik tedavi / mITT popülasyonu			
	0.75 mg/kg	1 mg/kg	1.25 mg/kg
Endikasyon	n/N(%)	n/N(%)	n/N(%)
kİAE	6/6 (100.0)	3/6 (50.0)	10/12 (83.3)

kDYDE	3/4 (75.0)	5/7 (71.4)	2/4 (50.0)
Genel	9/10 (90.0)	8/13 (%62.0)	12/16 (75.0)

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

Direnç

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

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Komplike Deri ve Deri Yapısı Enfeksiyonları:

Tigesiklinin, 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 uygulanan tigesiklin (100 mg 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. (bkz; 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

	Tigesiklin ^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:

Tigesiklinin yetişkinlerde komplike intraabdominal enfeksiyonların (kIAE) tedavisindeki etkililiği, iki randomize, çift-kör, aktif kontrollü, çok uluslu ve çok merkezli çalışmada (çalışma 301 ve 306) değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 5-14 gün süreyle uygulanan tigesiklin (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, bağırsak perforasyonu ve peritonit gibi komplike tanılı 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. (*bknz. 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

	Tigesiklin ^a	İmipenem /Silastatin ^b
--	-------------------------	-----------------------------------

	n/N (%)	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

Tigesiklin, 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 tigesiklin (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 toplumdaki 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

	Tigesiklin ^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 Oranının Mortalite Riski Bazında Post-hoc Analizi^a

	Tigesiklin	Levofloksasin	% 95 CI ^b
	n/N(%)	n/N(%)	
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 500mg) 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 mcg/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 mcg.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 mcg.s/ml) ise serum EAA_{0-12s}'den %32 daha fazla bulunmuştur. Bir deri blister çalışmasında, blister sıvısında EAA_{0-12s} (1.61 mcg.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:

Ortalama olarak, tigesiklinin %20'sinden azının atılımdan önce metabolize olduğu tahmin edilmektedir. Sağlıklı erkek gönüllülerde, ¹⁴C-tigesiklin uygulamasının ardından idrar ve feçeste

saptanan başlıca ¹⁴C işaretli materyal, tigesiklin olmuştur fakat, her biri verilen dozun en fazla %10'u kadar miktarlarda olmak üzere, bir glukoronid (N-asetil metaboliti) ve bir tigesiklin epimeri de bulunmuştur.

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

Eliminasyon:

¹⁴C-tigesiklin uygulamasının ardından idrar ve feçeste total radyoaktivitenin saptanması, verilen dozun %59'unun safra/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 poliekspanansiyel eliminasyon gösterir.

P-gp'yi aşırı üreten hücre hattının 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 (örn. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması tigesiklinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tigesiklin 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 yarı ömrü % 23 uzamış ve sistemik klerensi de % 25 azalmıştır.

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

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tigesiklinin tek doz farmakokinetiğinin değişmediği gözlemlenmiştir (kreatin klerensi <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.

Her iki çalışmanın popülasyon PK analizinde, 8 yaş ve üstü yaştaki çocuklarda vücut ağırlığı tigesiklin klirensinin bir kovaryantı olarak tanımlandı.

8 ile 12 < yaş arası çocuklarda her 12 saatte bir 1.2 mg/kg tigesiklin (maksimum doz ; her 12 saatte 50 mg) ve 12 ile 18 yaş arası adölesanlarda her 12 saatte 50 mg tigeksiklin uygulanması, onaylanmış doz rejimi ile tedavi edilen erişkinlerdeki gözlemlenenlerle, karşılaştırılabilir maruziyete neden olacaktır. Bu çalışmalarda, birçok çocukta erişkin hastalardan daha yüksek Cmaks değerleri gözlemlendi. Sonuç olarak, çocuklar ve ergenlerde tigesiklinin infüzyon hızına dikkat edilmelidir.

Cinsiyet:

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

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 farklı değildir. Vücut ağırlığı ≥ 125 kg olan kişilerde EAA %24 daha azdı. Vücut ağırlığı ≥ 140 kg ve üzeri olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan çoklu doz toksisite çalışmalarında sıçan ve köpeklerdeki EAA değerleri baz alınarak insandaki günlük dozların sırasıyla 8.0 ve 10.0 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları ile kemik iliğinde hiposellülerite ve renal ve gastrointestinal yan etkiler ile birlikte lenfoid tükenmesi / lenf bezleri, dalak ve timus atrofisi, eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit

sayısında azalma gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin iki hafta doz uygulaması sonrasında geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir.

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

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

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, yaşam boyu uzun süreli hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Mutajenisite

Çin hamster yumurtalık hücresi (CHO) *in vitro* kromozom sapma değerlendirme, CHO

hücrelerinde *in vitro* ileri mutasyon değerlendirme (HGRPT locus), fare lenfoma hücrelerinde *in vitro* ileri mutasyon değerlendirme 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

Glikoz monohidrat

Disodyum EDTA

Sodyum Hidroksit

Hidroklorik asit

6.2. Geçimsizlikler

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

Uygun intravenöz çözeltiler şunlardır: enjeksiyon için 9 mg/ml (% 0.9) sodyum klorür çözeltisi (USP) enjeksiyon için 50 mg/ml (% 5) dekstroz çözeltisi (USP) ve Laktatlı Ringer enjeksiyonu (USP). TİGESİL-LİYO % 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, norefinefrin, 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'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

Rekonstitüe edildiğinde, tigesiklin oda sıcaklığında (25°C) 24 saate kadar (flakonda 6 saate kadar, I.V. torbasında geriye kalan süre boyunca) saklanabilir.

Alternatif olarak 9 mg/ml (% 0.9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür çözeltisi veya 50 mg/ml (% 5)'lik enjeksiyon için dekstroz çözeltisi ile karıştırılan tigesiklin rekonstitüe edilen çözeltinin I.V. torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2-8°C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, kauçuk tıpa üzerine Al flip-off kapak ile kapatılmış renksiz 6 ml Tip I cam flakon, 10 adet

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 çözeltisi veya 50 mg/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 çözeltilerden flakon içerisinden 5 ml çekilir ve infüzyon için 100 ml IV torbasına aktarılır. 100 mg'lık doz için, 2 flakon ilaç hazırlanarak 100 ml IV torbasına aktarılmalıdır. (Not: Flakonda % 6'lık bir fazlalık bulunmaktadır, bu nedenle hazırlanan solüsyonun 5 ml' si 50 mg ilaca eşdeğerdir). **Hazırlanan çözelti sarı - turuncu renkte olmalıdır, değilse çözelti 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, IV torbasında geriye kalan süre boyunca) saklanabilir. Alternatif olarak 9 mg/ml (% 0.9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür çözeltisi veya 50mg/ml (% 5)'lik enjeksiyon için dekstroz çözeltisi ile karıştırılan tigesiklin rekonstitüe edilen çözeltinin IV torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2-8°C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

TİGESİL-LİYO tek başına ayrı bir IV hattın veya ortak IV hat üzerinden uygulanabilir. Aynı IV hattın peşpeşe birkaç ilaç infüzyonu için kullanıldığı durumlarda, TİGESİL-LİYO 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 çözeltisi 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. 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

Koçak Farma İlaç ve Kimya San. A.Ş.

Bağlarbaşı Gazi Cad. No: 40 Üsküdar/İSTANBUL

Tel: 0216 492 57 08

Faks: 0216 334 78 88

E-posta: info@kocakfarma.com

8. RUHSAT NUMARASI

2014/216

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.03.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ