

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 çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TİGESİL-LİYO, yetişkinlerde ve sekiz yaşından büyük çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Diyabetik ayak enfeksiyonları hariç komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları;
- Karmaşık karın içi enfeksiyonlar.

TİGESİL-LİYO yalnızca diğer alternatif antibiyotiklerin uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

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. Diyabetik ayak enfeksiyonları hariç komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde önerilen tedavi süresi 5-14 gün'dür. 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.

Tigesiklin, yalnızca enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde uygun deneyime sahip bir hekime danışıldıktan sonra 8 yaş ve üzerindeki hastaların tedavisinde kullanılmalıdır.

8 ila <12 yaş arası çocuklar: 5 ila 14 gün boyunca her 12 saatte bir maksimum doz olan 50 mg'a kadar

12 saatte bir 1,2 mg/kg tigesiklin.

12 ila <18 yaş arası ergenler: 5 ila 14 gün boyunca her 12 saatte bir 50 mg tigesiklin.

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 aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 6.1)

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 belirlenememiştir. TİGESİL-LİYO yalnızca diğer alternatiflerinin uygun olmadığı 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'ünde (150/3.788) ve karşılaştırma ajanını alan hastaların %3'ünde (110/3.646) ölüm gerçekleşmiştir. 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 (66/2.640) ve %1,8 (48/2.628) düzeltilmiş mortalite oranı göstermiştir. Çalışma ağırlığı ile düzenlenmiş mortalite için ayarlanmış risk farkı % 0,6 (%95 CI, 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 olmadığının bilindiği ya da şüphelenildiği durumlarda kullanılmalıdır.

Tigesiklin dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlar ile tedavide anafilaktik 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 tedavisi sırasında veya sonrasında diyare yakınması ile gelen hastalarda bu tablonun düşünülmesi önemlidir. (Bkz. Bölüm 4.8).

Kanıtlanmış veya şiddetle şüphelenilen bir bakteriyel enfeksiyon yokluğunda TİGESİL-LİYO kullanımının hastaya fayda sağlama olasılığı düşüktür ve ilaca dirençli bakteri gelişme riskini artırır.

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.

Tigesiklin kullanımı, mantarlar dahil duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalmasına neden olabilir. Tedavi sırasında hastalar dikkatle izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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;fotosensitivite, psödotümör serebri, pankreatit ve anti-anabolik etkiler (yükselmiş BUN, azotemi, asidoz ve hiperfosfatemi) olabilir.

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.

Tigesiklin hem protrombin süresini (PT) hem de aktive parsiyel tromboplastin süresini (aPTT) uzatabilir. Ayrıca tigesiklin kullanımı ile hipofibrinojenemi bildirilmiştir. Bu nedenle, PT gibi kan pıhtılaşma parametreleri veya kan fibrinojeni dahil olmak üzere diğer uygun antikoagülasyon testi, tigesiklin ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir. Ağır hastalarda ve antikoagülan kullanan hastalarda özellikle dikkat edilmesi önerilir (*Bkz. Bölüm 4.5*).

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. (bkz., Bölüm 4.1)

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). 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 diş gelişimi sırasında uygulandığında dişlerde kalıcı renk değişimi ile ilişkili olabilir. TİGESİL-LİYO'nun diş gelişimi sırasında (gebeliğin son yarısı, bebeklik ve çocukluktan 8 yaşına kadar) kullanılması dişlerde kalıcı renk değişikliğine (sarı-gri-kahverengi) neden olabilir. Bu advers reaksiyon, tetrasiklinlerin uzun süreli kullanımı sırasında daha yaygındır, ancak tekrarlanan kısa süreli kullanımının ardından gözlenmiştir. Mine hipoplazisi de rapor edilmiştir. TİGESİL-LİYO gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde kullanılırsa, hastaya fetüse yönelik potansiyel risk konusunda bilgi veriniz.

Klinik olarak belirgin bağırsak perforasyonundan sonra komplike intraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda tigesiklin monoterapisinden kaçınılmalıdır. Faz III komplike intraabdominal enfeksiyon çalışmalarında (n=1.642), bağırsak 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]'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 verilışinden 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.

Pediyatrik popülasyon

8 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda enfeksiyonların tedavisi için tigesiklin kullanımına ilişkin klinik deneyim çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Sonuç olarak, çocuklarda kullanım, alternatif bir antibakteriyel tedavinin bulunmadığı klinik durumlarla sınırlandırılmalıdır.

Bulantı ve kusma, çocuklarda ve ergenlerde çok yaygın görülen advers reaksiyonlardır (bkz. Bölüm 4.8). Olası dehidrasyona dikkat edilmelidir. Pediyatrik hastalarda tigesiklin tercihen 60 dakikalık bir infüzyon boyunca uygulanmalıdır.

Karın ağrısı, yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da sıklıkla bildirilmektedir. Karın ağrısı pankreatit belirtisi olabilir. Pankreatit gelişirse tigesiklin tedavisi kesilmelidir.

Tigesiklin ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma parametreleri, hematoloji parametreleri, amilaz ve lipaz izlenmelidir.

8 yaşın altındaki çocuklarda; güvenlik ve etkinlik verilerinin olmaması ve tigesiklinin dişlerde kalıcı olarak renk değişikliğine neden olabilmesi nedeniyle, bu yaş grubunda TİGESİL-LİYO kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

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 uyaran ilaçların tigesiklinin klirensini etkilemeleri de beklenmemektedir. *In vitro* ortamda tigesiklin CYP450 enziminin ne kompetitif inhibitörü ne de geri dönüşümsüz inhibitörüdür. (bkz. Bölüm 5.2)

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

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkililiğini azaltabilir.

Takrolimus veya siklosporin gibi tigesiklin ve kalsinörin inhibitörlerinin birlikte kullanılması, kalsinörin inhibitörlerinin serum çukur konsantrasyonlarında bir artışa yol açabilir. Bu nedenle, ilaç toksisitesini önlemek için tigesiklin tedavisi sırasında kalsinörin inhibitörünün serum konsantrasyonları izlenmelidir.

Bir in vitro çalışmaya göre tigesiklin bir P-gp substratıdır. P-gp inhibitörleri (örn. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması tigesiklinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkililiğini azaltabilir.

Gebelik dönemi

Gebelerde tigesiklin kullanımına dair hiçbir veri yoktur ya da sınırlı miktarda veri vardır. Hayvan deneylerinin sonuçları, tigesiklinin üreme toksisitesine sebep olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Yüksek kalsiyum döngüsü ile dokulardaki zenginleşmeye ve kalsiyum şelat komplekslerinin oluşumuna bağlı olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerde bilindiği gibi tigesiklin hamileliğin ikinci yarısında uterus içinde maruz kalan 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

Tigesiklin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler tigesiklin/metabolitlerin süte geçtiğini 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 dönmesini de içeren sersemlik haline 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 2.393'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: Anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar* (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hipoglisemi, hipoproteinemi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş dönmesini de içeren sersemlik hali

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın: Karın ağırsı, anoreksi, dispepsi

Yaygın olmayan: Akut pankreatit (*bkz. Bölüm 4.4*)

Hepato-biliyer hastalıklar:

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

Yaygın olmayan: Sarılık, karaciğer hasarı (çoğunlukla kolestatik)

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği* (*bkz. Bölüm 4.4*)

Deri ve 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, psödotümör 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.

Tüm faz 3 ve faz 4 (cSSTI and cIAI) çalışmalarında, tigesiklin alan hastaların %2,4'ünde (54/2.216) ve karşılaştırma ilaçları alan hastaların %1,7'sinde (37/2.206) 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 (bkz. Bölüm 5.2). Bu çalışmada tigesiklin ile yeni veya beklenmedik bir güvenlik profili gözlenmemiştir.

İki FK çalışmasından elde edilen çok sınırlı güvenlik verileri mevcuttur. (bkz. bölüm 5.2). Bu çalışmalarda tigesiklin ile yeni veya beklenmeyen güvenlik endişeleri gözlenmemiştir.

Açık etiketli, artan tek doz FK çalışmasında, yakın zamanda enfeksiyonlardan iyileşen 8 ila 16 yaşları arasındaki 25 çocukta tigesiklinin güvenliliği araştırılmıştır. Bu 25 denekte tigesiklinin advers reaksiyon profili genellikle yetişkinlerdeki ile tutarlı olmuştur.

Tigesiklinin güvenliliği, cSSTI (n=15), cIAI (n=24) veya toplum kökenli pnömoni (n=19) olan 8 ila 11 yaşları arasındaki 58 çocukta yapılan açık etiketli, artan çok dozlu bir FK çalışmasında da araştırılmıştır. Bu 58 denekte tigesiklinin advers reaksiyon profili, çocuklarda yetişkinlerden daha sık görülen bulantı (%48,3), kusma (%46,6) ve serumda yüksek lipaz (%6,9) dışında genel olarak yetişkinlerdeki ile tutarlı olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda uygulanacak tedavi ile ilgili spesifik bir bilgi yoktur. 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 *Proteeae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın kromozomal olarak kodlanmış çoklu ilaç efluks pompasına duyarlıdır. *Proteeae* ailesi patojenleri (*Proteus spp.*, *Providencia spp.*, ve *Morganella spp.*) *Enterobacteriaceae*'ın diğer türlerine nazaran genellikle tigesikline karşı daha az duyarlıdır. Her iki gruptaki duyarlılığın azalması spesifik olmayan AcrAB çoklu ilaç efluks pompasının fazla ekspresyonuna bağlanmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'de duyarlılığın azalması AdeABC efluks pompasının fazla ekspresyonuna bağlanmaktadır.

Tigesiklin genellikle bakteristatik 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.

Eşik Değeri:

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

Staphylococcus spp. $S \leq 0.5$ mg/L ve $R > 0.5$ mg/L

S. pneumoniae dışında *Streptococcus spp.* $S \leq 0.25$ mg/L ve $R > 0.5$ mg/L

Enterococcus spp. $S \leq 0.25$ mg/L ve $R > 0.5$ mg/L

Enterobacteriaceae $S \leq 1(^{\wedge})$ mg/L ve $R > 2$ mg/L

($\wedge$) 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 FK/FD verileri ve klinik çıktılar arasında bir korelasyon yoktur. Bu yüzden duyarlılık eşik değeri verilmemiştir. Bilinmelidir ki *Bacteroides* ve *Clostridium* cins organizmalar için MİK dağılımı geniş olup 2 mg/L tigesiklini aşan değerleri içerebilir.

Tigesiklinin enterokoklara karşı klinik 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
Yaygın Duyarlı Türler
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 <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)	3/6 (50)	10/12 (83,3)
kDYDE	3/4 (75)	5/7 (71,4)	2/4 (50)
Genel	9/10 (90)	8/13 (%62)	12/16 (75)

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

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. *In vitro* çalışmalarda tigesiklin ile diğer antibiyotik sınıfları arasında hiçbir antagonizma gözlemlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Klinik çalışmalarda gözlemlenen konsantrasyonlarda (0,1-1 mcg/mL) tigesiklinin *in vitro* plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama %71-% 89 arasındadır. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan 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 2.349 ± 850 ng.s/mL'dir.

Biyotransformasyon:

Ortalama olarak, tigesiklinin %20'sinden azının atılımdan önce metabolize olduğu tahmin edilmektedir. Sağlıklı erkek gönüllülerde, ^{14}C -tigesiklin uygulamasının ardından idrar ve feçeste saptanan başlıca ^{14}C işaretli materyal, tigesiklin olmuştur fakat, 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:

^{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 poliekspansiyel eliminasyon gösterir.

Caco-2 hücrelerinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, tigesiklinin digoksin akışını inhibe etmediğini gösterir, bu da tigesiklinin bir P-glikoprotein (P-gp) inhibitörü olmadığını gösterir. Bu *in vitro* bilgi, yukarıda açıklanan *in vivo* ilaç etkileşimi çalışmasında tigesiklinin digoksin klirensi üzerindeki etkisinin olmaması ile tutarlıdır (bkz. bölüm 4.5).

P-gp'yı aşırı üreten hücre hattının kullanıldığı bir *in vitro* çalışmaya göre tigesiklin bir P-gp substratıdır. P-gp aracılı taşınmanın 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 klirensi de %25 azalmıştır.

Ayrıca, ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh C), tigesiklinin yarı 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.

Geriatrik popülasyon:

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

Pediyatrik Hastalar:

Tigesiklin farmakokinetiği iki çalışmada incelenmiştir. İlk çalışmaya, 30 dakika boyunca intravenöz olarak tek doz tigesiklin (sırasıyla maksimum 50 mg, 100 mg ve 150 mg'a kadar 0,5, 1 veya 2 mg/kg) alan 8-16 yaş arasındaki çocukları (n=24) kapsamaktadır. İkinci çalışma, her 12 saatte bir 30 dakika boyunca intravenöz olarak uygulanan çoklu dozlarda tigesiklin (0,75, 1 veya 1,25 mg/kg, maksimum 50 mg'a kadar) alan 8 ila 11 yaş arası (n=47) çocuklarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda yükleme dozu uygulanmamıştır.

Farmakokinetik parametreler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

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

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

Önerilen 100 mg yükleme dozu ve her 12 saatte bir 50 mg sonrası hedef EAA_{0-12s} yaklaşık 2.500 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 tigesiklin uygulanması, onaylanmış doz rejimi ile tedavi edilen erişkinlerdeki gözlemlenenlerle, karşılaştırılabilir maruziyete neden olacaktır. Bu çalışmalarda, birçok çocukta erişkin hastalardan daha yüksek C_{maks} değerleri gözlemlendi. Sonuç olarak, çocuklar ve ergenlerde tigesiklinin infüzyon hızına dikkat edilmelidir.

Cinsiyet:

Erkek ve kadınlar arasında tigesiklinin klirensi açısından 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 güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan çoklu doz toksisite çalışmalarında sıçan ve köpeklerdeki EAA değerleri baz alınarak insandaki günlük dozların sırasıyla 8 ve 10 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları ile kemik iliğinde hiposellülerite ve renal ve gastrointestinal yan etkiler ile 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.

Dişi sıçanlarda, EAA bazında insan günlük dozunun 4.7 katına kadar maruziyetlerde yumurtalıklar veya östrus siklusları üzerinde bileşiğe bağlı etkiler olmamıştır.

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.

Tigesiklinin karsinojenik potansiyelini saptamak için hayvanlarda yaşam boyu çalışmalar yapılmamıştır, ancak tigesiklinin kısa süreli genotoksisite çalışmaları negatiftir.

Mutajenisite

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 50 mg/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 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