

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MRSACİN 50 mg İ.V. İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tigesiklin

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

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

Yardımcı maddeler:

Trehaloz dihidrat.....100 mg

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Intravenöz infüzyon çözeltisi için konsantre toz, steril.

Turuncu renkte liyofilize kek veya toz.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MRSACİN 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.

MRSACİN diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinde endike değildir (Bkz. Bölüm5.2. Farmakokinetik özellikler).

MRSACİN, yalnızca diğer alternatiflerinin uygun olmadığının bilindiği ya da şüphelenildiği durumlarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

MRSACİN 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. Farmakokinetik özellikler).

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), MRSACİN 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. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenirlilik ve etkinliği belirlenmemiştir. Bu nedenle 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

4.3. Kontrendikasyonlar

MRSACİN, tigesikline aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

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. 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. Bu artışın nedeni belirlenmemiştir. Tedavi seçenekleri değerlendirilirken tüm sebeplere bağlı mortalite oranlarındaki bu artış göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

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

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzerler. Bu nedenle tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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.

Diğer antibiyotik preparatlarında olduğu gibi, bu ilacın kullanımı ile mantarlar dahil duyarlı olmayan organizmaların aşırı çoğalması söz konusu olabilir. Hastalar tedavi süresince dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Süperenfeksiyonun gelişmesi durumunda uygun tedavi yapılmalıdır. Tigesiklin tedavisi ile ilişkili olarak ciddi boyutlara varabilen akut pankreatit (sıklık: yaygın olmayan) görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). Tigesiklin almakta olan hastalarda akut pankreatiti düşündüren klinik belirtiler, bulgular veya laboratuvar anormallikleri geliştiğinde akut pankreatit tanısı düşünülmalıdır.

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.

Sıçanlarda yapılan tigesiklin çalışmalarının sonuçlarında, kemikte renk değişmesi gözlemlenmiştir. Tigesiklin insanlarda diş gelişimi sırasında uygulandığında dişlerde kalıcı renk değişimi ile ilişkili olabilir.

Klinik olarak belirgin barsak perforasyonundan sonra komplike intraabdominal enfeksiyonu (kIAE) olan hastalarda tigesiklin monoterapisi düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır. Faz III komplike intraabdominal enfeksiyon (kIAI) çalışmalarında (n=1642), barsak perforasyonu ve sepsis/septik sok gelişen 6 hasta tigesiklin ile ve 2 hasta imipenem/cilastatin ile tedavi edilmiştir. Tigesiklin uygulanan 6 hastanın APACHE II skorları (ortalama=13), mipenem/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.

Tigesiklin tedavisi alan hastalarda önemli karaciğer yetmezliği ve fonksiyon bozukluğu olan izole olgular bildirilmiştir.

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzerler ve benzer yan etkilere sahip olabilirler. Bu tür yan etkiler; ışığa hassasiyet, psödötümör serebri, pankreatit ve antianabolik etkiler (yükselmiş BUN, azotemi, asidoz ve hiperfosfatemi'ya sebep olan) olabilir.

Tigesiklinin hastane kökenli pnömoni (HAP) hastalarındaki etkinlik ve güvenilirliği belirlenmemiştir. Hastane kökenli pnömoni hastalarında yapılan bir 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 bakteremisi 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]) Klinik açıdan belirgin barsak perforasyonu veya kaçınılmaz sepsis ya da septik şok tablosuna sekonder komplike karın-içi enfeksiyonları olan ciddi derecede hastalara, tigesiklin tedavisi uygulanması durumunda, kombine antibakteriyel tedavi verilmesinin gerekliliği düşünülmelidir.

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

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 Cmax'ında hafif (%13) düşüğe yol açmış fakat EAA (Eğri altında kalan alan) ya da klerensini etkilememiştir. Cmax'daki bu ufak değişiklik, EKG interval ölçümlerindeki değişiklikler ile de gösterildiği üzere, digoksinin kararlı-durum

farmakodinamiğini değiştirmemiştir. Ayrıca, digoksin de tigesiklinin farmakokinetik profili üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. Bu nedenle, tigesiklinin 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 klerenslerinde, sırasıyla, % 40 ve % 23 azalma, EAA'de ise, sırasıyla, % 68 ve % 29 artış meydana gelmiştir.

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 antikoagulasyon testi ile monitorizasyon yapılması uygun olur.

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 klerensini etkilemeleri de beklenmemektedir.

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkinliğini azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

MRSACİN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelerde uygun ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Hayvan deneylerinin sonuçları, tigesiklinin gebelikte uygulanması durumunda fetusa zararlı olabileceğini göstermektedir. Tigesiklin gebelikte, yalnızca potansiyel yararın fetusa gelebilecek potansiyel zarardan fazla olması halinde kullanılmalıdır. Tigesiklin, doğum öncesi ve sırasında kullanılmak üzere araştırılmamıştır.

Hayvan deneylerinde tigesiklinin plasentadan geçtiği ve fetal dokularda tesbit edildiği kanıtlanmıştır. Tigesiklin uygulaması ile sıçan ve tavşanlarda fetal vücut ağırlığında azalma (kemik oluşumunda gecikme ile birlikte) ve tavşanlarda fetal kayıplar bildirilmiştir. Sıçan ve tavşanlarda tigesiklinin teratojenik etkisine raslanmamıştır.

Laktasyon dönemi

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

Hayvan deneylerinde ¹⁴C-tigesiklin uygulanması ile laktasyon dönemindeki sığıçanlarda tigesiklinin süte geçtiği saptanmıştır. Tigesiklinin sınırlı oral biyoyararlanımından dolayı, süt emmekte olan yavru­larda anne sütü kaynaklı sistemik tigesiklin geçişi çok az veya hiç görülmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MRSACİN baş dönmesine yol açabilir ve bu nedenle araç veya makina kullanım yeteneğini bozabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Faz III klinik çalışmalarda tigesiklin ile tedavi edilen toplam hasta sayısı 1415'tir. Bu hastaların yaklaşık %41'inde, araştırmacı tarafından ilaca bağlı olduğu düşünölen advers etki bildirimini olmuştur. Hastaların %5'inde advers etkiye bağlı olarak tedavi kesilmiştir.

İstenmeyen etkiler aşığıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar:

Yaygın: Abse, enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Sepsis/Septik şok

Faz 3 klinik çalışmalarında, enfeksiyonla ilgili ciddi advers etkiler, tigesiklin ile tedavi gören hastalarda karşılaştıurma ajanına göre daha sık rapor edilmiştir (%6.7'ye karşılık %4.6).

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:

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

Yaygın olmayan: Enternasyonal normalize oranda (INR) artma

Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Bilinmiyor: Anafaktik/anafaktoid reaksiyonlar (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Solunum sistemi bozuklukları:

Yaygın: Pnömoni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın: Bilirubinemi, kan üre azotunda (BUN) artış, hipoglisemi

Yaygın olmayan: Hipoproteinemi

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Baş dönmesi

Vasküler bozukluklar:

Yaygın: Flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit

Gastrointestinal bozukluklar:

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın: Karın ağrısı, anoreksi, dispepsi

Yaygın olmayan: Akut pankreatit

Hepato-biliyer bozukluklar:

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

Yaygın olmayan: Sarılık, karaciğer hasarı (çoğunlukla kolestatik)

*AST ve ALT anormallikleri tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda tedaviden sonra, karşılaştırıldığı ilacı kullanan hastalarda ise tedavi sırasında, daha sık görülmüştür.

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

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Bilinmiyor: Steven Johnson Sendromu dahil ağır deri reaksiyonları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi ile ilgili durumlar:

Yaygın: Baş ağrısı, anormal doku iyileşmesi

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, enjeksiyon bölgesinde enflamasyon, ağrı, ödem ve flebit.

Laboratuvar Değerleri:

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

Tüm Faz 3 ve 4 cSSSI ve cIAI çalışmalarında, ölüm, tigesiklin alan hastalarda %2.3 (52/216), karşılaştırma ilacı kullananlarda %1.5 (33/2206) oranlarında olmuştur.

Antibiyotik Sınıf Etkileri:

Hafif düzeyden yaşamı-tehdit edici boyutlara kadar değişik düzeylerde psödomembranöz kolit (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Mantarlar dahil duyarlı-olmayan organizmalarda çoğalma (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tetrasiklin Sınıf Etkileri:

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzemektedir. Tetrasiklin sınıfına özgü advers reaksiyonlar arasında fotosensitivite, psödotümör serebri, pankreatit ve kan üre azotunda (BUN) yükselme, azotemi, asidoz ile hiperfosfatemiye yol açan anti-anabolik etki bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tigesiklin, diş gelişimi sırasında kullanıldığında dişlerde kalıcı renk değişikliğine neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karşılaştırma ilacı kullanılan 13 adet faz III ve faz IV çalışmalarının toplu analizinde, tigesiklin alan hastaların %4.0'ünde (150/3788) ve karşılaştırma ilaçları alan hastaların

%3.0'ünde (110/3646) ölüm bildirilmiştir. Bu çalışmaların birleştirilmiş analizinde karşılaştırma ilacı alan hastalar ile tigesiklin alan hastalar arasında tüm ölüm sebeplerinin risk farkı %0.9 (%95 CI 0.1, 1.8) olarak bulunmuştur.

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

Tigesiklin ile karşılaştırma ajanı arasında enfeksiyon tipine göre önemli bir farklılık gözlenmemiştir. (bkz., Tablo1). 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.

Tablo 1: Enfeksiyon Tipine Göre Ölümle Sonuçlanan Yan Etki Görülen Hastalar

Enfeksiyon Tipi	Tigesiklin		Karşılaştırma		Risk Farklılığı*
	n/N	%	n/N	%	
cSSSI					
cIAI					
CAP	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5, 1.9)
	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4, 2.1)
	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.3, 2.7)
Onaylı olmayan endikasyonlar					
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (-2.6, 6.4)
VAP ^a Dışı	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0 (-5.1, 5.2)
VAP ^a	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8 (-2.9, 16.2)
RP	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9 (-9.1, 11.6)
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7 (-0.8, 2.2)
Genel (düzeltilmemiş)	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.9 (0.1, 1.8)
Genel (düzeltilmiş)	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)**

CAP=Toplum kökenli pnömoniler; cIAI: Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar; cSSI=Komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları; HAP= Hastane kökenli pnömoniler VAP=ventilatör kaynaklı pnömoniler; RP= Dirençli patojenler; DFI=Diyabetik ayak enfeksiyonu

*Tigesiklin ve karşılaştırma ilacı alan gruplarda ölen hastaların yüzdeleri arasındaki farklılık, %95 CI, süreklilik düzeltilmesiyle Wilson Skor Metodu'na göre hesaplanmıştır.

** (Çalışma ağırlığına bağlı rastgele etki modeline göre) düzeltilmiş genel risk farkı tahmini ve %95 CI.

^a Bunlar HAP popülasyonunun alt gruplarıdır.

Not: Bu çalışmalara 300 ve 305, 900 (cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (cIAI), 308 ve 313 (CAP), 311 (HAP), 307 MRSA veya vankomisin-dirençli enterekok (VRE) hastalarındaki dirençli gram pozitif patojen çalışması ve 319 (Diyabetik ayak enfeksiyonu ve/veya osteomyelit) çalışmaları dahildir.

Tigesiklin tedavisi sırasında en sık bildirilen acil tedavi gerektiren advers reaksiyonlar bulantı % 26.4 (%16.9'u hafif, % 8.1'i orta şiddette, %1.3'ü şiddetli) ve kusma % 18.1 (%11.0'i hafif, % 6.1'i orta şiddette, % 1.0'i şiddetli) olmuştur. Bulantı ve kusma genellikle tedavinin

başlangıcında (1.-2. günlerde) ortaya çıkmıştır. Tedavinin kesilmesi en sık olarak bulantı (%1.1) ve kusma (%1.1) ile ilişkili olarak gündeme gelmiştir.

Toplum kökenli bakteriyel pnömoni tedavisi alan hastalarda bulantı insidansı Tigesiklin için %24, levofloksasin için %8; kusma insidansı Tigesiklin için %16, levofloksasin için %6'dır.

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 (TUFAM)'ne 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: Tetrasiklinler

ATC kodu: J01AA12

Etki mekanizması:

Bir glisilsiklin antibiyotik olan tigesiklin, bakterilerde ribozomların 30S alt ünitesine bağlanarak amino-acyl tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girmesini bloke eder ve protein translasyonunu inhibe eder. Bu, uzayan peptid zincirine aminoasit moleküllerinin girişini engeller. Tigesiklin minosiklinin 9. pozisyonuna bağlı bir glisilamido grubu taşır. Bu yapı, doğal ya da semisentetik tetrasiklinlerden hiçbirinde bulunmamaktadır ve *in vitro* ve *in vivo* aktiviteler açısından bilinen diğer tetrasiklinlere göre belli bazı mikrobiyolojik üstünlüklere sahiptir. 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.

Tigesiklin ile diğer antibiyotikler arasında çapraz direnç gözlemlenmemiştir. *In vitro* çalışmalarda, tigesiklin ile sık kullanılan diğer antibiyotikler arasında hiçbir antagonist etkiye rastlanılmamıştır.

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

Tigesiklin ayrıca, *S. Pneumoniae*, *H.influenzae* ve *L.pneumophila* gibi yaygın solunum 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.

Duyarlı(S), dirençli (R) ve intermedyan (I) patojenleri ayırt etmek için kullanılan genel MİK duyarlılık testi eşik değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Patojen	MİK(mg/l)			Zon (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisiline dirençli izolatlar dahil)	≤0.5 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>S.pneumoniae</i> hariç diğer <i>Streptococcus</i> spp	≤0.25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (sadece vankomisine duyarlı izolatlar)	≤0.25 ^a	-	-	≥ 19	-	-
<i>Enterobacteriaceae</i> ^b	≤ 2	4	≥ 8	≥ 19	15-18	≤ 14
Anaeroblar ^c	≤ 4	8	≥ 16	NA	NA	NA

^a Dirençli suşların bugün için mevcut bulunmaması, “duyarlı” dışındaki diğer herhangi bir sonucun belirlenmesine engeldir.

MİK değerleri dışında kalan “Duyarsız” sınıfına dahil olan izolatlar sonraki test için referans laboratuvarlarına gönderilmelidir.

^b Tigesiklin, *Morganella* spp., *Proteus* spp. ve *Providencia* spp.’ye karşı *in vitro* aktivitesi azalmıştır.

^c Agar seyreltme

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
Duyarlı:
Gram pozitif aeroblar:
<i>Enterococcus avium</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> * (vankomisin’e duyarlı suşlar dahil)
<i>Enterococcus faecalis</i> (vankomisin’e dirençli suşlar dahil)
<i>Enterococcus faecium</i> (vankomisin’e duyarlı ve dirençli suşlar dahil)
<i>Enterococcus gallinarium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> * (metisiline duyarlı ve dirençli suşlar dahil, SCCmec tip IV element ve <i>pvl</i> gen dahil toplumda edinilmiş MRSA ile ilişkili moleküler ve virulans markerları içeren izolatlar dahil)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisiline duyarlı ve dirençli suşlar dahil)
<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> *
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * (penisiline duyarlı izolatlar)
Viridans grup streptococci

Gram negatif aeroblar

Acinetobacter calcoaceticus/baumannii complex
Aeromonas hydrophila
Acinetobacter baumannii
*Citrobacter freundii**
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
Escherichia coli (ESBL üreten suşlar dahil)*
*Haemophilus influenzae**
Haemophilus parainfluenzae
*Klebsiella oxytoca**
Klebsiella pneumoniae (ESBL üreten suşlar dahil)*
Klebsiella pneumoniae (AmpC üreten suşlar dahil)
*Legionella pneumophila**
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Salmonella enterica ser. Enteritidis
Salmonella enterica ser. Paratyphi
Salmonella enterica ser. Typhi
Salmonella enterica ser. Typhimurium
Shigella boydii
Shigella dysenteriae
Shigella flexneri
Stenotrophomonas maltophilia
Serratia marcescens
Shigella sonnei

Anaerob bakteriler

*Bacteroides fragilis**
Bacteroides distasonis
Bacteroides ovatus
*Bacteroides thetaotaomicron**
*Bacteroides uniformis**
*Bacteroides vulgatus**
Clostridium difficile
*Clostridium perfringens**
Peptostreptococcus spp.
*Peptostreptococcus micros**
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.

Atipik bakteriler

*Chlamydia pneumoniae**
Mycobacterium abscessus
Mycobacterium chelonae
Mycobacterium fortuitum
*Mycoplasma pneumoniae**

*Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı izolatlar için klinik etkinlik gösterilmiştir.

Dirençli:

Gram negatif aeroblar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerob bakteriler
Doğal şekilde varolan hiçbir türün tigesikline dirençli olmadığı gösterilmiştir.

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.

Klinik etkinlik ve güvenlilik

Komplike Deri ve Deri Yapısı Enfeksiyonları:

Tigesiklinin, yetişkinlerde komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonlarının tedavisindeki (cSSSI) etkinliği iki randomize, çift-kör, aktif kontrollü, çokuluslu ve çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 5-14 gün arasında uygulan Tigesiklin dozu (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 alta yatan komplike hastalığı olan), major abseler, enfekte ülserler ve yanık gibi komplike derin yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalar alınmıştır. Etkinlik için primer son nokta, iyileşmenin değerlendirildiği vizitte (ITOC –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 2)

Tablo 2: Komplike Deri ve Deri Yapısı Enfeksiyonlarında 5-14 günlük Tedavi Sonucunda Klinik Yanıt Oranları

	Tigesiklin ^a n/N (%)	Vankomisin/ Aztreonam ^b n/N (%)
CE	365/422 (86.5)	364/411 (88.6)
c-mITT	429/538 (79.7)	425/519 (81.9)

^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 (bkz. Tablo 3). Randomize, çift kör, çok uluslu, çok merkezli yapılan bu çalışmada tigesiklin (her 24 saatte bir 150 mg) ile ertapenem (her 24 saatte bir 1 g ve/veya vankomisin) 28 güne kadar karşılaştırılmıştır. Etkinlik için primer son nokta iyileşmenin değerlendirildiği (TOC –Test of Cure) vizitte, klinik açıdan değerlendirilebilir grup (CE-Clinically Evaluable) ile klinik modifiye tedaviye niyet grubundaki (c-mITT: clinical modified intent-to-treat) hastalardaki klinik yanıt oranıdır. İki tedavinin iyileştirme oranları arasındaki fark için eşdeğerlik aralığı % -10' dur.

Tablo 3: Diyabetik Ayak Enfeksiyonu Hastalarında 28 Günlük Tedavi Sonucunda Klinik Yanıt Oranları

	Tigesiklin ^a n/N (%)	Ertapenem ^b / ±Vankomisin n/N (%)
CE	316/408 (77.5) ^c	334/405 (82.5) ^c
c-mITT	340/476 (71.4) ^d	363/466 (77.9) ^d

^a her 24 saatte bir 150 mg

^b her 24 saatte bir 1g

^c düzeltilmiş fark= -5.5 ; CI % 95 = - 11.0, 0.1

^d düzeltilmiş fark= -6.7; CI % 95 = - 12.3, -1.1

Komplike İntraabdominal Enfeksiyonlar:

Tigesiklinin yetişkinlerde komplike intraabdominal enfeksiyonların (cIAI) tedavisindeki etkinliği, iki randomize, çift-kör, aktif kontrollü, çokuluslu ve çok merkezli çalışmada 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 tanı hastalar dahil edilmiştir. Primer etkinlik son noktası, iyileşme değerlendirmesi vizitinde (TOC) mikrobiyolojik açıdan değerlendirilebilir popülasyon (ME) ile mikrobiyolojik modifiye tedaviye niyet popülasyonundaki (m-mITT) klinik yanıtıdır. (bkz. Tablo 4)

Tablo 4: Komplike İntraabdominal Enfeksiyonlarda 5-14 gün Süreli Tedaviyi Değerlendiren İki Pivotal Çalışmadaki Klinik İyileşme Oranları

	Tigesiklin ^a n/N (%)	İmipenem /Silastatin ^b n/N (%)
ME	441/512 (86.1)	442/513 (86.2)
m-mITT	506/631 (80.2)	514/631 (81.5)

^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 2. 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.

Tablo 3. Toplum Kökenli Bakteriyel Pnömoni Tanısı Alan ve Bakteriyolojik Açından Değerlendirilebilir Hastalarda Enfeksiyona Yol Açan Patojen Bazında Klinik İyileşme Oranları^a

Patojen	Tigesiklin n/N (%)	Levofloksasin n/N (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14/17(82.4)	13/16(81.3)
<i>Legionella pneumophila</i>	10/10(100.0)	6/6 (100.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penisiline-duyarlı olanlar ^b	(sadece 44/46(95.7))	39/44(88.6)

^a İki tane Toplum Kökenli Bakteriyel Pnömoni Çalışması

^b Eş zamanlı bakteriyemi vakalarını kapsamaktadır [Tigesiklin ve levofloksasin için iyileşme oranları, sırasıyla 20/22 (%90.9) ve 13/18 (%72.2)]

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 ≥ 50
- PSI skoru ≥ 3
- *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi

Bu analizin sonuçları Tablo 4'te gösterilmektedir. Yüksek risk grubunda en sık rastlanan risk faktörü ≥ 50 yaştır.

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

	Tigesiklin n/N (%)	Levofloksasin n/N (%)	% 95 CI ^b
Çalışma 308 ^c			
CE			
Yüksek risk			
Var	93/103(90.3)	84/102(82.4)	(-2.3, 18.2)
Yok	32/35 (91.4)	52/54 (96.3)	(-20.8, 7.1)
c-mITT			

Yüksek risk			
Var	111/142(78.2)	100/134(74.6)	(-6.9, 14)
Yok	38/49 (77.6)	58/69(84.1)	(-22.8, 8.7)
Çalışma 313			
CE			
Yüksek risk			
Var	95/107(88.8)	68/85(80)	(-2.2, 20.3)
Yok	33/37 (89.2)	48/51(94.1)	(-21.1, 8.6)
c-mITT			
Yüksek risk			
Var	112/134(83.6)	93/120(77.5)	(-4.2, 16.4)
Yok	58/69(84.1)	70/80(87.5)	(-16.2, 8.8)

a Ölüm riski yüksek olan hastalar, aşağıdakilerden herhangi birine uyanları kapsamaktadır: yaş ≥ 50 ,

PSI skoru ≥ 3 veya *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlı bakteriyemi

b Tedaviler arası farklılık için %95 güvenlik aralığı

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

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Klinik çalışmalarda gözlemlenen konsantrasyonlarda (0.1-1.0 g/mL) tigesiklinin *in vitro* plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama % 71-% 89 arasındadır. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar tigesiklinin dokulara hızlı bir şekilde dağıldığını ortaya koymuştur.

¹⁴C-tigesiklinin tek doz veya çoklu dozlar halinde verildiği sıçanlarda, radyoaktivitenin birçok dokuya iyi bir şekilde dağıldığı, en fazla tutulum olan bölgelerin ise kemik, kemik iliği, tükürük bezleri, tiroid bezi, dalak ve böbrekler olduğu görülmüştür. İnsanlarda tigesiklinin kararlı durum dağılım hacmi ortalama 500-700 l (7-9 l /kg)'dir ve bu değerler, tigesiklinin insanlarda plazma dışında dokulara yaygın bir şekilde dağıldığının bir ifadesidir.

100 mg başlangıç dozu takiben her 12 saatte bir 50 mg tigesiklin verilen 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 ($AUC_{0-12\text{ s}}$) 134 $\mu\text{g.s/ml}$ bulunmuştur ve bu değer, bu hastalardaki serum $AUC_{0-12\text{ s}}$ 'in 77.5 katıdır.

Aynı çalışmada epitel doku sıvısındaki $AUC_{0-12\text{ s}}$ (2.28 $\mu\text{g.s/ml}$) ise serum $AUC_{0-12\text{ s}}$ 'den % 32 daha fazla bulunmuştur. Bir deri blister çalışmasında, blister sıvısındaki $AUC_{0-12\text{ s}}$ (1.61 $\mu\text{g.s/ml}$) değerinin bu deneklerdeki serum $AUC_{0-12\text{ s}}$ 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 İ.V. tigesiklin verilmiştir. Uygulamadan 4 saat sonra su dokularındaki konsantrasyon ölçümü yapılmıştır: safra kesesi, akciğer, kolon, sinoviyal sıvı ve kemik.

Tigesiklin, seruma oranla safra kesesi (38 kat, 6 hasta), akciğer (3.7 kat, 5 hasta) ve kolon (2.3 kat, 6 hasta)'da daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmıştır. Bu dokularda, tigesiklinin çoklu dozlarından sonraki konsantrasyonları ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Biyotransformasyon:

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

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 glukuronid (N-asetil metaboliti) ve bir tigesiklin epimeri de bulunmuştur.

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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tigesiklin doğrusal farmakokinetik özellik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

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

Ayrıca, ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh C), tigesiklinin yarı ömrü %43 uzamış, klerensi ise %55 azalmıştır (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Böbrek Yetmezliği:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

Pediyatrik Hastalar:

18 yaşın altındaki hastalarda tigesiklinin farmakokinetik özellikleri belirlenmemiştir.

Cinsiyet:

Erkek ve kadınlar arasında tigesiklinin klerensi açısından bir farklılık görülmemiştir.

İrk:

Tigesiklinin klerensinde ırka bağlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenisite

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

Mutagenisite

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

Diğer

İnsandaki günlük dozların 8.1 ve 9.8 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları ile sırasıyla sıçan ve köpeklerde yapılan çalışmalarda, kemik iliğinde hiposellülerite ile birlikte eritrosit, retikülosit, lökosit ve trombosit sayısında azalma gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin iki hafta doz uygulaması sonrasında döndürülebilir olduğu gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarında tigesiklinin bolus I.V. uygulaması ile birlikte bir histamin yanıtı ortaya çıktığı görülmüştür. Bu etkiler, sırasıyla sıçan ve köpeklerde, insandaki günlük dozların 14.3 ve 2.8 katı dozlarda kullanımı ile ortaya çıkmıştır.

Tigesiklin uygulamasının ardından sıçanlarda herhangi bir fotosensitivite bulgusuna rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Trehaloz dihidrat
Hidroklorik asit
Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

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

Uygun intravenöz solüsyonları şunlardır: enjeksiyon için 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür solüsyonu (USP) enjeksiyon için 50 mg/ml (%5) dekstroz solüsyonu (USP) ve Laktatlı Ringer enjeksiyonu (USP). MRSACİN %0.9 sodyum klorür (USP) veya %5'lik dekstroz solüsyonu (USP) ile birlikte uygulandığında aşağıda belirtilen ilaç ya da çözeltiler ile aynı setten verilebilir:

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

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

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ml Tip I berrak cam flakon

10 flakonluk ambalajlarda sunulur.

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

Uygulama talimatları:

Liyofilize toz 5.3 ml, 9 mg/ml (% 0.9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 50 mg/ml (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu veya Laktatlı Ringer enjeksiyonu (USP) ile karıştırılarak, 10 mg/ml konsantrasyonunda tigesiklin elde edilir. Flakon, ilacın tamamen erimesini sağlamak amacıyla hafifçe döndürülmelidir. Daha sonra, derhal hazırlanmış solüsyondan flakon içerisinden 5 ml çekilir ve infüzyon için 100 ml I.V. torbasına aktarılır. 100 mg'lık doz için, 2 flakon ilaç hazırlanarak 100 ml I.V. torbasına aktarılmalıdır. (Not: Flakonda % 6'lık bir fazlalık bulunmaktadır, bu nedenle hazırlanan solüsyonun 5 ml'si 50 mg ilaca eşdeğerdir). **Hazırlanan solüsyon turuncu veya koyu turuncu renkte olmalıdır, değilse solüsyon kullanılmayıp atılmalıdır.** Parenteral ürünler, uygulama öncesinde renk değişikliği (örn. yeşil veya siyah) ve partikül açısından mutlaka incelenmelidir. Rekonstitüe edildiğinde oda sıcaklığında 24 saate kadar (flakonda 6 saate kadar, I.V. torbasında geriye kalan süre boyunca) saklanabilir. Alternatif olarak 9 mg/ml (% 0.9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 50 mg/ml (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu ile karıştırılan tigesiklin rekonstitüe edilen solüsyonun I.V. torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2-8°C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

MRSACİN tek basına ayrı bir I.V. hattan veya ortak I.V. hat üzerinden uygulanabilir. Aynı I.V. hattın peş peşe birkaç ilaç infüzyonu için kullanıldığı durumlarda, MRSACİN uygulamasından önce ve sonra damar hattı 9 mg/ml (% 0.9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 5 mg/ml (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu ile temizlenmelidir. Tigesiklin ile uyumlu bir infüzyon solüsyonu kullanılmalı ve aynı damar hattından uygulanan ilaç (ilaçların) tigesiklin ile geçimli olmasına dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 6.2. Geçimsizlikler).

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 amaçtır; 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

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

8. RUHSAT NUMARASI

2014/377

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ