

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TYGEPOL 50 mg I.V. infüzyonluk çözelti için liyofilize toz  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Tigesiklin

Her TYGEPOL flakon intravenöz infüzyon için 50 mg liyofilize tigesiklin tozu içerir.

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

#### Yardımcı maddeler:

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyon çözeltisi için turuncu renkte liyofilize toz, steril.

İnfüzyon için hazırlanmış çözelti berrak ve sarı veya turuncu renkte çözeltidir

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik Endikasyonlar

TYGEPOL, yetişkinlerde ve sekiz yaşından büyük çocuklarda aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1):

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

TYGEPOL yalnızca diğer alternatif antibiyotiklerin uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde önerilen tedavi süresi 5-14 gündür. Tedavinin süresi, enfeksiyonun şiddeti ve bulunduğu vücut bölgesi ile hastanın klinik ve bakteriyolojik seyrine göre belirlenmelidir.

##### Yetişkinler

Yetişkinler için önerilen doz 100 mg başlangıç dozunu takiben 5-14 gün için 12 saatte bir 50 mg şeklindedir.

Tedavi süresi enfeksiyonun şiddetine, süresine ve hastanın klinik cevabına göre belirlenmelidir.

### **Çocuklar ve ergenler (8-17 yaş arası)**

Tigesiklin, bulaşıcı hastalıklarla ilgili deneyime sahip hekime danışıldıktan sonra sadece 8 yaş ve üstü hastaları tedavi etmek için kullanılmalıdır.

#### *8-12 yaş arası çocuklar:*

İntravenöz olarak 12 saatte bir 1,2 mg/kg tigesiklin ile 5-14 gün boyunca 12 saatte bir maksimum 50 mg doza kadar.

#### *12-18 yaş arasındaki ergenler:*

5-14 gün boyunca 12 saatte bir 50 mg tigesiklin.

Tedavi süresi; enfeksiyonun şiddeti ve bölgesi ile hastanın klinik yanıtına göre belirlenmelidir.

### **Uygulama şekli:**

TYGEPOL intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. İnfüzyon süresi yaklaşık 30-60 dakika arasında olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 6.6). Pediatrik hastalarda tigesiklin tercihen 60 dakikalık bir infüzyon süresi boyunca uygulanmalıdır.

Uygulamadan önce ürünün rekonstitüsyon & dilüsyonu için talimatlara bakılmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği**

Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanmakta olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

#### **Karaciğer yetmezliği**

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez (Child Pugh A ve Child Pugh B).

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olanlarda (Pediatrik hastalar dahil), TYGEPOL dozu, %50 azaltılmalıdır. 100 mg'lık başlangıç dozundan sonra her 12 saatte bir 25 mg'a düşürülmelidir. İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar, dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve tedavi yanıtı monitörize edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

TYGEPOL'ün 8 yaş altı çocuklarda güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur. TYGEPOL, dişlerde oluşabilecek renk değişikliklerinden dolayı 8 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

#### **Geriyatrik popülasyon**

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

### 4.3. Kontrendikasyonlar

TYGEPOL tigesikline veya ilaç içindeki herhangi bir bileşene karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere karşı aşırı hassasiyeti olan hastaların tigesikline karşı da aşırı hassasiyeti olabilir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları (kCYDE), komplike intra-abdominal enfeksiyonlar (kİAE), diyabetik ayak enfeksiyonları, hastane pnömonisi ve dirençli patojenlerde yapılan klinik çalışmalarda, tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda karşılaştırma tedavisine kıyasla sayısal olarak daha yüksek bir ölüm oranı gözlenmiştir.

Bu bulguların nedenleri bilinmemektedir, ancak çalışmalarda kullanılan karşılaştırma ürünlerinden daha zayıf etkililik ve güvenilirlik göz ardı edilmemelidir.

#### Süperenfeksiyon

Komplike intraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda cerrahi yaranın iyileşmemesinde bozulma, süperenfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. İyileşmeyen yara durumunun var olduğu hastalar süperenfeksiyonun belirlenmesi açısından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Süperenfeksiyon gelişen hastalar, özellikle nozokomiyal pnömoni, kötü sonuçlar ile ilişkili görünmektedir. Hastalar süperenfeksiyon gelişme riskine karşı yakinen takip edilmelidir. TYGEPOL tedavisi başlangıcından sonra komplike deri ve yumuşak doku 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.

#### Anaflaksi

Tigesiklin ile potansiyel olarak hayati tehlike barındırabilecek anaflaksi/anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

#### Hepatik yetmezlik

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 (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Tetrasiklin sınıfı antibiyotikler

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzerdir. Tigesiklin, tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzer bir yan etki profili gösterebilir. Bu yan etkiler; ışığa hassasiyet, psödötümör serebri, pankreatit ve anti-anabolik etkiler (yükselmiş BUN, azotemi, asidoz ve hiperfosfatemi) olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

### Pankreatit

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.

### Koagülopati

Tigesiklin hem protrombin zamanını (PT) hem de aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatabilir. Ek olarak, tigesiklin kullanımı ile hipofibrinojenemi bildirilmiştir. Bu nedenle, PT gibi kan pıhtılaşma parametreleri veya kan fibrinojen dahil diğer uygun antikoagülasyon testi, tigesiklin ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir. Ağır hastalarda ve ayrıca antikoagülan kullanan hastalarda özel bakım önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

### Altta yatan hastalıklar

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 kullanımını önerilmez.

Komplike intraabdominal enfeksiyonlardaki klinik çalışmalarda tigesiklin ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar komplike apandisit (%50,3) ve onu takiben daha az raporlanan komplike kolesistit (%9,6), barsak perforasyonu (%9,6) intra abdominal abse (%8,7) ve gastrik ve duodenal ülser (%8,3), peritonit (%6,2), komplike divertikülit (%6). 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.

Klinik olarak belirgin barsak perforasyonundan sonra komplike intraabdominal enfeksiyonu olan veya yeni başlayan sepsis veya septik şoku olan hastalarda tigesiklin monoterapisinden kaçınılmalıdır, kombinasyon antibakteriyel tedavisi kullanılması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

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

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

Sıçanlarda yapılan tigesiklin çalışmalarının sonuçlarında, kemikte renk değişmesi gözlemlenmiştir. TYGEPOL, insanlarda diş gelişimi sırasında uygulandığında dişlerde kalıcı renk değişimi ile ilişkili olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

#### Pediyatrik popülasyon

8 yaş ve üstü pediyatrik hastalarda enfeksiyonların tedavisi için tigesiklin kullanımı ile ilgili klinik veriler çok kısıtlıdır (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Sonuç olarak çocuklarda kullanım, alternatif antibakteriyel tedavinin bulunmadığı durumlarla sınırlandırılmalıdır.

Bulantı ve kusma çocuklarda ve ergenlerde çok yaygın görülen yan etkilerdir (Bkz. Bölüm 4.8). Olası dehidrasyona dikkat edilmelidir. Pediyatrik hastalarda tigesiklin tercihen 60 dakikalık bir infüzyon süresi boyunca uygulanmalıdır.

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

Karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma parametreleri, hematoloji parametreleri, amilaz ve lipaz tigesiklin ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenir.

TYGEPOL, güvenlik ve etkililik verilerinin bulunmaması ve bu yaş grubunda dişlerde oluşabilecek kalıcı renk değişikliği sebebiyle 8 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Bu tıbbi ürün her 5 mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında sodyum içermez. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Tigesiklin ve varfarinin (25 mg tek doz) sağlıklı gönüllülere eş zamanlı uygulanması, R-varfarin ve S-varfarinin klirensinde sırasıyla %40 ve %23 azalma ve EAA'da sırasıyla %68 ve %29 artış ile sonuçlanmıştır. Bu etkileşimin mekanizması hala açıklanamamıştır. Mevcut veriler, bu etkileşimin anlamlı INR değişikliklerine yol açabileceğini düşündürmemektedir. Ancak, tigesiklin hem protrombin zamanını (PT) hem de aktive parsiyel tromboplastin zamanını (aPTT) uzatabileceği için, tigesiklin antikoagülanlar ile birlikte uygulandığında ilgili koagülasyon testleri yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Varfarin, tigesiklinin farmakokinetik profilini etkilememiştir.

Tigesiklin kapsamlı şekilde metabolize edilmez. Dolayısıyla, tigesiklin klirensinin CYP450 izoformlarının etkinliğini inhibe eden veya indükleyen etkin maddelerden etkilenmesi beklenmemektedir. *In vitro* olarak, tigesiklin CYP450 enziminin ne kompetitif inhibitörü ne de geri dönüşümsüz inhibitörüdür (Bkz. Bölüm 5.2).

Tigesiklinin önerilen dozu yetişkin sağlıklı gönüllülere uygulandığında, digoksinin klirensini (0,5 mg'ı takiben günlük 0,25 mg) veya absorpsiyon hızını ya da derecesini etkilememiştir. Digoksin, tigesiklinin farmakokinetik profili üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. Bu nedenle, tigesiklinin digoksin ile birlikte kullanıldığı durumlarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle eş zamanlı kullanımı, oral kontraseptif etkililiğini azaltabilir.

Takrolimus veya siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri ile tigesiklinin eş zamanlı kullanılması, kalsinörin inhibitörlerinin serum dip konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Bu nedenle, ilaç toksisitesini önlemek için tigesiklin ile tedavi sırasında kalsinörin inhibitörünün serum konsantrasyonları izlenmelidir.

Bir *in vitro* çalışmaya göre tigesiklin bir P-gp substratıdır. P-gp inhibitörleri (örn. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması tigesiklinin farmakokinetiğini etkileyebilir (Bkz. Bölüm 5.2).

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

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

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkililiğini azaltabilir.

### **Gebelik dönemi:**

Tigesiklinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Tigesiklinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya sınırlıdır. Hayvan deneylerinin sonuçları, tigesiklinin üreme toksisitesine sebep olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Yüksek kalsiyum döngüsü ile dokulardaki zenginleşmeye ve kalsiyum şelat komplekslerinin oluşumuna bağlı olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklerde bilindiği gibi tigesiklin hamileliğin ikinci yarısında uterus içinde maruz kalan fetüslerde ve 8 yaşından küçük çocuklarda kullanıldığında kalıcı diş hasarı (renk değişimi ve mine bozukluğu) ve fetüste osifikasyon prosesinde gecikmeye sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.4). TYGEPOL gebelikte, klinik durum tigesiklin ile tedavi gerektirmedikçe kullanılmalıdır.

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

### **Laktasyon dönemi:**

Tigesiklin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler süte tigesiklin/metabolitlerin atılımını göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu risk yenidoğanlar/bebekler için göz ardı edilemez. Emzirmenin kesilmesine veya tigesiklin tedavisinin kesilmesine/tedaviden kaçınılmasına, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Tigesiklinin insanlarda fertilite üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Sıçanlarda tigesiklin ile yürütülen klinik dışı çalışmalar, fertilite veya üreme performansı açısından zararlı etkilere işaret etmemektedir. Dişi sıçanlarda, EAA temelinde insan günlük dozunun 4,7 katına kadar maruziyetlerde, yumurtalıklar veya östrus döngülerinde bileşik ile ilişkili herhangi bir etki olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TYGEPOL baş dönmesine yol açabilir ve bu nedenle araç veya makina kullanma yeteneğini bozabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Faz III ve IV klinik çalışmalarda tigesiklin ile tedavi edilen toplam komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonlar hasta sayısı 2393'tür.

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

Tigesiklin ile 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.

#### **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

Seyrek: 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: Sersemlik

#### **Vasküler hastalıklar:**

Yaygın: Flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit

#### **Gastrointestinal hastalıkları:**

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın: Karın ağrısı, anoreksi, dispepsi

Yaygın olmayan: Akut pankreatit (Bkz. Bölüm 4.8)

#### **Hepato-biliyer hastalıkları:**

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

Yaygın olmayan: Sarılık, karaciğer hasarı (çoğunlukla kolestatik)

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği\* (Bkz. Bölüm 4.4)



**Deri ve derialtı 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

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

**Antibiyotik sınıf etkileri:**

Hafif düzeyden yaşamı tehdit edici boyutlara kadar değişik düzeylerde psödomembranöz kolit. (Bkz. Bölüm 4.4)

Mantarlar dahil duyarlı olmayan organizmalarda çoğalma (Bkz. Bölüm 4.4).

**Tetrasiklin sınıf etkileri:**

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

Tigesiklin, diş gelişimi sırasında kullanıldığında dişlerde kalıcı renk değişikliğine neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Faz 3 ve 4 komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların klinik çalışmalarında, enfeksiyonla ilgili ciddi advers etkiler, tigesiklin ile tedavi gören hastalarda karşılaştırma ajanına göre daha sık rapor edilmiştir (%7,1'e karşılık %5,3). Sepsis/septik şok açısından karşılaştırma ajanı (%1,1) ile tigesiklin (%2,2) karşılaştırıldığında belirgin bir fark gözlenmiştir.

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

Karşılaştırma ilacı kullanılan 13 adet faz 3 ve faz 4 çalışmalarının toplu analizinde, tigesiklin alan hastaların %2,4'ünde (54/2216) ve karşılaştırma ilaçları alan hastaların %1,7'sinde (37/2206) ölüm bildirilmiştir.

**Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler****Pediyatrik popülasyon**

İki farmakokinetik (FK) çalışmasında çok sınırlı güvenlik verisi elde edilmiştir. (Bkz. Bölüm 5.2). Bu çalışmada tigesiklin ile yeni veya beklenmedik bir güvenlilik profili gözlenmemiştir.

Tigesiklinin güvenliliği, açık etiketli, artan tek doz FK çalışmasında, enfeksiyonlardan yakın zamanda iyileşen 8 ila 16 yaşları arasındaki 25 çocukta araştırılmıştır. Bu 25 gönüllüde tigesiklinin advers reaksiyon profili genellikle yetişkinlerdekiyle tutarlı olmuştur.

Tigesiklinin güvenliği ayrıca kCYDE (n = 15), kİAE (n=24) veya toplum kökenli pnömonisi (n=19) olan 8 ila 11 yaşları arasındaki 58 çocukta açık etiketli, artan çok dozlu FK çalışmasında araştırılmıştır. Bu 58 gönüllüde tigesiklinin advers reaksiyon profili, çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha sık görülen bulantı (%48,3), kusma (%46,6) ve serumda yüksek lipaz (%6,9) dışında, genellikle yetişkinlerdekiyle tutarlı olmuştur.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensupları herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 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 alt ünitesine bağlanarak amino-asil tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girmesini bloke eder ve protein translasyonunu inhibe eder. Bu, uzayan peptid zincirine aminoasit moleküllerinin girişini engeller.

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.

#### **Direnç Mekanizması**

Tigesiklin, iki ana tetrasiklin direnç mekanizması olan ribozomal koruma ve efflux'un üstesinden gelebilir. *Enterobacterler* arasında tigesiklin ve minosikline dirençli izolatlar arasında çoklu ilaç direnci (MDR) efflux pompaları nedeniyle çapraz direnç gösterilmiştir. Tigesiklin ve çoğu antibiyotik sınıfı arasında hedef bazlı çapraz direnç yoktur.

Tigesiklin *Proteae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın kromozomal olarak kodlanmış çoklu ilaç efluks pompasına duyarlıdır. *Proteae* ailesi patojenleri (*Proteus* spp., *Providencia* spp., ve *Morganella* spp.) *Enterobacteriaceae*'ın diğer türlerine nazaran genellikle tigesikline karşı daha az duyarlıdır. Her iki gruptaki duyarlılığın azalması spesifik olmayan AcrAB çoklu ilaç efluks pompasının fazla ekspresyonuna bağlanmaktadır. *Acinetobacter baumannii*'de azalan duyarlılık, AdeABC efluks pompasının aşırı ekspresyonuna bağlanmıştır.

Diğer antibakteriyel ilaçlarla kombinasyon halinde antibakteriyel aktivite

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

### Sınır değerler

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından belirlenen minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) sınır değerleri aşağıdaki gibidir:

EUCAST Sınır Değerleri		
Patojen	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) sınır değeri (mg/L)	
	≤Duyarlı	>Dirençli
<i>Enterobacterales:</i> <i>Escherichia coli</i> ve <i>Citrobacter koseri</i> : (†)	≤0,5	>0,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0,5	>0,5
<i>Enterococcus</i> spp	≤0,25	>0,25
<i>Streptococcus</i> grup A, B, C ve G	≤0,125	>0,125

(†) Diğer Enterobacterler için tigesiklinin etkinliği farklılık gösterir; *Proteus* spp., *Morganella morganii* ve *Providencia* spp'de yetersiz iken diğer türlerde değişken olabilir.

Anaerobik bakteriler için polimikrobiyal intra abdominal enfeksiyonlarda klinik olarak etkililik kanıtları olmakla birlikte MİK değerleri, farmakokinetik/farmakodinamik FK/PD verileri ve klinik sonuç arasında bir kolerasyon yoktur. Bu yüzden duyarlılık eşik değeri verilmemiştir. Bilinmelidir ki *Bacteroides* ve *Clostridium* cins organizmalar için MİK dağılımı geniş olup 2 mg/L tigesiklini aşan değerleri içerebilir.

Tigesiklinin enterekoklara karşı klinik etkililiği olduğuna dair sınırlı kanıt bulunmaktadır. Bunun yanında klinik çalışmalarda polimikrobiyal intra abdominal enfeksiyonların tigesiklin tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir.

### **Duyarlılık:**

Edinilmiş direnç prevalansı coğrafik bölgelere göre ve belirli türler için zamana göre değişkenlik gösterebilir; bu nedenle, özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde dirençle ilgili lokal bilgi bulunması çok önemlidir. Aşağıda yer alan bilgiler, mikroorganizmaların tigesikline duyarlı olup olmayacağını belirlemeye yönelik tahmini bir kılavuz niteliğindedir:

<b>Patojen</b>
<b>Yaygın Şekilde Duyarlı Türler</b>
<p><u>Gram-pozitif Aeroblar</u></p> <p><i>Enterococcus spp.</i><sup>+</sup></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>*</p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i></p> <p><i>Staphylococcus haemolyticus</i></p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i>*</p> <p><i>Streptococcus anginosus</i> grubu* (<i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> ve <i>S. constellatus</i> dahil)</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>*</p> <p>Viridans grup streptokoklar</p> <p><u>Gram-*negatif Aeroblar</u></p> <p><i>Citrobacter freundii</i>*</p> <p><i>Citrobacter koseri</i></p> <p><i>Escherichia coli</i>*</p> <p><u>Anaeroblar</u></p> <p><i>Clostridium perfringens</i>†</p> <p><i>Peptostreptococcus spp.</i>†</p> <p><i>Prevotella spp.</i></p>
<b>Kazanılmış direncin sorun olabileceği türler</b>
<p><u>Gram-negatif Aeroblar</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i></p> <p><i>Burkholderia cepacia</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i>*</p> <p><i>Klebsiella aerogenes</i></p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i>*</p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>*</p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Anaeroblar</u></p> <p><i>Bacteroides fragilis</i> grubu†</p>
<b>Patojen</b>
<b>Yapısal olarak dirençli organizmalar</b>
<p><u>Gram negatif Aeroblar</u></p> <p><i>Morganella morganii</i></p> <p><i>Proteus spp.</i></p> <p><i>Providencia spp.</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>

\*Klinik çalışmalarda etkinliğin tatmin edici şekilde gösterildiği kabul edilen türleri ifade eder.

† Bkz. Bölüm 5.1, Sınır değerler.

### 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 kCYDE'li 39 çocuğa tigesiklin (0,75, 1 veya 1,25 mg / kg) uygulandı. En fazla 14 ardışık gün olmak üzere, 4. günde veya sonrasında oral antibiyotiğe geçme seçeneği ile tüm hastalar en az 3 ardışık gün boyunca IV tigesiklin aldılar.

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

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

Klinik tedavi / MITT popülasyonu			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Endikasyon	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
kİAE	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
kCYDE	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Genel	9/10 (90,0)	8/13 (%62,0)	12/16 (75,0)

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

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

Klinik çalışmalarda gözlemlenen konsantrasyonlarda (0,1-1,0 mcg/mL) tigesiklinin *in vitro* plazma proteinlerine bağlanma oranı ortalama %71-%89 arasındadır. Hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar tigesiklinin dokulara hızlı bir şekilde dağıldığını ortaya koymuştur.

<sup>14</sup>C-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  $866 \pm 233$  ng/mL 60 dakika infüzyon için kararlı durum serum tigesiklin  $C_{maks}$  değeri ise  $634 \pm 97$  ng/mL'dir. Kararlı durum  $EAA_{0-12 \text{ saat}}$  değeri  $2349 \pm 850$  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 her biri verilen dozun en fazla %10'u kadar miktarlarda olmak üzere, bir glukronid (N-asetil metaboliti) metaboliti ve 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 24 L/s'dir. Renal klirens toplam klirensin %13'üdür. Tigesiklin bireyler arası çeşitliliğin yüksek olmasına rağmen 42 saatlik çoklu dozdan sonra serumdan ortalama terminal yarılanma ömrü ile polieksponansiyel eliminasyon gösterir.

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 taşınımın tigesiklinin *in vivo* eğilimine potansiyel katkısı bilinmemektedir. P-gp inhibitörleri (örn. ketakonazol veya siklosporin) veya P-gp indükleyicileri (örn. rifampisin) ile birlikte kullanılması tigesiklinin farmakokinetiğini etkileyebilir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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 yarılanma ömrü % 23 uzamış ve sistemik klirensi de % 25 azalmıştır.

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

### 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 (Bkz. Bölüm 4.2).

### Geriatrik Popülasyon:

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

### Pediyatrik Popülasyon:

Tigesiklin farmakokinetiği 2 çalışmada araştırılmıştır. Birinci çalışma 30 dakika boyunca intravenöz olarak tek doz tigesiklin alan (0,5, 1 veya 2 mg/kg doz, sırasıyla en yüksek 50 mg, 100mg ve 150 mg maksimum doza kadar) 8-16 yaş arası (n=24) kapsamaktadır. İkinci çalışma ise 30 dakika boyunca her 12 saatte bir intravenöz olarak çoklu doz tigesiklin alan (0,75, 1 veya 1,25 mg/kg, maksimum 50 mg doza kadar) 8-11 yaş arası (n=47) kapsamaktadır. Bu çalışmalarda hiçbir yükleme dozu uygulanmamıştır. Gözlemlenen farmakokinetik parametreler aşağıda verilmiştir.

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

\*tek doz EAA<sub>0-∞</sub>, çoklu doz EAA<sub>0-12s</sub>

Önerilen 100 mg yükleme dozu ve her 12 saatte bir 50 mg sonrası hedef EAA<sub>0-12s</sub> yetişkinlerde yaklaşık 2500 ng.s/mL'dir.

Her iki çalışmanın popülasyon FK 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 klinik olarak anlamlı 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  $\geq 125$  kg olan kişilerin de dahil olduğu farklı kilolu hastalarda klirens, ağırlık-normalize klirens ve EAA değerleri kayda değer farklı değildir. Vücut ağırlığı  $\geq 125$  kg olan kişilerde EAA %24 daha azdı. Vücut ağırlığı  $\geq 140$  kg ve üzeri olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan çoklu doz toksisite çalışmalarında sıçan ve köpeklerdeki EAA değerleri baz alınarak insandaki günlük dozların sırasıyla 8,0 ve 10,0 katı dozlardaki tigesiklin uygulamaları ile kemik iliğinde hiposellüerite ve renal ve gastrointestinal yan etkiler ile birlikte lenfoid tükenmesi / lenf bezleri, dalak ve timus atrofi, 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 temelinde insan günlük dozunun 4,7 katına kadar maruziyetlerde, yumurtalıklar veya östrus döngülerinde bileşik ile ilişkili herhangi bir etki olmamıştır.

$^{14}C$ -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.

Hayvanlarda tigesiklinin karsinojenik potansiyelinideğerlendirmek için yapılan yaşam süresi çalışmaları yapılmamıştır, ancak tigesiklin kısa süreli genotoksisite çalışmaları negatif olmuştur.

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**

Maltoz

Enjeksiyonluk su

Hidroklorik asit

Sodyum hidroksit (pH ayarlamak için)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Aşağıda belirtilen ilaçlar, TYGEPOL ile aynı setten eşzamanlı olarak verilmemelidir: Amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleks, diazepam, esomeprazol, omeprazol ve pH'ın 7'nin üzerine çıkmasına neden olabilecek intravenöz solüsyonlar.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rekonstitüe edilmiş solüsyon berrak, sarı ya da turuncu renginde olmalıdır; bu renk oluşmamışsa solüsyon kullanılmayıp atılmalıdır.

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

Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz Tip I cam flakon

10 flakonluk ambalajlarda sunulur.

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

Toz 5,3 mL, 9 mg/mL (%0,9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 50mg/mL (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu veya Laktatlı Ringer enjeksiyonu (USP) ile karıştırılarak, 10 mg/mL konsantrasyonunda tigesiklin elde edilir. Flakon, ilacın tamamen erimesini sağlamak amacıyla hafifçe döndürülmelidir. Daha sonra, derhal hazırlanmış solüsyondan flakon içerisinden 5 mL çekilir ve infüzyon için 100 mL I.V. torbasına aktarılır. 100 mg'lık doz için, 2 flakon ilaç hazırlanarak 100 mL I.V. torbasına aktarılmalıdır. (Not: Flakonda % 6'lık bir fazlalık bulunmaktadır, bu nedenle hazırlanan solüsyonun 5 mL'si 50 mg ilaca eşdeğerdir). **Hazırlanan solüsyon berrak, sarı veya 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.

Rekonstitüsyon süresince ürün tamamen çözününceye kadar çalkalayınız/döndürünüz.

TYGEPOL tek başına ayrı bir I.V. hattan veya ortak I.V. hat üzerinden uygulanabilir. Aynı I.V. hattın peş peşe birkaç ilaç infüzyonu için kullanıldığı durumlarda, TYGEPOL uygulamasından önce ve sonra damar hattı 9 mg/mL (% 0,9)'luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 5 mg/mL (%5)'lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu ile temizlenmelidir. Tigesiklin ile uyumlu bir infüzyon solüsyonu kullanılmalı ve aynı damar hattından uygulanan ilaç (ilaçların) tigesiklin ile geçimli olmasına dikkat edilmelidir. (Bkz. Bölüm 6.2)

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

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

POLİFARMA İLAÇ SANAYİ VE TİC. A.Ş.  
Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No:22/1  
Ergene/TEKİRDAĞ  
Tel : (0282) 675 14 04  
Faks : (0282) 675 04 05  
e-mail: info@polifarma.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/417

**9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

Ruhsat tarihi: 03.08.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**