

Wyeth[®]

Tygacil
tigecycline IV

Intravenöz infüzyon çözeltisi için konsantre toz, steril

FORMÜL

Her 5 ml TYGACIL flakonu intravenöz infüzyon için 50 mg liyofilize Tigecycline tozu içerir. Her bir flakon 100 mg laktoz monohidrat içerir. Ürünün Ph'ı hidroklorik asit ve gerektiğinde sodyum hidroksit ile ayarlanmıştır.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakodinamik özellikler

Etki mekanizması

Bir glisilsiklin antibiyotik olan tigecycline, bakterilerde ribozomların 30S altünitesine bağlanarak amino-acyl tRNA moleküllerinin ribozomun A bölgesine girmesini bloke eder ve protein translasyonunu inhibe eder. Bu, uzayan peptid zincirine aminoasit moleküllerinin girişini engeller. Tigecycline 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 tigecycline, ribozomal korunma ve efluks gibi iki önemli tetrasiklin direnç mekanizmasına karşı gelme özelliğine sahiptir. Bu nedenle tigecycline'in, geniş bir bakteriyel patojen spektrumuna karşı *in vitro* ve *in vivo* etkinlik gösterdiği ortaya konmuştur.

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

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

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No.100-102,Kat 9,34394,Esenetepe-İstanbul Tel:(212) 355 9000 (4 hat) Fax:(212) 2117616

Tigecycline ayrıca, *S. Pneumoniae*, *H.influenzae* ve *L.pneumophila* gibi yaygın solunum suşlarına karşı bakterisidal etki göstermiştir.

Mikrobiyolojik Duyarlılık

Duyarlı(S), dirençli (R) ve intermediyan (I) patojenleri ayırtetmek 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)	≤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 Tigecycline, *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 bilginin bulunması çok önemlidir. Aşağıda yer alan bilgiler, mikroorganizmaların tigecycline’e duyarlı olup olmayacağını belirlemeye yönelik tahmini bir kılavuz niteliğindedir:

Patojen
Duyarlı:
Gram pozitif aeroblar:
<i>Enterococcus avium</i>
<i>Enterococcus casseliflavus</i>

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No.100-102,Kat 9,34394,Esentepe-İstanbul Tel:(212) 355 9000 (4 hat) Fax:(212) 2117616

<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)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penisiline dirençli izolatlar)
Viridans grup streptococci
<u>Gram negatif aeroblar</u>
<u><i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii complex</i></u>
<i>Aeromonas hydrophila</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> * (ESBL üreten suşlar dahil)
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> *
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * (ESBL üreten suşlar dahil)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (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 thetaiotaomicron**
*Bacteroides uniformis**
*Bacteroides vulgatus**
Clostridium difficile
*Clostridium perfringens**
Peptostreptococcus spp.
*Peptostreptococcus micros**
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.

Atipik bakteriler

*Chlamydia pneumoniae**

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No.100-102,Kat 9,34394,Esetepe-İstanbul Tel:(212) 355 9000 (4 hat) Fax:(212) 2117616

<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae*</i>
Dirençli
Gram negatif aeroblar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerob bakteriler
Doğal şekilde varolan hiçbir türün tigecycline'e dirençli olmadığı gösterilmiştir

*Onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı izolatlar için klinik etkinlik gösterilmiştir.

Direnç

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

Farmakokinetik özellikler

Emilim

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

Dağılım

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

¹⁴C-tigecycline'in 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 tigecycline'in kararlı durum

dağılım hacmi ortalama 500-700 l (7-9 l/kg) 'dır ve bu değerler, tigecycline'in insanlarda plazma dışında dokulara yaygın bir şekilde dağıldığının bir ifadesidir.

100mg başlangıç dozu takiben her 12 saatte bir 50 mg tigecycline verilen sağlıklı deneklerde tigecycline'in spesifik dokular veya vücut sıvılarındaki kararlı durum farmakokinetik profili, iki ayrı çalışmada incelenmiştir. Bir bronkoalveolar lavaj çalışmasında, alveolar hücrelerde Tigecycline'in eğri altında kalan konsantrasyonu (AUC_{0-12s}) $134\mu\text{g.s/ml}$ bulunmuştur ve bu değer, bu hastalardaki serum AUC_{0-12s} 'in 77.5 katıdır.

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

Bir tek-doza çalışmasında doku ekstraksiyonu için elektif cerrahi ya da medikal prosedürler uygulanacak hastalara bu işlem öncesinde 100 mg i.v. tigecycline verilmiştir. Uygulamadan 4 saat sonra şu dokulardaki konsantrasyon ölçümü yapılmıştır:safra kesesi, akciğer, kolon, sinoviyal sıvı ve kemik. Tigecycline, 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, tigecycline'in çoklu dozlarından sonraki konsantrasyonları ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Metabolizma

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

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

Eliminasyon

^{14}C -tigecycline uygulamasının ardından idrar ve feçeste total radyoaktivitenin saptanması, verilen dozun %59'unun safra/feçes, %33'ünün ise idrarla atıldığını göstermektedir. Genel olarak

tigecycline'in primer atılım yolu ve şekli, değişmemiş tigecycline halinde safra yolu ile atılımdır. Değişmemiş haldeki tigecycline'in glukuronidasyonu ve idrarla atılımı sekonder yollardır.

İlaç Etkileşimleri

Bir ilaç etkileşim çalışmasında TYGACIL (100mg'ın ardından her 12 saatte bir 50mg) ve digoxin (0.5mg'ın ardından 24 saatte bir 0.25mg) sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Tigecycline, digoxin'in C_{max} 'ında hafif (%13) düşüşe yol açmış fakat AUC ya da klerensini etkilememiştir. C_{max} 'daki bu ufak değişiklik, EKG interval ölçümlerindeki değişiklikler ile de gösterildiği üzere, digoxin'in kararlı-durum farmakodinamiğini değiştirmemiştir. Ayrıca, digoxin de tigecycline'in farmakokinetik profili üzerinde herhangi bir etkiye yol açmamıştır. Bu nedenle, TYGACIL'in digoxin ile birlikte kullanıldığı durumlarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Sağlıklı gönüllülere TYGACIL (100mg ve ardından her 12 saatte bir 50mg) ile warfarin 'in (25mg tek doz) birlikte uygulanması ile R-warfarin ve S-warfarin klerenslerinde, sırasıyla, %40 ve %23 azalma, AUC'de ise, sırasıyla, %68 ve %29 artış meydana gelmiştir.

Tigecycline, warfarin'in INR (International normalized ratio, PT) üzerine etkilerini önemli düzeyde değiştirmemiştir. Ayrıca warfarin, tigecycline'in farmakokinetik profilini değiştirmemiştir.

Tigecycline'in warfarin ile birlikte uygulandığı hallerde, protrombin zamanı ya da uygun olan bir başka antikoagülasyon 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 tigecycline ile inhibe edilmediği gösterilmiştir. Bu nedenle TYGACIL'in, bu enzimlerle metabolize olan diğer ilaçların metabolizmalarını değiştirmesi beklenmez.

Ayrıca, tigecycline yoğun bir biyotransformasyona uğramadığı için, bu izoformları inhibe eden ya da uyaran ilaçların tigecycline'in klerensini etkilemeleri de beklenmemektedir.

Özel hasta grupları

Karaciğer Yetmezliği

Hafif karaciğer bozukluğu olan 10 hasta (Child Pugh A), orta düzeyde karaciğer bozukluğu olan 10 hasta (Child Pugh B) ve ileri derecede karaciğer bozukluğu olan 5 hasta (Child Pugh C)ile yaş ve vücut ağırlıkları eşdeğer olan 23 sağlıklı kontrol vakasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, hafif karaciğer bozukluğunda tigecycline'in tek-doz farmakokinetik dağılımının değişmediği

gözlemlenmiştir. Buna karşılık orta düzeyde karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh B), tigecycline'in yarı ömrü %23 uzamış ve sistemik klerensi de %25 azalmıştır. Ayrıca, ileri derecede karaciğer bozukluğu olanlarda (Child Pugh C), tigecycline'in yarı ömrü %43 uzamış, klerensi ise %55 azalmıştır. Tigecycline'in farmakokinetik profiline dayanarak,hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh A ve B) herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Buna karşılık ileri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh C), TYGACIL dozu 100mg başlangıç dozunu takiben her 12 saatte bir 25mg şeklinde olmalıdır. İleri derecede karaciğer yetmezliği olanlarda (Child Pugh C) tedavi dikkatle izlenmeli ve tedaviye yanıt monitorize edilmelidir .

Böbrek Yetmezliği

Bir tek doz çalışmasında, ileri derecede böbrek yetmezliği olan 6 hasta (kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dak), hemodializden 2 saat önce tigecycline verilen ve son evre renal yetmezliği olan 4 hasta ve hemodiyaliz sonrasında tigecycline verilen ve son evre renal yetmezliği olan 4 hasta ile 6 sağlıklı kontrol vakası karşılaştırılmıştır. Tigecycline'in tek doz farmakokinetik dağılımı, hiçbir hasta grubunda değişiklik göstermemiş ve tigecycline hemodiyaliz ile atılmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve hemodiyaliz uygulanmakta olan hastalarda tigecycline dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Yaşlı Hastalar

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

ENDİKASYONLAR

TYGACIL yetişkinlerde aşağıda belirtilen enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus* (MRSA) da dahil komplike deri ve deri yapısı enfeksiyonları
- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar

KONTRENDİKASYONLAR

TYGACIL , tigeacycline'e aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

UYARILAR/ÖNLEMLER

Tigeacycline 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 psödomembanöz 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.

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

Klinik olarak belirgin bağırsak perforasyonundan sonra komplike intraabdominal enfeksiyonu (kIAE) olan hastalarda tigeacycline monoterapisi düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır. Faz III komplike intraabdominal enfeksiyon (kIAI) çalışmalarında (n=1642), bağırsak perforasyonu ve sepsis/septik şok gelişen 6 hasta tigeacycline ile ve 2 hasta imipenem/cilastatin ile tedavi edilmiştir. Tigeacycline 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 sayısının azlığından dolayı, bu sonucun tedavi ile ilişkisi kanıtlanamaz.

Glisilsiklin sınıfı antibiyotikler, yapısal olarak tetrasiklin sınıfı antibiyotiklere benzerler ve benzer yan etkilere sahip olabilirler. Bu tür yan etkiler; ışığa hassasiyet, psödotümör serebri ve anti-anabolik etkiler (yükselmiş BUN, azotemi, asidoz ve hiperfosfatemi'ya sebep olan) olabilir. Tetracycline'ler de olduğu gibi tigeacycline kullanımında da pankreatit rapor edilmiştir.

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No.100-102,Kat 9,34394,Esetepe-İstanbul Tel:(212) 355 9000 (4 hat) Fax:(212) 2117616

Tigecycline'in hastane kökenli pnömoni (HAP) hastalarındaki etkinlik ve güvenilirliği belirlenmemiştir. Hastane kökenli pnömoni hastalarında yapılan bir çalışmada, hastalar tigecycline (başlangıçta 100 mg, daha sonra her 12 saatte bir 50 mg) veya karşılaştırmalı ürün uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Ayrıca, hastaların belirlenen ek tedavileri almasına izin verilmiştir. Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarından oluşan ve tigecycline verilen alt grupta, karşılaştırmalı ürün 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.

Gebelikte kullanım: Gebelik kategorisi:C Gebelerde uygun ve kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Hayvan deneylerinin sonuçları , TYGACIL'in gebelikte uygulanması durumunda fetusa zararlı olabileceğini göstermektedir . TYGACIL gebelikte, yalnızca potansiyel yararın fetusa gelebilecek potansiyel zarardan fazla olması halinde kullanılmalıdır.

Laktasyonda kullanım: Bu ilacın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç süte geçebildiğinden, süt vermekte olan annelere tigecycline verildiğinde dikkatli olunmalıdır. Tigecycline, doğum öncesi ve sırasında kullanılmak üzere araştırılmamıştır.

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

Araba ve makine kullanımına etkisi: TYGACIL başdönmesine yol açabilir ve bu nedenle araç veya makina kullanım yeteneğini bozabilir.

YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER

TYGACIL kullanan hastalarda aşağıda belirtilen advers etkiler rapor edilmiştir.

Çok Yaygın: \geq % 10

Yaygın: \geq % 1 ve $<$ % 10

Yaygın olmayan : \geq % 0.1 ve $<$ % 1,

Seyrek: \geq % 0.01 ve $<$ % 0.1

Çok seyrek: $<$ % 0.01

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No.100-102,Kat 9,34394,Esenetepe-İstanbul Tel:(212) 355 9000 (4 hat) Fax:(212) 2117616

Kan ve lenfatik bozukluklar:

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

Yaygın olmayan: Enternasyonal normalize oranda (INR) artma

Bağıışıklık sistemi bozuklukları:

Sıklık belirlenmemiştir: Anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

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

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Başdönmesi

Gastrointestinal ve hepatobiliyer bozukluklar:

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Yaygın: Anoreksi, karın ağrısı, dispepsi

Yaygın olmayan: Akut pancreatit

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın: Flebit

Yaygın olmayan: Tromboflebit

Hepato-biliyer bozukluk:

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

Yaygın olmayan: sarılık

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

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No.100-102,Kat 9,34394,Esentepe-İstanbul Tel:(212) 355 9000 (4 hat) Fax:(212) 2117616

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi ile ilgili durumlar:

Yaygın: Baş ağrısı

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

Araştırmalar:

Yaygın: Serumda amilaz yükselmesi

Karşılaştırmalı ilaç içeren ve 1:1 randomizasyon ile yapılan Faz III çalışmalarında, tigecycline alan hastaların %4.7'sinde (107/2274) ve karşılaştırma ilaçları alan hastaların % 3.8'inde (85/2264) ölüm meydana gelmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ve tedavi ile ilişkisi tespit edilemez. Tüm tedavi gruplarında mortalite; başlangıçta çok sayıda diğer sağlık sorunlarının ve/veya daha şiddetli enfeksiyonların varlığına eşlik etmiştir.

TYGACIL 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.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER

CYP ile metabolize olan ilaçlarla kullanıldığında inhibisyon yoluyla etkileşim oluşması beklenmez.

Warfarin ile birlikte kullanıldığı durumlarda protrombin zamanı veya diğer uygun antikoagülasyon testlerinin moniterize edilmesi gereklidir.

Antibiyotiklerin oral kontraseptiflerle birlikte kullanımı, oral kontraseptif etkinliğini azaltabilir.

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No.100-102,Kat 9,34394,Esenetepe-İstanbul Tel:(212) 355 9000 (4 hat) Fax:(212) 2117616

GEÇİMSİZLİKLERİ

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

TYGACIL, aşağıda belirtilen ilaç ya da çözeltiler ile aynı setten verilebilir:

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

Aşağıda belirtilen ilaçlar, TYGACIL ile aynı setten eşzamanlı olarak verilmemelidir:

Amfoterisin B, Amfoterisin B likit kompleks ve diazepam.

KULLANMA ŞEKLİ VE DOZU

Intravenöz yol ile uygulanır; 100mg başlangıç dozundan sonra 12 saatte bir 50 mg şeklinde kullanılır.

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

Tedavinin süresi, enfeksiyonun şiddeti ve bulunduğu vücut bölgesi ile hastanın klinik ve bakteriyolojik seyrine göre belirlenmelidir.

Önerilen tedavi süresi 5-14 gün'dür.

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), TYGACIL dozu, 100mg'lık başlangıç dozdan sonra her 12 saatte bir 25mg'a düşürülmelidir. İleri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar, dikkatli bir şekilde tedavi edilmeli ve tedavi yanıtı moniterize edilmelidir.

Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan veya hemodiyaliz uygulanmakta olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.

Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Hazırlama ve kullanım bilgileri

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

TYGACIL, tek başına ayrı bir i.v. hattan veya ortak i.v. hat üzerinden uygulanabilir. Aynı i.v. hattın peşpeşe birkaç ilaç infüzyonu için kullanıldığı durumlarda, TYGACIL 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. Tigeicycline ile uyumlu bir infüzyon solüsyonu kullanılmalı ve aynı damar hattından uygulanan ilaç (ilaçların) tigeicycline ile geçimli olmasına dikkat edilmelidir.(Bknz., Geçimsizlikler)

DOZ AŞIMI

Doz aşımı durumunda uygulanacak tedavi ile ilgili spesifik bir bilgi yoktur. TYGACIL'in sağlıklı gönüllülerde tek doz olarak 300 mg (60 dakika içinde, intravenöz) şeklinde uygulanması, bulantı ve kusmanın artmasına yol açmıştır. Tigeicycline'in hemodiyaliz ile anlamlı miktarda atılımı mümkün değildir.

WYETH İLAÇLARI A.Ş.

Büyükdere Cad. Maya Akar Center No.100-102,Kat 9,34394,Esentepe-İstanbul Tel:(212) 355 9000 (4 hat) Fax:(212) 2117616

SAKLAMA KOŞULLARI

25⁰ C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

Rekonstitüe edildiğinde, tigeicycline oda sıcaklığında (25⁰C) 24 saate kadar, (flakonda 6 saate kadar ve i.v. torbasındaki ürünün kalan süresi kadar) Alternatif olarak tigeicycline 9 mg/ml (% 0.9)' luk enjeksiyon için sodyum klorür solüsyonu veya 50mg/ml (% 5)' lik enjeksiyon için dekstroz solüsyonu ile karıştırıldığında rekonstitüe edilen solüsyonun iv torbasına ivedilikle aktarılmasını takiben buzdolabında 2⁰-8⁰C'de 48 saat süreyle saklanabilir.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ

Tygacil 10 flakonluk ambalajlarda sunulur.

Reçete ile satılır.

Ruhsat tarih ve no.: 05.02.2007 – 121/89

Üretim yeri: Wyeth-Ayerst Lederle, Inc., Carolina, Porto Riko.

Ambalajlama ve Serbest Bırakma yeri: Wyeth Pharmaceuticals, Havant, İngiltere.

Ruhsat sahibi: WYETH İLAÇLARI A.Ş. Büyükdere cad.

Maya Akar Center No:100-102, Kat:9 , 34394 Esentepe - İstanbul.

Wyeth Prospektüs geçiş tarihi: 10.09.2008- REF-RA-564