เอกสารกำกับยา

ไทเซล

(ไทกิซัยคลิน)

สำหรับฉีด

1. ลักษณะผลิตภัณฑ์

ไทเซล เป็นผงยาหรือก้อนของผงยาสีส้มที่ถูกทำให้แห้งภายใต้ความเย็น **ไทเซล** แต่ละขวดมีไทกิซัยคลิน 50 มิลลิกรัม ในรูปผงยาที่ถูกทำให้แห้งภายใต้ความเย็นสำหรับการให้ยาโดยวิธีหยดเข้าหลอดโลหิตดำ และ แลคโตส โมโนไฮเดรต 100 มิลลิกรัม ปรับ pH ด้วยกรดไฮโดรคลอริกและโซเดียมไฮดรอกไซด์ตามความจำเป็น ผลิตภัณฑ์นี้ปราศจากสารถนอม

2. ข้อบ่งใช้และการใช้ยา

ผู้ใหญ่

ไทเซล มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากสายพันธุ์ของเชื้อจุลินทรีย์ที่ไวต่อยาในสภาวะต่างๆที่กำหนดไว้ด้านล่าง สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

การติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังชนิดซับซ้อน (complicated skin and skin structure infections [cSSSI]) ที่เกิดจากเชื้อ *Escherichia coli, Enterococcus faecalis* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ vancomycin เท่านั้น), *Staphylococcus aureus* (ทั้งเชื้อที่ไวและดื้อต่อ methicillin), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus* grp. (รวมทั้งเชื้อ *S. anginosus, S. intermedius,* และ *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes* และ *Bacteroides fragilis*

การติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน (complicated intra-abdominal infections [cIAI]) ที่เกิดจากเชื้อ *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ vancomycin เท่านั้น), *Staphylococcus aureus* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ methicillin เท่านั้น), *Streptococcus anginosus* grp. (รวมทั้ง *S. anginosus, S. intermedius* และ *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens* และ *Peptostreptococcus micros.*

โรคปอดบวมที่เกิดในชุมชน (community acquired pneumonia [CAP]) ที่เกิดจากเชื้อ *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ methicillin เท่านั้น), *Streptococcus pneumoniae* (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ penicillin เท่านั้น) ซึ่งรวมถึงรายที่มีเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* และ *Legionella pneumophila*

ไทกิซัยคลินไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคปอดบวมที่เกิดในโรงพยาบาล (Hospital-acquired pneumonia [HAP])หรือโรคปอดบวมจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-associated pneumonia [VAP]) (ดูหัวข้อ **5.2 ข้อควรระวัง**)

เด็ก
ไทกิซัยคลินมีข้อบ่งใช้ในเด็กตั้งแต่อายุแปดปีขึ้นไปสำหรับรักษาการติดเชื้อต่อไปนี้ เฉพาะในสถานการณ์ที่ยาปฏิชีวนะทางเลือกอื่นไม่เหมาะสม:

- การติดเชื้อของผิวหนังและโครงสร้างของผิวหนังชนิดซับซ้อน (cSSSI) รวมถึงการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อ methicillin (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [MRSA])

  ไทกิซัยคลินไม่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อที่เท้าเนื่องมาจากโรคเบาหวาน (diabetic foot infections [DFI]) (ดูหัวข้อ **15. เภสัชพลศาสตร์**)

- การติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน (cIAI)

ควรเก็บสิ่งส่งตรวจ (specimens) ที่เหมาะสมสำหรับทดสอบทางวิทยาแบคทีเรีย เพื่อทำการแยกเชื้อและค้นหาเชื้อที่เป็นสาเหตุ และเพื่อทดสอบความไวของเชื้อต่อยาไทกิซัยคลิน ทั้งนี้อาจเริ่มใช้ยา **ไทเซล** เดี่ยวๆเป็นการรักษาเบื้องต้นไปก่อนจนกว่าจะทราบผลการทดสอบเชื้อ

ควรใช้ **ไทเซล** เพื่อรักษาการติดเชื้อที่ทราบแน่ชัดหรือแน่ใจว่าจะเกิดจากแบคทีเรียที่ไวต่อยาเท่านั้น เพื่อลดการเกิดการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียและเพื่อเป็นการรักษาประสิทธิภาพของ **ไทเซล** และยาต้านแบคทีเรียอื่นๆไว้ เมื่อมีการเพาะเชื้อและมีข้อมูลเกี่ยวกับเชื้อที่เป็นสาเหตุรวมทั้งความไวของเชื้อต่อยาแล้ว ควรใช้ข้อมูลเหล่านั้นในการเลือกหรือปรับการรักษาด้วยยาต้านแบคทีเรียที่เหมาะสมต่อไป ในกรณีที่ไม่มีข้อมูลดังกล่าว ควรใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยาและลักษณะความไวของเชื้อต่อยาในประเทศเพื่อช่วยในการเลือกแนวทางการรักษาเบื้องต้น

3. ขนาดและวิธีการให้ยา

ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ใหญ่เป็น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุกๆ 12 ชั่วโมง โดยให้ยาทางหลอดโลหิตดำ

ควรให้ **ไทเซล** โดยการหยดเข้าหลอดโลหิตดำ โดยใช้เวลาในการหยดยาเข้าหลอดโลหิตดำประมาณ 30 ถึง 60 นาที (ดูหัวข้อ **ข้อแนะนำสำหรับการใช้และการดูแลยา**)

ระยะเวลาที่แนะนำให้ใช้ไทกิซัยคลินในการรักษา cSSSI หรือ cIAI คือ 5 ถึง 14 วัน ระยะเวลาที่แนะนำให้ใช้ไทกิซัยคลินในการรักษา CAP คือ 7 ถึง 14 วัน ระยะเวลาของการรักษาควรพิจารณาจากความรุนแรงของการติดเชื้อและบริเวณที่เกิดการติดเชื้อ ร่วมกับผลทางคลินิกและวิทยาแบคทีเรียของผู้ป่วย

ไทกิซัยคลินใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีอายุ 8 ปีขึ้นไปหลังจากปรึกษาแพทย์ที่มีประสบการณ์เหมาะสมในการจัดการโรคติดเชื้อเท่านั้น ไม่ควรใช้ไทกิซัยคลินในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 8 ปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลในกลุ่มอายุนี้และเนื่องจากเกิดการเปลี่ยนสีของฟัน (teeth discoloration) (ดูหัวข้อ **5.2 ข้อควรระวัง**)

ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 8 ถึง 11 ปีควรได้รับไทกิซัยคลินที่ขนาดยา 1.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ทางหลอดโลหิตดำไปจนถึงขนาดยาไทกิซัยคลินสูงสุดที่ 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 12 ถึง 17 ปีควรได้รับไทกิซัยคลิน 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

ควรให้ไทกิซัยคลินโดยการหยดยาเข้าทางหลอดโลหิตดำประมาณ 30 ถึง 60 นาที ทุก 12 ชั่วโมง

ขนาดยาไทกิซัยคลินในเด็กที่ระบุไว้ข้างต้นได้รับการคัดเลือกจากข้อมูลการได้รับยาในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งมีผู้ป่วยเด็กจำนวนน้อยเข้าร่วมการศึกษา (ดูหัวข้อ **16. เภสัชจลนศาสตร์**)

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย (รวมถึงผู้ป่วยเด็ก) ที่มีความบกพร่องของตับในระดับต่ำถึงปานกลาง (Child-Pugh A และ Child-Pugh B) เมื่อพิจารณาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของไทกิซัยคลินแล้ว ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอย่างรุนแรง (Child-Pugh C) ควรลดขนาดยาไทกิซัยคลินลงร้อยละ 50 โดยควรเปลี่ยนขนาดยาไทกิซัยคลินสำหรับผู้ใหญ่เป็น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 25 มิลลิกรัม ทุก 12

ชั่วโมง ควรให้การรักษาด้วยความระมัดระวังและเฝ้าติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอย่างรุนแรง (ระดับ Child-Pugh C) (ดูหัวข้อ **16. เภสัชจลนศาสตร์**)

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของไตหรือในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดล้างไต (hemodialysis) (ดูหัวข้อ **16. เภสัชจลนศาสตร์**)

ผู้ป่วยสูงอายุ
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (ดูหัวข้อ **16. เภสัชจลนศาสตร์**)

เพศ
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเพศของผู้ป่วย (ดูหัวข้อ **16. เภสัชจลนศาสตร์**)

เชื้อชาติ
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเชื้อชาติของผู้ป่วย (ดูหัวข้อ **16. เภสัชจลนศาสตร์**)

วิธีการให้ยา
หยดเข้าหลอดโลหิตดำ

4. ข้อห้ามใช้
ห้ามใช้ไทกิซัยคลินในผู้ป่วยที่ทราบว่าแพ้ยานี้

5. คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวัง

5.1 คำเตือนพิเศษ

จากการศึกษาทดลองทางคลินิก Phase 3 และ Phase 4 พบว่าการตายทั้งหมดจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) เพิ่มขึ้นในอาสาสมัครที่ได้รับยาไทกิซัยคลินเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาเปรียบเทียบ โดยผลการวิเคราะห์ข้อมูลที่นำมารวมกัน (pooled analysis) ของทั้ง 13 การศึกษาใน Phase 3 และ Phase 4 ซึ่งรวมถึงยาเปรียบเทียบด้วย พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับยาไทกิซัยคลิน ตาย 4.0 % (150/3788) และอาสาสมัครที่ได้รับยาเปรียบเทียบ ตาย 3.0 % (110/3646) ผลที่ได้แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยงที่แตกต่างกัน คิดเป็น 0.9% (95% CI 0.1, 1.8) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์จากข้อมูลที่ยังไม่มีการปรับเปลี่ยน (unadjusted) ในการศึกษาทดลองทางคลินิกเหล่านี้ หากวิเคราะห์ข้อมูลแบบ pooled analysis ที่ใช้วิธีการของ random effects model โดยใช้วิธีการถ่วงน้ำหนักในแต่ละการศึกษาทดลอง (trial weight) พบว่าการตายทั้งหมดจากทุกสาเหตุใน

อาสาสมัครที่ได้รับยาไทกิซัยคลินและอาสาสมัครที่ได้รับยาเปรียบเทียบมีความเสี่ยงที่แตกต่างกัน คิดเป็น 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) โดยวิเคราะห์จากข้อมูลที่มีการปรับเปลี่ยนแล้ว (adjusted) ทั้งนี้ยังไม่มีการยืนยันถึงสาเหตุของการตายที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นแนวทางในการเลือกวิธีการรักษา ควรพิจารณาถึงการตายทั้งหมดจากทุกสาเหตุที่เพิ่มขึ้นนี้ด้วย (ดูหัวข้อ **5.2 ข้อควรระวัง** และ **12. อาการไม่พึงประสงค์**)

มีรายงานถึงปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactic/ปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactoid และอาจถึงขั้นเป็นอันตรายต่อชีวิตจากการใช้ยาต้านแบคทีเรียเกือบทุกชนิดรวมถึงไทกิซัยคลิน

ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม glycylcycline มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม tetracycline ดังนั้นจึงควรใช้ยาไทกิซัยคลินด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ทราบว่าแพ้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม tetracycline

จากการศึกษาไทกิซัยคลินในหนูแรทพบว่าทำให้สีของกระดูกเปลี่ยนแปลงไป ไทกิซัยคลินจึงอาจเกี่ยวข้องกับการทำให้ฟันเปลี่ยนสีอย่างถาวรในมนุษย์หากได้รับยาในช่วงที่ฟันกำลังพัฒนา

มีรายงานถึงภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบ (pseudomembranous colitis) จากการใช้ยาต้านแบคทีเรียเกือบทุกชนิด และความรุนแรงของอาการอาจเกิดได้ตั้งแต่ขั้นต่ำจนถึงขั้นเป็นอันตรายต่อชีวิต ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่จะต้องคำนึงถึงการเกิดภาวะนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการท้องเสียหลังจากได้รับยาต้านแบคทีเรียไม่ว่าชนิดใดๆ ก็ตาม

5.2 ข้อควรระวัง

ควรระมัดระวังเมื่อพิจารณาให้ไทกิซัยคลินเป็นยาเดี่ยว ในการรักษาผู้ป่วย cIAI เนื่องจากภาวะลำไส้ทะลุที่ตรวจพบได้ทางคลินิก การศึกษาทางคลินิก Phase 3 และ 4 ในอาสาสมัครที่มีภาวะ cIAI (n=2775) จากลำไส้เล็กทะลุมีอาสาสมัคร 140/1382 รายที่ได้รับไทกิซัยคลิน และอาสาสมัคร 142/1393 รายได้รับยาเปรียบเทียบ ในอาสาสมัครกลุ่มนี้ พบอาการช็อคจากการติดเชื้อในกระแสเลือดในอาสาสมัคร 8/140 รายที่ได้รับไทกิซัยคลิน และอาสาสมัคร 8/142 รายที่ได้รับยาเปรียบเทียบ ยังไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ระหว่างผลที่เกิดขึ้นนี้กับการรักษา

มีรายงานการเกิดภาวะการทำงานของตับผิดปกติและภาวะการทำงานของตับล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาไทกิซัยคลิน

ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม glycylcycline มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับยาปฏิชีวนะในกลุ่ม tetracycline และอาจมีอาการไม่พึงประสงค์จากยาคล้ายคลึงกัน เช่น การไวต่อแสงผิดปกติ pseudotumor cerebri, ภาวะตับอ่อน

อักเสบ และ antianabolic action [ซึ่งทำให้ BUN สูงขึ้น เกิดภาวะโลหิตเป็นพิษเนื่องจากมีไนโตรเจนหรือยูเรียอยู่ในโลหิต (azotemia) สภาวะร่างกายเป็นกรด และจำนวนฟอสเฟตในโลหิตมีมากกว่าปกติ]

พบภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันซึ่งสามารถทำให้เสียชีวิตได้ (ความถี่: พบไม่บ่อย) สัมพันธ์กับการรักษาด้วยไทกิซัยคลิน (ดูหัวข้อ **12. อาการไม่พึงประสงค์**) ควรพิจารณาถึงการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาไทกิซัยคลินซึ่งเริ่มมีอาการแสดงทางคลินิก ลักษณะที่สังเกตเห็น หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติที่อาจแสดงถึงภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน มีรายงานการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ไม่พบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค โดยปกติผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดใช้ยาไทกิซัยคลิน ดังนั้นเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยเริ่มมีอาการของภาวะตับอ่อนอักเสบ จึงควรพิจารณาหยุดให้ยาไทกิซัยคลิน

แนะนำให้ตรวจติดตามพารามิเตอร์การแข็งตัวของเลือด รวมถึงระดับ fibrinogen ในเลือดก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยไทกิซัยคลินและทำการตรวจติดตามเป็นประจำในระหว่างการรักษา (ดูหัวข้อ **12. อาการไม่พึงประสงค์**)

ยังไม่มีการยืนยันถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยาไทกิซัยคลินในผู้ป่วยโรคปอดบวมที่เกิดในโรงพยาบาล (HAP) จากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีภาวะ HAP ซึ่งได้รับการสุ่มให้ยาไทกิซัยคลิน (ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง) หรือยาเปรียบเทียบ นอกจากนี้อาสาสมัครยังได้รับการรักษาอื่นๆ ที่จำเพาะร่วมอีกด้วย พบว่าการใช้ยาไทกิซัยคลินในอาสาสมัครกลุ่มย่อยที่มีภาวะโรคปอดบวมจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (VAP) มีอัตราการรักษาหายต่ำกว่า (47.9% เทียบกับ 70.1% ในกลุ่มประชากรที่ได้รับการประเมินทางคลินิก) และอัตราการตายสูงกว่า (25/131 [19.1%] เทียบกับ 15/122 [12.3%]) เมื่อเทียบกับยาเปรียบเทียบ สำหรับอาสาสมัครที่มีภาวะ VAP และผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่ได้รับยาไทกิซัยคลิน พบว่ามีการตายสูงกว่า คิดเป็น (9/18 [50.0%] เทียบกับยาเปรียบเทียบซึ่งคิดเป็น 1/13 [7.7%])

การใช้ยานี้อาจทำให้เชื้อที่ไม่ไวต่อยามีการเจริญมากกว่าปกติ รวมทั้งเชื้อรา เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาต้านแบคทีเรียชนิดอื่นๆ ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังผู้ป่วยในระหว่างการใช้ยา และให้การรักษาที่เหมาะสมหากเกิดการติดเชื้อซ้ำซ้อน (superinfections) ขึ้น

6. การปฏิสนธิ การตั้งครรภ์ และการให้น้ำนม

การใช้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์

ไทกิซัยคลินอาจทำให้เกิดอันตรายกับตัวอ่อนเมื่อให้ยาในสตรีมีครรภ์ ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าไทกิซัยคลินผ่านรกและสามารถพบยาในเนื้อเยื่อของตัวอ่อนในท้องได้ พบน้ำหนักของตัวอ่อนในท้องลดลงในหนูแรทและกระต่าย (ร่วมกับความล่าช้าในขบวนการสร้างกระดูก) ที่ได้รับไทกิซัยคลิน

ไทกิซัยคลินไม่มีฤทธิ์ก่อภาวะวิรูปของตัวอ่อนในหนูแรทหรือกระต่าย (ดูหัวข้อ **17. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก**)

ยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและมีการควบคุมอย่างดีในการใช้ยาไทกิซัยคลินในสตรีมีครรภ์ จึงควรใช้ไทกิซัยคลินในระหว่างการตั้งครรภ์เมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจจะเกิดกับตัวอ่อนในครรภ์เท่านั้น

ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ไทกิซัยคลินในระยะเจ็บครรภ์ใกล้คลอดหรือในระหว่างการคลอดบุตร

การใช้ยาในระยะให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่ายานี้ถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ ข้อมูลที่มีในสัตว์นั้นได้แสดงให้เห็นถึงการขับยาไทกิซัยคลิน/เมตาบอไลต์ออกมาในน้ำนม (ดูหัวข้อ **17. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก**) เนื่องจากยาหลายชนิดถูกหลั่งออกมาในน้ำนมมนุษย์ได้ จึงควรใช้ความระมัดระวังในการให้ยาไทกิซัยคลินแก่สตรีที่อยู่ในระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีการศึกษาผลของยาไทกิซัยคลินที่มีต่อภาวะเจริญพันธุ์ในมนุษย์ การศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิกที่มีการใช้ยาไทกิซัยคลินในหนูแรทนั้นไม่ได้บ่งชี้ถึงผลที่เป็นอันตรายต่อภาวะเจริญพันธุ์หรือสมรรถภาพในการสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ **17. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก**)

7. การใช้ยาในเด็ก

ประชากรเด็ก

ประสบการณ์ทางคลินิกในการใช้ไทกิซัยคลินในการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 8 ปีขึ้นไปมีจำกัดเป็นอย่างมาก (ดูหัวข้อ **12. อาการไม่พึงประสงค์**และ **15. เภสัชพลศาสตร์**) ดังนั้นการใช้ยานี้ในเด็กควรจำกัดเฉพาะในสถานการณ์ทางคลินิกที่ไม่มียาต้านแบคทีเรียทางเลือกอื่นในการรักษา

อาการคลื่นไส้และอาเจียนเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมากในเด็กและวัยรุ่น (ดูหัวข้อ **12. อาการไม่พึงประสงค์**) และควรเฝ้าระวังอาการขาดน้ำที่อาจเกิดขึ้นได้

มีการรายงานอาการปวดท้องในเด็กซึ่งพบบ่อยเช่นเดียวกับผู้ใหญ่ อาการปวดท้องอาจบ่งชี้ได้ถึงภาวะตับอ่อนอักเสบ หากเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ ควรหยุดการรักษาด้วยไทกิซัยคลิน

ควรตรวจติดตามการทำงานของตับ การแข็งตัวของเลือด ค่าทางโลหิตวิทยา เอนไซม์อะไมเลสและไลเปสก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยไทกิซัยคลินและตรวจติดตามซ้ำเป็นประจำในระหว่างการรักษา

ไม่ควรใช้ไทกิซัยคลินในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 8 ปีเนื่องจากไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลในกลุ่มอายุนี้ และเนื่องจากไทกิซัยคลินอาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนสีของฟันถาวร (ดูหัวข้อ **3. ขนาดและวิธีการให้ยา** และ **12. อาการไม่พึงประสงค์**)

8. การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ในการวิเคราะห์ข้อมูลที่นำมารวมกัน (pooled analysis) ของผู้ป่วย 3,900 รายที่ได้รับไทกิซัยคลินในการศึกษาทางคลินิก Phase 3 และ 4 มีผู้ป่วย 1,026 รายที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ซึ่งจากจำนวนนี้ มีผู้ป่วย 419 รายที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป ทั้งนี้ ไม่พบว่ามีความแตกต่างโดยรวมนอกเหนือความคาดหมายในด้านความปลอดภัยระหว่างผู้ป่วยเหล่านี้กับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

9. ปฏิกิริยาระหว่างยา

ในการศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่างยาโดยการให้ยาไทกิซัยคลิน (ขนาด 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง) และ digoxin (ขนาด 0.5 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 0.25 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง) ร่วมกันแก่อาสาสมัครที่มีสุขภาพดี พบว่า ไทกิซัยคลิน ลดค่าระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) ของ digoxin ลงเล็กน้อย ประมาณ 13% แต่ไม่มีผลต่อพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา (AUC) หรือค่าการกำจัดยา (clearance) ของ digoxin การเปลี่ยนแปลงระดับยาสูงสุดในเลือดเพียงเล็กน้อยนี้ไม่มีผลต่อผลทางเภสัชพลศาสตร์ของ digoxin เมื่อระดับยาในเลือดเข้าสู่ภาวะคงตัว (steady-state) แล้ว ทั้งนี้พิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของ ECG interval นอกจากนี้ digoxin ไม่มีผลต่อลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของไทกิซัยคลิน ดังนั้น จึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ไทกิซัยคลิน ร่วมกับ digoxin

เมื่อให้ยาไทกิซัยคลิน (ขนาด 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง) ร่วมกับ warfarin (ขนาด 25 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียว) แก่อาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าทำให้ค่าการกำจัดยาของ R-warfarin และ S-warfarin ลดลง 40% และ 23% และพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดกับเวลาเพิ่มขึ้น 68% และ 29% ตามลำดับ ไทกิซัยคลินไม่ทำให้ผลของ warfarin ที่มีต่อการเพิ่มขึ้นของค่า international normalized ratio (INR) เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ wafarin ไม่มีผลต่อลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของ

ไทกิซัยคลิน อย่างไรก็ตามควรมีการติดตามค่า prothrombin time หรือผลการทดสอบการแข็งตัวของเลือดที่เหมาะสมอื่นๆ เมื่อให้ ไทกิซัยคลิน ร่วมกับ warfarin

ผลการศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้ microsomes จากตับมนุษย์ แสดงให้เห็นว่าไทกิซัยคลินไม่มีผลยับยั้งเมตาบอลิซึมที่เกิดจาก cytochrome CYP450 isoforms 6 ชนิดต่อไปนี้คือ 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, และ 3A4 ดังนั้น จึงไม่คาดว่าไทกิซัยคลิน จะมีผลเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์เหล่านี้ นอกจากนี้เนื่องจาก ไทกิซัยคลินไม่ได้ถูกเมตาบอไลซ์มากนัก จึงไม่คาดว่าค่าการกำจัดยาของไทกิซัยคลินจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยยาที่มีผลในการยับยั้งหรือเหนี่ยวนำฤทธิ์ของ CYP450 isoforms เหล่านี้

การศึกษา*ในหลอดทดลอง*โดยใช้เซลล์ Caco-2 บ่งชี้ว่าไทกิซัยคลินไม่มีผลยับยั้ง digoxin flux ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไทกิซัยคลินไม่ใช่สารยับยั้ง P-glycoprotein (P-gp) ข้อมูล*ในหลอดทดลอง*นี้สอดคล้องกับผลการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยา*ในร่างกายของสิ่งมีชีวิต*ที่อธิบายข้างต้นซึ่งไม่พบว่าไทกิซัยคลินส่งผลต่อค่าการกำจัด digoxin แต่อย่างใด

การศึกษา*ในหลอดทดลอง*โดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงที่ผลิต P-gp มากเกินพบว่าไทกิซัยคลินเป็นสารตั้งต้นของ P-gp จาก ทั้งนี้ ไม่ทราบว่าการขนส่งที่มี P-gp เป็นสื่อกลางจะส่งผลต่อการขจัดไทกิซัยคลิน*ในสิ่งมีชีวิต*ในระดับใด การให้ร่วมกับสารยับยั้ง P-gp (เช่น ketoconazole หรือ cyclosporine) หรือสารเหนี่ยวนำ P-gp (เช่น rifampicin) อาจส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของไทกิซัยคลินได้

การใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกับยาคุมกำเนิดที่ให้โดยการรับประทานอาจทำให้ยาคุมกำเนิดมีประสิทธิภาพลดลงได้

การใช้ไทกิซัยคลินร่วมกับยากลุ่ม calcineurin inhibitors เช่น ทาโครลิมัส (tacrolimus) หรือไซโคลสปอริน (cyclosporine) อาจนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นต่ำสุดในซีรัมของยากลุ่ม calcineurin inhibitors ได้ ดังนั้นจึงควรตรวจติดตามความเข้มข้นในซีรัมของยากลุ่ม calcineurin inhibitor ในระหว่างการรักษาด้วยไทกิซัยคลินเพื่อหลีกเลี่ยงความเป็นพิษจากยา

การรบกวนต่อการทดสอบทางห้องปฏิบัติการและการตรวจวินิจฉัยอื่นๆ

ไม่มีรายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่างยากับผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

10. ผลต่อกิจกรรมที่ต้องการสมาธิหรือผลต่อการปฏิบัติงาน

ไทกิซัยคลินอาจทำให้เกิดอาการมึนงง (ดูหัวข้อ **12. อาการไม่พึงประสงค์**) ซึ่งอาจทำให้ความสามารถในการขับขี่ยวดยานและ/หรือการควบคุมเครื่องจักรกลลดลงได้

11. การใช้ยาในทางที่ผิดหรือการติดยา

ไม่พบการใช้ยาในทางที่ผิดหรือการติดยา และไม่น่าจะเกิดขึ้นได้

12. อาการไม่พึงประสงค์

ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้น จัดตาม CIOMS frequency categories:

พบบ่อยมาก	$\geq$ 10%
พบบ่อย	$\geq$ 1% และ $<$ 10%
พบไม่บ่อย	$\geq$ 0.1% และ $<$ 1%
พบน้อย	$\geq$ 0.01% และ $<$ 0.1%
พบน้อยมาก	$<$ 0.01%
ไม่ทราบความถี่	ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่

มีรายงานถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับไทกิซัยคลิน

ระบบของอวัยวะในร่างกาย	**อาการไม่พึงประสงค์**
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	
พบบ่อย	Activated partial thromboplastin time (aPTT) นานขึ้น prothrombin time (PT) นานขึ้น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ
พบไม่บ่อย	international normalised ratio (INR) เพิ่มขึ้น
พบน้อย	Hypofibrinogenaemia
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	
ไม่ทราบความถี่	ปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactic/ปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactoid

ระบบของอวัยวะในร่างกาย	**อาการไม่พึงประสงค์**
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	
พบบ่อย	ภาวะเลือดมีโปรตีนต่ำกว่าปกติ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ความอยากอาหารลดลง
ความผิดปกติของระบบประสาท	
พบบ่อย	มึนงง ปวดศีรษะ
ความผิดปกติในหลอดเลือด	
พบบ่อย	ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ
พบไม่บ่อย	ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และเยื่อที่กั้นกลางช่องอก	
พบบ่อย	ปอดบวม
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	
พบบ่อยมาก	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง
พบบ่อย	ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย
พบไม่บ่อย	ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน
ความผิดปกติของตับและระบบน้ำเหลือง	
พบบ่อย	Aspartate aminotransferase (AST) สูงขึ้น alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้น* ระดับบิลิรูบินในเลือดสูง
พบไม่บ่อย	โรคตัวเหลือง (Jaundice)
ไม่ทราบความถี่	ภาวะการอุดตันของท่อน้ำดี (cholestasis)
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	
พบบ่อย	อาการคัน มีผื่นที่ผิวหนัง
ไม่ทราบความถี่	เกิดปฏิกิริยารุนแรงที่ผิวหนัง รวมทั้งกลุ่มอาการ Stevens-Johnson

* ในผู้ป่วยที่ได้รับไทกิซัยคลิน มีรายงานความผิดปกติของ AST และ ALT ที่เกิดภายหลังการรักษาบ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเปรียบเทียบที่ความผิดปกติมักเกิดขึ้นบ่อยในระหว่างการรักษา

ระบบของอวัยวะในร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์
	Syndrome
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะที่เกิดขึ้นในบริเวณที่ให้ยา	
พบบ่อย	การหายของแผลที่บกพร่อง ปฏิกิริยาในบริเวณที่ฉีดยา
พบไม่บ่อย	มีการอักเสบบริเวณที่ฉีดยา ปวดบริเวณที่ฉีดยา บวมบริเวณที่ฉีดยา หลอดเลือดดำอักเสบในบริเวณที่ฉีดยา
อาการที่อยู่ในการตรวจสอบ (Investigations)	
พบบ่อย	ระดับ amylase เพิ่มขึ้น ระดับยูเรียในเลือด (BUN) สูงขึ้น

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลที่นำมารวมกัน (pooled analysis) จากทั้งหมด 13 การศึกษาทดลองทางคลินิก Phase 3 และ Phase 4 ซึ่งรวมทั้งการศึกษาในยาเปรียบเทียบด้วย พบการตาย 4.0% (150/3788) ในอาสาสมัครที่ได้รับไทกิซัยคลิน และ 3.0% (110/3646) ในอาสาสมัครที่ได้รับยาเปรียบเทียบ เมื่อนำเอาข้อมูลจากหลายการศึกษาทดลองนี้มาวิเคราะห์รวมกัน (pooled analysis) พบว่า จากสาเหตุการตายทั้งหมด มีความเสี่ยงที่แตกต่างกันระหว่างอาสาสมัครที่ได้รับไทกิซัยคลินและอาสาสมัครที่ได้รับยาเปรียบเทียบ คิดเป็น 0.9% (95% CI -0.1, 1.8) ในการศึกษาทดลองทางคลินิกเหล่านี้ หากวิเคราะห์ข้อมูลแบบ pooled analysis ที่ใช้หลักการของ random effects model โดยใช้วิธีการถ่วงน้ำหนักในแต่ละการศึกษาทดลอง (trial weight) พบว่าการตายทั้งหมดจากทุกสาเหตุในอาสาสมัครที่ได้รับยาไทกิซัยคลินและอาสาสมัครที่ได้รับยาเปรียบเทียบมีความเสี่ยงที่แตกต่างกัน คิดเป็น 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) โดยวิเคราะห์จากข้อมูลที่มีปรับเปลี่ยนแล้ว (adjusted) ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่สังเกตได้ระหว่างยาไทกิซัยคลินกับยาเปรียบเทียบในแต่ละชนิดของการติดเชื้อ (ดูตารางที่1) ทั้งนี้ยังไม่สามารถหาสาเหตุของความไม่สมดุลที่เกิดขึ้นได้ โดยทั่วไปการตายเป็นผลมาจากการติดเชื้อที่แย่ลงหรือการติดเชื้อซ้ำซ้อน หรือมีโรคที่แอบแฝงอยู่ร่วมด้วย (co-morbidity)

ตารางที่ 1: อาสาสมัครที่เกิดอุบัติการณ์ที่มีผลลัพธ์เป็นการเสียชีวิตแยกตามชนิดของการติดเชื้อ

	-ไทกิซัยคลิน-		-ยาเปรียบเทียบ-		ความแตกต่างของความเสี่ยง*
ชนิดของการติดเชื้อ	n / N	%	n / N	%	% (95% CI)
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5,1.9)
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4, 2.1)
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.3, 2.7)

ตารางที่ 1: อาสาสมัครที่เกิดอุบัติการณ์ที่มีผลลัพธ์เป็นการเสียชีวิตแยกตามชนิดของการติดเชื้อ

	-ไทกิซัยคลิน-		-ยาเปรียบเทียบ-		ความแตกต่างของความเสี่ยง*
ชนิดของการติดเชื้อ	n / N	%	n / N	%	% (95% CI)
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (-2.6, 6.4)
Non-VAP[a]	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)
Overall Unadjusted	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.9 (0.1,1.8)
Overall Adjusted	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1,1.2)**

CAP = โรคปอดบวมที่เกิดในชุมชน; cIAI = การติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน; cSSSI = การติดเชื้อของผิวหนัง และโครงสร้างของผิวหนังชนิดซับซ้อน; HAP = โรคปอดบวมที่เกิดในโรงพยาบาล; VAP = โรคปอดบวมจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ; RP = เชื้อที่ดื้อต่อยา; DFI = การติดเชื้อที่เท้าในผู้ป่วยเบาหวาน

* ความแตกต่างคิดเป็นร้อยละระหว่างอาสาสมัครที่เสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับไทกิซัยคลินและได้รับยาเปรียบเทียบ โดยค่า 95% CIs คำนวณจากวิธี Wilson Score ซึ่งเป็น continuity correction

** ค่าความเสี่ยงที่แตกต่างกันโดยประมาณในภาพรวมที่วิเคราะห์จากข้อมูลที่มีปรับเปลี่ยนแล้ว [(ใช้วิธี random effects model โดยใช้วิธีการถ่วงน้ำหนักในแต่ละการศึกษาทดลอง (trial weight)] ที่ 95% CI

[a] กลุ่มอาสาสมัครย่อยในกลุ่มที่เป็นโรคปอดบวมที่เกิดในโรงพยาบาล

หมายเหตุ : การศึกษาทดลองทางคลินิกรวมการศึกษาที่ 300, 305, 900 (cSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (cIAI), 308 และ 313 (CAP), 311 (HAP), 307 [การศึกษาเชื้อแกรมบวกที่ดื้อต่อยาในอาสาสมัครติดเชื้อ MRSA หรือเชื้อกลุ่ม Vancomycin-Resistant Enterococus (VRE)] และ 319 [การติดเชื้อที่เท้าในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นหรือไม่เป็นโรคติดเชื้อในกระดูกร่วมด้วย (DFI with and without osteomyelitis)]

อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องเข้ารับการรักษาอย่างรีบด่วน ซึ่งพบได้บ่อยที่สุดในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยไทกิซัยคลิน คือ อาการคลื่นไส้ 29.9% (19.3% ไม่รุนแรง 9.2% ปานกลาง 1.4% รุนแรง) และอาเจียน 19.9% (12.1% ไม่รุนแรง 6.8% ปานกลาง 1.1% รุนแรง) โดยปกติแล้ว อาการคลื่นไส้หรืออาเจียนเกิดขึ้นในระยะต้นของการรักษา (วันที่ 1-2)

การต้องหยุดใช้ยาไทกิซัยคลินส่วนใหญ่เกิดจากอาการคลื่นไส้ (1.6%) และอาเจียน (1.3%)

ประชากรเด็ก
มีข้อมูลความปลอดภัยที่จำกัดมากจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์สองการศึกษา (ดูหัวข้อ **16. เภสัชจลนศาสตร์**) พบว่าไม่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัยใหม่หรือคาดไม่ถึงที่เกิดจากไทกิซัยคลินในการศึกษาเหล่านี้

ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์แบบเปิด ให้ยาครั้งเดียว ขนาดต่ำไปสูง มีการตรวจสอบความปลอดภัยของไทกิซัยคลินในเด็กอายุ 8 ถึง 16 ปี จำนวน 25 รายที่เพิ่งหายจากการติดเชื้อ ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของไทกิซัยคลินในอาสาสมัคร 25 รายนี้มีความสอดคล้องกับข้อมูลที่พบในผู้ใหญ่

ความปลอดภัยของไทกิซัยคลินยังถูกตรวจสอบในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์แบบเปิด ที่ให้ยาหลายครั้ง ขนาดต่ำไปสูง ในเด็กอายุ 8 ถึง 11 ปี จำนวน 58 ราย ที่มีภาวะ cSSSI (n = 15) cIAI (n = 24) หรือโรคปอดบวมที่เกิดในชุมชน (n = 19) ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของไทกิซัยคลินในอาสาสมัคร 58 รายนี้มีความสอดคล้องกับข้อมูลในผู้ใหญ่ ยกเว้นอาการคลื่นไส้ (ร้อยละ 48.3) อาเจียน (ร้อยละ 46.6) และไลเปสเพิ่มขึ้นในซีรัม (ร้อยละ 6.9) ซึ่งพบความถี่ในเด็กสูงกว่าในผู้ใหญ่

13. การได้รับยาเกินขนาด
ไม่มีข้อมูลที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการรักษาภาวะการได้รับยาไทกิซัยคลินเกินขนาด เมื่อให้ไทกิซัยคลินทางหลอดโลหิตดำในขนาด 300 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียวในระยะเวลา 60 นาที ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าอุบัติการณ์ของอาการคลื่นไส้อาเจียนเพิ่มขึ้น ในการศึกษาทางพิษวิทยาโดยการให้ยาไทกิซัยคลินทางหลอดโลหิตดำเพียงครั้งเดียวในหนูถีบจักรพบว่าค่ามัธยฐานของขนาดยาที่ทำให้ตาย (median lethal dose, LD_{50}) โดยประมาณคือ 124 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนูตัวผู้และ 98 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนูตัวเมีย ในหนูแรท ค่า LD_{50} โดยประมาณในหนูทั้งสองเพศเท่ากับ 106 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ไทกิซัยคลินไม่ถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างมีนัยสำคัญโดยการฟอกเลือด (hemodialysis)

14. กลไกการออกฤทธิ์
ไทกิซัยคลิน ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม glycylcycline ยับยั้งการสร้างโปรตีนในแบคทีเรียโดยการจับกับหน่วยย่อย 30S ของไรโบโซมและกันไม่ให้โมเลกุลของ amino-acyl tRNA เข้าไปยัง A site ของไรโบโซม ดังนั้นจึงมีผลทำให้โมเลกุลของ amino acid ไม่สามารถเข้าจับกับสายของเปปไทด์ที่กำลังสร้างได้ ไทกิซัยคลิน มีกลุ่ม glycylamido จับอยู่กับตำแหน่งที่ 9 ของ minocycline การจับตัวในรูปแบบนี้ไม่พบในยาในกลุ่ม tetracycline ที่เกิดขึ้นในธรรมชาติหรือชนิดกึ่งสังเคราะห์ ซึ่งทำให้ยานี้มีคุณสมบัติบางอย่างต่อ

เชื้อจุลินทรีย์ที่ทำให้ฤทธิ์ทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายสิ่งมีชีวิตเหนือกว่าอนุพันธ์ของ tetracycline ที่มีอยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้ไทกิซัยคลินยังสามารถเอาชนะกลไกในการดื้อยา tetracycline ที่สำคัญสองกลไก คือกลไกการปกป้องไรโบโซม (ribosomal protection) และกลไกการขับยาออกจากเซลล์ (efflux) ได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ ตรวจพบการดื้อต่อไทกิซัยคลินของ *Enterobacterales* และจุลชีพอื่นๆ เนื่องจากกลไกการปั๊มขับยาออกจากเซลล์และการกลายพันธุ์ในโปรตีนไรโบโซม ไทกิซัยคลิน จึงแสดงฤทธิ์กว้างต่อแบคทีเรียก่อโรคทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายสิ่งมีชีวิต ไม่พบว่ามีการดื้อยาข้ามกลุ่มระหว่างไทกิซัยคลินกับยาปฏิชีวนะตัวอื่นๆ จากการศึกษาในหลอดทดลองไม่พบว่ามีการต้านฤทธิ์ระหว่างไทกิซัยคลินกับยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยชนิดอื่นๆ โดยทั่วไปแล้วไทกิซัยคลิน จัดเป็นยาที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรีย ที่ความเข้มข้นของยา 4 เท่าของความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้งเชื้อ (minimum inhibitory concentration, MIC) พบว่า colony count ลดลง 2 ช่วง log scale เมื่อใช้ยาไทกิซัยคลินกับเชื้อ *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* และ *Escherichia coli* อย่างไรก็ตามไทกิซัยคลินแสดงฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียบางชนิดและทำให้ colony count ของเชื้อ *Neisseria gonorrhoeae* ลดลง 3 ช่วง log scale ไทกิซัยคลินแสดงฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียในทางเดินหายใจที่เป็นสายพันธุ์ทั่วไป ได้แก่ เชื้อ *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* และ *Legionella pneumophila* อีกด้วย

ในการทดสอบจุลชีพที่ใช้ออกซิเจนด้วยวิธีเจือจางในอาหารเหลว (broth dilution test) นั้นต้องหาค่า MIC โดยใช้อาหารทดสอบสดใหม่ (อายุ <12 ชั่วโมง) ส่วนการทดสอบการแพร่ของยาบนแผ่นกระดาษวงกลม (disk diffusion) นั้นให้ใช้แผ่นกระดาษวงกลมชุบไทกิซัยคลิน 15 ไมโครกรัม

<u>ข้อมูลอ้างอิงของ EUCAST (สำหรับประเทศที่อ้างอิง EUCAST)</u>

เกณฑ์จุดตัด (breakpoint) ของความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้ง (MIC) และโซนการยับยั้งของแผ่นวงกลมที่กำหนดโดยคณะกรรมการยุโรปว่าด้วยการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ (EUCAST) มีดังนี้ [คณะกรรมการยุโรปว่าด้วยการทดสอบความไวต่อยาต้านจุลชีพ] ตารางเกณฑ์จุดตัดที่ใช้ในการแปลผล MIC และเส้นผ่านศูนย์กลางของโซน:

ตารางที่ 2. เกณฑ์จุดตัดตาม EUCAST

เชื้อก่อโรค	MIC (มก./ลิตร)	เส้นผ่านศูนย์กลางของโซนการยับยั้ง (มม.)
	≤S (ไวต่อยา)/ >R (ดื้อต่อยา)	**≥S (ไวต่อยา)/ <R (ดื้อต่อยา)**
Enterobacterales (เดิมเรียกว่า *Enterobacteriaceae*):	≤ 0.5 / > 0.5	≥ 18 / < 18(*)

Escherichia coli and *Citrobacter koseri*: (†)		
Staphylococcus spp.	≤ 0.5 / > 0.5	≥ 19 / < 19
Enterococcus faecalis	≤ 0.25 / > 0.25	≥ 20 / < 20
Enterococcus faecium	≤ 0.25 / > 0.25	≥ 22 / < 22
Streptococcus กลุ่ม A, B, C และ G	≤ 0.125 / > 0.125	≥ 19 / < 19
PK/PD (ไม่เกี่ยวกับชนิด)		
≤ 0.5 /> 0.5		-

(†)ในกรณีของ *Enterobacterales* อื่นๆ นั้นฤทธิ์ของไทกิซัยคลินจะแตกต่างกันไป ตั้งแต่ไม่เพียงพอใน *Proteus* spp., *Morganella morganii* และ *Providencia* spp. ไปจนถึงแปรผันได้ในเชื้ออื่นๆ

(*)เกณฑ์จุดตัดของเส้นผ่านศูนย์กลางของโซนผ่านการสอบทานยืนยันต่อเชื้อ *E. coli* เท่านั้น ส่วนสำหรับ *C. koseri* ให้ใช้วิธี MIC

ในกรณีของแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน มีหลักฐานซึ่งแสดงถึงประสิทธิผลทางคลินิกต่อการติดเชื้อจุลชีพหลายชนิดในช่องท้อง แต่ไม่พบสหสัมพันธ์ระหว่างค่า MIC, ข้อมูล PK/PD และผลลัพธ์ทางคลินิก ดังนั้นไม่มีการกำหนดเกณฑ์จุดตัดสำหรับความไวต่อยา

ช่วงที่ใช้สำหรับควบคุมคุณภาพสำหรับการทดสอบความไวของ EUCAST ปรากฏอยู่ในตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 3. ช่วงที่ใช้สำหรับควบคุมคุณภาพที่ยอมรับได้สำหรับการทดสอบความไว (EUCAST)

จุลชีพ	ช่วง MIC (มก./ลิตร)	ช่วงเส้นผ่านศูนย์กลางของโซนการยับยั้ง (มม.)
Escherichia coli ATCC 25922	0.03-0.25	20-27
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.03-0.25	19-25
Enterococcus faecalis ATCC 29212	0.03-0.125	20-26
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0.016-0.125	24-30

ATCC = American Type Culture Collection

ข้อมูลอ้างอิงของ FDA (ข้อกำหนดของ US FDA สำหรับ USPI)

ในกรณีของข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับเกณฑ์การตีความการทดสอบความไวและวิธีการทดสอบที่เกี่ยวข้องและมาตรฐานการควบคุมคุณภาพที่ FDA ยอมรับสำหรับยานี้ โปรดดูที่: https://www.fda.gov/STIC

ตารางด้านล่างแสดงเกณฑ์จุดตัดตาม FDA ไว้เพื่อความสะดวก

ตารางที่ 4: เกณฑ์จุดตัดตาม FDA

	ความเข้มข้นต่ำสุดในการยับยั้ง (ไมโครกรัม/มล.)			การแพร่ของยาบนแผ่นกระดาษวงกลม (เส้นผ่านศูนย์กลางของโซนเป็น มม.)		
เชื้อก่อโรค	S	I	R	S	I	R
Staphylococcus aureus (รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ methicillin)	≤0.5[a]	-	-	≥19	-	-
Streptococcus spp. other than *S. pneumoniae*	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
Streptococcus pneumoniae	≤0.06[a]	-	-	≥19	-	-
Enterococcus faecalis (เชื้อที่ไวต่อ vancomycin)	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
Enterobacteriaceae[b]	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
Haemophilus influenzae	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
Anaerobes[c]	≤4	8	≥16	-	-	-

S = ไวต่อยา; I = ไวต่อยาระดับปานกลาง; R = ดื้อต่อยา

สำหรับการแพร่ของยาบนแผ่นกระดาษวงกลม ให้ใช้แผ่นกระดาษวงกลมชุบไทกิซัยคลิน 15 ไมโครกรัม

[a] การที่ยังไม่มีเชื้อดื้อยาในปัจจุบันทำให้ไม่สามารถระบุผลลัพธ์อื่นใดนอกเหนือจาก “ไวต่อยา” ควรส่งเชื้อที่ค่า MIC โน้มเอียงไปทาง “ไม่ไวต่อยา” ไปยังห้องปฏิบัติการอ้างอิงเพื่อการทดสอบเพิ่มเติม

[b] ฤทธิ์ของไทกิซัยคลินในหลอดทดลองต่อ *Morganella* spp., *Proteus* spp. และ *Providencia* spp. ลดลง

[c] ในวุ้นเจือจาง (Agar dilution)

ความสัมพันธ์ต่อ PK/PD

ข้อมูลในสัตว์ที่มีอยู่จำกัดบ่งชี้ว่า AUC/MIC เป็นดัชนีทางเภสัชพลศาสตร์ที่บ่งชี้ผลลัพธ์ได้ดีที่สุด การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ในมนุษย์บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่าง AUC/MIC กับประสิทธิผลทางคลินิกและทางจุลชีววิทยา

ความไว

อุบัติการณ์ของการดื้อยาที่เกิดขึ้นภายหลังอาจแปรตามภูมิศาสตร์และตามเวลาสำหรับเชื้อแต่ละชนิด ดังนั้นจึงควรมีข้อมูลของการดื้อยาในท้องถิ่นโดยเฉพาะเมื่อทำการรักษาการติดเชื้อที่รุนแรง ข้อมูลด้านล่างเป็นเพียงแนวทางคร่าวๆที่บอกถึงความเป็นไปได้ในการที่เชื้อจุลินทรีย์จะไวต่อยาไทกิซัยคลินหรือไม่เท่านั้น

เชื้อก่อโรค
ชนิดที่โดยทั่วไปไวต่อยา
Gram-positive ที่ใช้ออกซิเจน
Enterococcus spp.† (รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ vancomycin)
Listeria monocytogenes
*Staphylococcus aureus** (รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ methicillin)
Staphylococcus epidermidis (รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ methicillin)
Staphylococcus haemolyticus
*Streptococcus agalactiae**
*Streptococcus pyogenes**
Streptococcus pneumoniae†
Viridans group streptococci†
Gram-negative ที่ใช้ออกซิเจน
Aeromonas hydrophila
*Citrobacter freundii**
Citrobacter koseri
*Escherichia coli**
*Haemophilus influenzae**

เชื้อก่อโรค
*Legionella pneumophila** *Moraxella catarrhalis** *Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* เชื้อที่ไม่ใช้ออกซิเจน *Clostridioides difficile* *Clostridium perfringens** *Peptostreptococcus* spp. † *Porphyromonas* spp. *Prevotella* spp. จุลชีพอื่นๆ *Chlamydia pneumoniae* *Mycobacterium abscessus* *Mycobacterium chelonae* *Mycobacterium fortuitum* *Mycoplasma pneumoniae*
ชนิดซึ่งอาจพบปัญหาว่าเกิดการดื้อยาขึ้นในภายหลัง (acquired resistance)
Gram-negative ที่ใช้ออกซิเจน *Acinetobacter baumannii* *Enterobacter cloacae** *Klebsiella aerogenes* *Klebsiella oxytoca** *Klebsiella pneumoniae** *Morganella morganii*

เชื้อก่อโรค
Salmonella spp *Serratia marcescens* *Shigella* spp *Stenotrophomonas maltophilia* <u>เชื้อที่ไม่ใช้ออกซิเจน</u> *Bacteroides fragilis* group† *Parabacteroides distasonis*
เชื้อที่ดื้อยาอยู่แต่แรก (inherently resistant)
<u>Gram-negative ที่ใช้ออกซิเจน</u> *Providencia* spp *Proteus* spp. *Pseudomonas aeruginosa*

*หมายถึงสายพันธุ์ซึ่งถือว่ายาแสดงฤทธิ์ได้ในระดับที่น่าพอใจจากการศึกษาทางคลินิก
†พบฤทธิ์ของยาในการศึกษาทางคลินิกต่อ *Enterococcus faecalis* ที่ไวต่อ vancomycin; pneumococci ที่ไวต่อ penicillin; ในบรรดา viridans streptococci นั้นพบฤทธิ์ของยาต่อ *Streptococcus anginosus* (รวมถึง *S. anginosus, S. intermedius และ S. constellatus*); ในบรรดา *Peptostreptococcus* spp. นั้นพบฤทธิ์ของยาต่อ *P. micros*; ในบรรดา *Bacteroides* spp. นั้นพบฤทธิ์ของยาต่อ *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, B. ovatus และ B. vulgatus*

15. เภสัชพลศาสตร์ ประสิทธิผลทางคลินิก

การติดเชื้อของผิวหนังหรือโครงสร้างของผิวหนังชนิดซับซ้อน (cSSSI)

มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของยาไทกิซัยคลินแบบ randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter สองการศึกษาในผู้ใหญ่ที่มี ภาวะ cSSSI โดยในการศึกษาเหล่านี้ได้เปรียบเทียบไทกิซัยคลิน (ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมทางหลอดโลหิตดำ ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง) กับ vancomycin (1 กรัมทางหลอดโลหิตดำทุก 12 ชั่วโมง)/aztreonam (2 กรัมทางหลอดโลหิตดำทุก 12 ชั่วโมง) เป็นเวลานาน 5 ถึง 14 วัน อาสาสมัครที่ร่วมในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคติดเชื้อของเนื้อเยื่ออ่อนที่อยู่ลึกซึ่งมีภาวะแทรกซ้อน (complicated deep soft-tissue infections) รวมถึงแผลติดเชื้อและเซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ (ขนาด $\geq$ 10 เซนติเมตร ที่ต้องมีการผ่าตัดหรือกำจัดหนอง หรือผู้ที่มีภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากโรคที่เป็นอยู่ก่อน), ฝีหรือโพรงหนองขนาดใหญ่, แผลเปื่อยติดเชื้อ (infected ulcers) และแผลไฟไหม้ จุดตัดสินประสิทธิผลปฐมภูมิคือผลตอบสนองทางคลินิกที่ได้จากการพบ

อาสาสมัครเพื่อทดสอบประเมินผลการรักษา (test of cure, TOC) ในกลุ่มประชากรปฐมภูมิร่วม โดยแบ่งเป็นอาสาสมัครที่ประเมินผลทางคลินิกได้ (clinically evaluable, CE) และอาสาสมัครที่มีการปรับแผนการรักษาจากผลทางคลินิก (clinical modified intent-to-treat, c-mITT) (ดูตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษาในโรค cSSSI หลังให้การรักษานาน 5 ถึง 14 วัน

	Tigecycline[a] n/N (%)	Vancomycin/ Aztreonam[b] n/N (%)
CE	365/422 (86.5)	364/411 (88.6)
c-mITT	429/538 (79.7)	425/519 (81.9)

[a] ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง

[b] Vancomycin (1 กรัม ทางหลอดโลหิตดำทุก 12 ชั่วโมง)/Aztreonam (2 กรัม ทางหลอดโลหิตดำทุก 12 ชั่วโมง)

อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการประเมิน TOC จำแนกตามชนิดของเชื้อก่อโรคในอาสาสมัครที่มีภาวะ cSSSI ซึ่งสามารถประเมินทางจุลชีววิทยาได้ (microbiologically evaluable [ME]) แสดงไว้ใน ตารางที่ 6

ตารางที่ 6 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจำแนกตามเชื้อก่อโรคในอาสาสมัครที่มีภาวะ cSSSI ซึ่งสามารถประเมินทางจุลชีววิทยาได้[a]

เชื้อก่อโรค	Tigecycline n/N(%)	Vancomycin/ Aztreonam n/N(%)
Escherichia coli	29/36 (80.6)	26/30 (86.7)
Enterobacter cloacae	10/12 (83.3)	15/15 (100)
Enterococcus faecalis (เฉพาะเชื้อที่ไวต่อ vancomycin เท่านั้น)	15/21 (71.4)	19/24 (79.2)
Staphylococcus aureus ที่ไวต่อ methicillin (MSSA)[b]	124/137 (90.5)	113/120 (94.2)
Staphylococcus aureus ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA)[b]	79/95 (83.2)	46/57 (80.7)
CA-MRSA[c]	13/20 (65.0)	10/12 (83.3)
Streptococcus agalactiae	8/8 (100)	11/14 (78.6)

เชื้อก่อโรค	Tigecycline n/N(%)	Vancomycin/ Aztreonam n/N(%)
Streptococcus anginosus grp.[d]	17/21 (81.0)	9/10 (90.0)
Streptococcus pyogenes	31/32 (96.9)	24/27 (88.9)
Bacteroides fragilis	7/9 (77.8)	4/5 (80.0)

[a] 2 การศึกษาที่สำคัญในโรคติดเชื้อของผิวหนังหรือโครงสร้างของผิวหนังชนิดซับซ้อน และ 2 การศึกษาใน Phase 3 ในเชื้อก่อโรคที่ดื้อต่อยา

[b] รวมถึงรายที่มีเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย

[c] CA-MRSA= MRSA ที่เกิดในชุมชน (เชื้อ MRSA ที่มี molecular และ virulence markers ที่เกี่ยวข้องกับเชื้อ community acquired MRSA รวมทั้ง SCCmec type IV element และ pvl gene)

[d] รวมถึง *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* และ *Streptococcus constellatus*

การติดเชื้อในช่องท้องชนิดซับซ้อน (cIAI)

มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของยา**ไทเซล**แบบ randomised, double-blind, active-controlled, multinational, multicentre สองการศึกษาในผู้ใหญ่ในการรักษา cIAI การศึกษาเหล่านี้เปรียบเทียบ **ไทเซล** (ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมทางหลอดโลหิตดำ ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง) กับ imipenem/cilastatin (500 มิลลิกรัมทางหลอดโลหิตดำทุก 6 ชั่วโมง) เป็นเวลานาน 5 ถึง 14 วัน อาสาสมัครที่ร่วมในการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะแทรกซ้อน รวมถึงไส้ติ่งอักเสบ ถุงน้ำดีอักเสบ diverticulitis กระเพาะหรือลำไส้ส่วนต้นทะลุ ฝีหรือโพรงหนองในช่องท้อง ลำไส้เล็กทะลุ และเยื่อบุช่องท้องอักเสบ จุดตัดสินประสิทธิผลปฐมภูมิคือผลตอบสนองทางคลินิกจากการเยี่ยมผู้ป่วยเพื่อทดสอบประเมิน TOCในกลุ่มประชากรปฐมภูมิร่วม โดยแบ่งเป็นอาสาสมัคร ME และอาสาสมัครที่มีการปรับแผนการรักษาจากผลทางจุลชีววิทยา (microbiologic modified intent-to-treat, m-mITT) (ดูตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษาในภาวะ cIAI

	Tigecycline[a] n/N (%)	Imipenem/Cilastatin[b] n/N (%)
ME	441/512 (86.1)	442/513 (86.2)
m-mITT	506/631 (80.2)	514/631 (81.5)

[a] ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง

[b] Imipenem/Cilastatin (500 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง)

อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการประเมิน TOC ของอาสาสมัครประเภท ME ที่มีภาวะ cIAI จำแนกตามชนิดของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยโรคติดเชื้อในช่องท้องที่มีภาวะแทรกซ้อน ซึ่งสามารถประเมินทางจุลชีววิทยาได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 8

ตารางที่ 8 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจำแนกตามเชื้อก่อโรคในอาสาสมัคร ME ที่มีภาวะ cIAI[a]

เชื้อก่อโรค	Tigecycline n/N (%)	Imipenem/ Cilastatin n/N (%)
Citrobacter freundii	12/16 (75.0)	3/4 (75.0)
Enterobacter cloacae	15/17 (88.2)	16/17 (94.1)
Escherichia coli	284/336 (84.5)	297/342 (86.8)
Klebsiella oxytoca	19/20 (95.0)	17/19 (89.5)
Klebsiella pneumoniae[b]	42/47 (89.4)	46/53 (86.8)
Enterococcus faecalis	29/38 (76.3)	35/47 (74.5)
Staphylococcus aureus ที่ไวต่อ methicillin (MSSA)[c]	26/28 (92.9)	22/24 (91.7)
Staphylococcus aureus ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA)[c]	16/18 (88.9)	1/3 (33.3)
Streptococcus anginosus grp.[d]	101/119 (84.9)	60/79 (75.9)
Bacteroides fragilis	68/88 (77.3)	59/73 (80.8)
Bacteroides thetaiotaomicron	36/41 (87.8)	31/36 (86.1)
Bacteroides uniformis	12/17 (70.6)	14/16 (87.5)
Bacteroides vulgatus	14/16 (87.5)	4/6 (66.7)
Clostridium perfringens	18/19 (94.7)	20/22 (90.9)
Peptostreptococcus micros	13/17 (76.5)	8/11 (72.7)

[a] 2 การศึกษาที่สำคัญในโรคติดเชื้อในช่องท้องที่มีภาวะแทรกซ้อน และ 2 การศึกษาใน Phase 3 ในเชื้อก่อโรคที่ดื้อต่อยา

[b] รวมถึงเชื้อที่สร้าง ESBL

[c] รวมถึงรายที่มีเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย

[d] รวมถึง *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* และ *Streptococcus constellatus*

โรคปอดบวมที่เกิดในชุมชน (CAP)

มีการศึกษาเพื่อประเมินผลการรักษาของยาไทกิซัยคลินแบบ randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter สองการศึกษา (การศึกษาที่ 308 และ 313) ในผู้ใหญ่ในการรักษา CAP

การศึกษาเหล่านี้เปรียบเทียบยาไทกิซัยคลิน (ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมทางหลอดโลหิตดำ ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง) กับ Levofloxacin (500 มิลลิกรัม ทางหลอดโลหิตดำทุก 12 หรือ 24 ชั่วโมง) ในการศึกษาหนึ่ง (การศึกษาที่ 308) หลังจากอาสาสมัครได้รับยาทางหลอดโลหิตดำนานอย่างน้อย 3 วันแล้วจึงอนุญาตให้เปลี่ยนยามาเป็น levofloxacin ชนิดรับประทาน (500 มิลลิกรัม ต่อวัน) ในทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา ระยะเวลาการรักษาทั้งหมด 7 ถึง 14 วัน อาสาสมัครที่ร่วมในการศึกษาเป็นอาสาสมัครที่มีภาวะ CAP ที่รักษาตัวในโรงพยาบาล และได้รับยาทางหลอดโลหิตดำ จุดตัดสินประสิทธิผลปฐมภูมิคือผลตอบสนองทางคลินิกจากการเยี่ยมผู้ป่วยเพื่อทดสอบประเมินผลการรักษา (test of cure, TOC) ในกลุ่มประชากรปฐมภูมิร่วม โดยแบ่งเป็นอาสาสมัครประเภท CE และอาสาสมัครประเภท c-mITT (ดูตารางที่ 9) อัตราการรักษาหายทางคลินิกในการทดสอบ TOC จำแนกตามชนิดของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยซึ่งสามารถประเมินทางจุลชีววิทยาได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 10

ตารางที่ 9 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษาในโรค CAP หลังให้การรักษาทั้งหมดนาน 7 ถึง 14 วัน

	Tigecycline[a] n/N (%)	Levofloxacin[b] n/N (%)
ผลรวมของการศึกษา		
CE	253/282 (89.7)	252/292 (86.3)
c-mITT	319/394 (81.0)	321/403 (79.7)
การศึกษาที่ 308		
CE	125/138 (90.6)	136/156 (87.2)
c-mITT	149/191 (78.0)	158/203 (77.8)
การศึกษาที่ 313		
CE	128/144 (88.9)	116/136 (85.3)
c-mITT	170/203 (83.7)	163/200 (81.5)

[a] ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง

[b] Levofloxacin (500 มิลลิกรัม ทางหลอดโลหิตดำทุก 12 หรือ 24 ชั่วโมง); ในการศึกษาหนึ่ง (การศึกษาที่ 308) หลังจากผู้ป่วยได้รับ

ยาทางหลอดโลหิตดำนานอย่างน้อย 3 วันแล้ว จึงอนุญาตให้เปลี่ยนยามาเป็น levofloxacin ชนิดรับประทาน (500 มิลลิกรัม ต่อวัน) ในทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา

ตารางที่ 10 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจำแนกตามเชื้อก่อโรคในอาสาสมัคร ME ที่เป็นโรค CAP[a]

เชื้อก่อโรค	Tigecycline n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)
Chlamydia pneumoniae	18/19 (94.7)	26/27 (96.3)
Haemophilus influenzae	14/17 (82.4)	13/16 (81.3)
Legionella pneumophila	10/10 (100.0)	6/6 (100.0)
Moraxella catarrhalis	3/3 (100.0)	3/5 (60.0)
Mycoplasma pneumoniae	37/39 (94.9)	44/48 (91.7)
Staphylococcus aureus ที่ไวต่อ methicillin (MSSA)	9/12 (75.0)	8/10 (80.0)
Streptococcus pneumoniae (เฉพาะที่ไวต่อ penicillin เท่านั้น) [b]	44/46 (95.7)	39/44 (88.6)

[a] การศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษาในโรคปอดอักเสบในชุมชน

[b] รวมรายที่มีเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย

เชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA) และเชื้อ *Enterococcus* spp. ที่ดื้อต่อ vancomycin (VRE)

ในการศึกษาที่ 307 มีการประเมินผลการรักษาของยาไทกิซัยคลินในผู้ใหญ่ ในการรักษาโรคติดเชื้อที่ร้ายแรงหลายโรค (cIAI, cSSSI และการติดเชื้ออื่นๆ) ที่เกิดจากเชื้อ VRE และ MRSA

การศึกษาที่ 307 เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter การศึกษานี้ประเมินผลการรักษาของยาไทกิซัยคลิน (ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมทางหลอดโลหิตดำ ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) กับ vancomycin (1 กรัมทางหลอดโลหิตดำทุก 12 ชั่วโมง) ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจาก MRSA และประเมินผลการรักษาของยาไทกิซัยคลิน (ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมทางหลอดโลหิตดำ ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) และ linezolid (600 มิลลิกรัม ทางหลอดโลหิตดำทุก 12 ชั่วโมง) ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจาก VRE เป็นเวลานาน 7 ถึง 28 วัน อาสาสมัครที่ร่วมในการศึกษาเป็นอาสาสมัครโรคติดเชื้อ cIAI, cSSSI และการติดเชื้ออื่นๆ จุดตัดสินประสิทธิผลปฐมภูมิคือผลตอบสนองทางคลินิกจากการเยี่ยมผู้ป่วยเพื่อทดสอบประเมินผล TOC ในกลุ่มประชากรปฐมภูมิร่วม โดยแบ่งเป็นอาสาสมัครประเภท ME และอาสาสมัครประเภท m-mITT สำหรับอัตราการรักษาหายทางคลินิก ดูตารางที่ 11 สำหรับ MRSA และตารางที่ 12 สำหรับ VRE

ตารางที่ 11 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการศึกษาเชื้อก่อโรคที่ดื้อต่อยาการศึกษาที่ 307[a] ในเชื้อ MRSA หลังการรักษาเป็นเวลานาน 7 ถึง 28 วัน

	Tigecycline[b] n/N (%)	Vancomycin[c] n/N (%)
การศึกษาที่ 307		
ME	70/86 (81.4)	26/31 (83.9)
cIAI	13/14 (92.9)	4/4 (100.0)
cSSSI	51/59 (86.4)	20/23 (87.0)
m-mITT	75/100 (75.0)	27/33 (81.8)
cIAI	13/15 (86.7)	5/6 (83.3)
cSSSI	55/70 (78.6)	20/23 (87.0)

[a] ศึกษาในอาสาสมัครที่มีภาวะ cIAI, cSSSI และการติดเชื้ออื่นๆ

[b] ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

[c] 1 กรัมทางหลอดโลหิตดำ ทุก 12 ชั่วโมง

ตารางที่ 12 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการศึกษาเชื้อก่อโรคที่ดื้อต่อยาการศึกษาที่ 307[a] ในเชื้อ VRE หลังการรักษาเป็นเวลานาน 7 ถึง 28 วัน

	Tigecycline[b] n/N (%)	Linezolid[c] n/N (%)
การศึกษาที่ 307		
ME	3/3 (100.0)	2/3 (66.7)
cIAI	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)
cSSSI	1/1 (100.0)	2/2 (100.0)
m-mITT	3/8 (37.5)	2/3 (66.7)
cIAI	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)
cSSSI	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)

[a] ศึกษาในอาสาสมัครที่มีภาวะ cIAI, cSSSI และการติดเชื้ออื่นๆ

[b] ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

[c] Linezolid (600 มิลลิกรัมทางหลอดโลหิตดำ ทุก 12 ชั่วโมง)

เชื้อก่อโรคแกรมลบที่ดื้อต่อยา

ในการศึกษาที่ 309 มีการประเมินผลการรักษาของยาไทกิซัยคลินในผู้ใหญ่ ในการรักษาโรคติดเชื้อที่ร้ายแรงหลายโรค (cIAI, cSSSI, CAP และการติดเชื้ออื่นๆ) ที่เกิดจากเชื้อก่อโรคแกรมลบที่ดื้อต่อยา การศึกษาที่ 309 เป็นการศึกษาแบบ open-label, multinational, multicenter การศึกษานี้ประเมินผลการรักษาของยาไทกิซัยคลิน (ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมทางหลอดโลหิตดำ ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง) ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อก่อโรคแกรมลบที่ดื้อต่อยา เป็นเวลานาน 7 ถึง 28 วัน อาสาสมัครที่เป็น cIAI, cSSSI, CAP และการติดเชื้ออื่นๆ จุดตัดสินประสิทธิผลปฐมภูมิคือผลตอบสนองทางคลินิกจากการเยี่ยมอาสาสมัครเพื่อทดสอบประเมินผลการรักษา (TOC) ในกลุ่มประชากรปฐมภูมิร่วม โดยแบ่งเป็นอาสาสมัครประเภท ME และอาสาสมัครประเภท m-mITT (ดูตารางที่ 13)

ตารางที่ 13 อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการศึกษาเชื้อก่อโรคที่ดื้อต่อยาการศึกษาที่ 309[a] ในเชื้อก่อโรคแกรมลบที่ดื้อต่อยา หลังการรักษาเป็นเวลานาน 7 ถึง 28 วัน

		Tigecycline[b]	Tigecycline[b]	Tigecycline[b]
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
การศึกษาที่ 309	เชื้อก่อโรคทั้งหมด[c]	*E. coli*	*Klebsiella pneumoniae*	*Enterobacter* spp.
ME	26/36 (72.2)	4/9 (44.4)	5/6 (83.3)	3/4 (75.0)
cIAI	2/2 (100.0)[d]	1/1 (100.0)[d]	1/1 (100.0)	-
cSSSI	20/24 (83.3)	3/5 (60.0)	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)
CAP	0/1 (0.0)	-	-	0/1 (0.0)
m-mITT	40/75 (53.3)	5/10 (50.0)	9/13 (69.2)	8/15 (53.3)
cIAI	6/9 (66.7)[d]	2/2 (100.0)[d]	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)[d]
cSSSI	27/38 (71.1)	3/5 (60.0)	6/7 (85.7)	7/8 (87.5)
CAP	0/1 (0.0)	-	-	0/1 (0.0)

[a] ศึกษาในอาสาสมัครที่มีภาวะ cIAI, cSSSI, CAP และการติดเชื้ออื่นๆ

[b] ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

[c] รวมถึงเชื้อก่อโรคอื่นๆ ยกเว้น *E. coli, Klebsiella pneumoniae* และ *Enterobacter* spp.

[d] ไม่รวมอาสาสมัครจากแหล่งที่ไม่มีการควบคุมเพียงพอ

การติดเชื้อไมโคแบคทีเรียที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว

ในการศึกษาแบบไม่ควบคุมและประสบการณ์การใช้ยา (compassionate-use experience) จาก 8 ประเทศ อาสาสมัคร 52 ราย ซึ่งติดเชื้อไมโคแบคทีเรียที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว (โรคปอดที่เกิดจากเชื้อ *M. abscessus* พบบ่อยที่สุด) ได้รับการรักษาด้วยไทกิซัยคลินควบคู่กับยาปฏิชีวนะอื่นๆ พบว่าค่าเฉลี่ยและค่ามัธยฐานของการรักษาอยู่ที่ประมาณ 5.5 เดือน และ 3 เดือน ตามลำดับ (ค่าพิสัย : ตั้งแต่ 3 วันถึงประมาณ 3.5 ปี) ประมาณครึ่งหนึ่งของอาสาสมัครมีอาการทางคลินิกดีขึ้น (ได้แก่ สัญญาณและอาการแสดงของโรคปอดที่ดีขึ้น หรือ แผล รอยโรคบนผิวหนัง หรือการแพร่กระจายของตุ่มหายไป) ประมาณครึ่งหนึ่งของอาสาสมัครต้องลดขนาดยาลงหรือขาดการรักษาต่อเนื่อง ซึ่งมีสาเหตุจากอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือเบื่ออาหาร

ประชากรเด็ก

ในการศึกษาแบบเปิด ให้ยาหลายครั้ง ขนาดต่ำไปสูง ในเด็กอายุ 8 ถึง 11 ปี จำนวน 39 รายที่เป็น cIAI หรือ cSSSI ได้รับไทกิซัยคลิน (0.75, 1 หรือ 1.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ผู้ป่วยทุกรายได้รับไทกิซัยคลินทางหลอดโลหิตดำเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วันติดต่อกัน สูงสุด 14 วันติดต่อกัน โดยสามารถเลือกเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะแบบรับประทานได้ตั้งแต่วันที่ 4 หรือหลังจากนั้นเป็นต้นไป

อัตราการหายจากภาวะติดเชื้อได้ถูกประเมินระหว่าง 10 และ 21 วันหลังการให้ยาครั้งสุดท้ายของการรักษา ผลสรุปของการตอบสนองทางคลินิกในผลลัพธ์ประชากรที่มีการปรับแผนการรักษา (mITT) แสดงในตารางต่อไปนี้

การรักษาหายทางคลินิก, ประชากร mITT			
	0.75 มก./กก.	1 มก./กก.	1.25 มก./กก.
ข้อบ่งใช้	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100.0)	3/6 (50.0)	10/12 (83.3)
cSSSI	3/4 (75.0)	5/7 (71.4)	2/4 (50.0)
โดยรวม	9/10 (90.0)	8/13 (62.0 %)	12/16 (75.0)

ควรแปลผลข้อมูลประสิทธิผลที่แสดงไว้ข้างต้นด้วยความระมัดระวังเนื่องจากมีการอนุญาตให้ใช้ยาปฏิชีวนะอื่นร่วมด้วยในการศึกษานี้ นอกจากนี้ควรคำนึงถึงจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาที่มีน้อยด้วย

การตรวจทางสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ (Cardiac Electrophysiology)

ไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญของการให้ไทกิซัยคลินขนาด 50 มิลลิกรัม หรือ 200 มิลลิกรัม ทางหลอดโลหิตดำครั้งเดียวที่มีต่อ QTc interval ที่ถูกตรวจพบในการศึกษาแบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอกและยาออกฤทธิ์แบบข้ามกลุ่ม 4 กลุ่มการรักษา ที่ศึกษา QTc อย่างละเอียดในอาสาสมัครสุขภาพดี 46 ราย

16. เภสัชจลนศาสตร์

ค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไทกิซัยคลินในขนาดยาที่แนะนำหลังการให้ยาทางหลอดโลหิตดำโดยการให้ยาแบบครั้งเดียวและการให้ยาแบบต่อเนื่องหลายครั้ง สรุปไว้ในตารางที่ 14

การหยดยาไทกิซัยคลินเข้าหลอดโลหิตดำควรใช้เวลาในการให้ยาประมาณ 30 ถึง 60 นาที

ตารางที่ 14 ค่าเฉลี่ย (CV%) ของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของไทกิซัยคลิน

	การให้ยาเพียงครั้งเดียว 100 มิลลิกรัม	การให้ยาหลายครั้ง[c] 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
C_{max} (µg/mL)[a]	1.45 (22%)	0.87 (27%)
C_{max} (µg/mL)[b]	0.90 (30%)	0.63 (15%)
AUC (µg • h/mL)	5.19 (36%)	-
AUC_{0-24h} (µg • h/mL)	-	4.70 (36%)
C_{min} (µg/mL)	-	0.13 (59%)
$t_{½}$ (h)	27.1 (53%)	42.4 (83%)
CL (L/h)	21.8 (40%)	23.8 (33%)
CL_r (mL/min)	38.0 (82%)	51.0 (58%)
V_{ss} (L)	568 (43%)	639 (48%)

[a] หยดยานาน 30 นาที

[b] หยดยานาน 60 นาที

[c] ขนาดยาเริ่มต้น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

การดูดซึมยา

ไทกิซัยคลินต้องให้ทางหลอดโลหิตดำจึงให้ค่าชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) 100%

การกระจายตัวของยา

การจับกับโปรตีนในพลาสมาของไทกิซัยคลินในหลอดทดลองมีค่าระหว่างประมาณ 71% ถึง 89% ที่ความเข้มข้นของยาที่พบได้ในการศึกษาทางคลินิก (0.1 ถึง 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในสัตว์ทดลองและในมนุษย์แสดงให้เห็นว่า ไทกิซัยคลิน กระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อได้อย่างรวดเร็ว ในหนูแรทที่ได้รับ ^{14}C-tigecycline ทั้งแบบให้ครั้งเดียวและหลายครั้ง พบว่าค่ากัมมันตรังสีกระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ โดยพบได้มากที่สุดโดยรวมในกระดูก ไขกระดูก ต่อมน้ำลาย ต่อมไทรอยด์ ม้าม และไต ในมนุษย์ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาที่ภาวะคงตัว (steady state) ของไทกิซัยคลินมีค่าประมาณ 500 ถึง 700 ลิตร (7 ถึง 9 ลิตร/กิโลกรัม) แสดงให้เห็นว่าไทกิซัยคลินกระจายตัวได้มากกว่าปริมาตรของพลาสมาและสามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อของมนุษย์ได้

มีสองการศึกษาที่ศึกษาถึงลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ภาวะคงตัว (steady state) ของ ไทกิซัยคลินในเนื้อเยื่อหรือของเหลวที่จำเพาะในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ ไทกิซัยคลิน 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 50 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง จากการศึกษาการสวนล้างจากทางเดินหายใจ (bronchoalveolar lavage) พบว่าค่า AUC_{0-12h} (134 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร) ของ ไทกิซัยคลิน ในเซลล์ของถุงลมมีค่าสูงกว่าค่า AUC_{0-12h} ในซีรัมของอาสาสมัครเหล่านี้ ประมาณ 77.5 เท่า และค่า AUC_{0-12h} (2.28 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร) ในของเหลวที่เคลือบเนื้อเยื่อบุผิว มีค่าสูงกว่าค่า AUC_{0-12h} ในซีรัมประมาณ 32% ในการศึกษาจากตุ่มพองที่ผิวหนัง พบว่าค่า AUC_{0-12h} (1.61 ไมโครกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร) ของ ไทกิซัยคลิน ในของเหลวที่อยู่ในตุ่มพองที่ผิวหนังมีค่าต่ำกว่า AUC_{0-12h} ของยาในซีรัมของอาสาสมัครเหล่านี้ประมาณ 26%

ในการศึกษาโดยการให้ยาเพียงครั้งเดียวโดยให้ไทกิซัยคลิน 100 มิลลิกรัมก่อนผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดที่กำหนดได้หรือก่อนกระบวนการทางการแพทย์ที่มีการตัดเนื้อเยื่อ เมื่อวัดความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อที่เวลา 4 ชั่วโมงหลังจากให้ไทกิซัยคลินในตัวอย่างเนื้อเยื่อและของเหลวต่อไปนี้ คือ ถุงน้ำดี ปอด ลำไส้ใหญ่ น้ำเลี้ยงไขข้อ และกระดูก พบว่า ไทกิซัยคลิน ให้ความเข้มข้นในเนื้อเยื่อสูงกว่าในซีรัม ในถุงน้ำดี (38 เท่า, n=6) ปอด (3.7 เท่า, n=5) และลำไส้ใหญ่ (2.3 เท่า, n=6) ยังไม่มีการศึกษาถึงความเข้มข้นของ ไทกิซัยคลิน ในเนื้อเยื่อเหล่านี้หลังจากการให้ยาต่อเนื่องกันหลาย ๆครั้ง

เมตาบอลิซึมของยา

ไทกิซัยคลินไม่ถูกเมตาบอไลซ์ในร่างกายมากนัก ในการศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้ microsomes จากตับ ชิ้นตับ และเซลล์ตับของมนุษย์ พบว่ามีการสร้างเมตาบอไลท์ในปริมาณที่น้อยมาก ในอาสาสมัครผู้ชายที่มีสุขภาพดีที่ได้รับ ^{14}C-tigecycline พบว่า ในปัสสาวะและอุจจาระมีไทกิซัยคลินที่เป็น ^{14}C-labeled

เป็นส่วนใหญ่ แต่ก็สามารถพบ glucuronide, N-acetyl metabolite และ tigecycline epimer ได้ด้วย (โดยพบสารเหล่านี้แต่ละชนิดในปริมาณไม่เกิน 10% ของขนาดที่ให้)

การกำจัดยา

การศึกษาปริมาณของกัมมันตรังสีรวมในอุจจาระและปัสสาวะหลังการให้ ^{14}C-tigecycline แสดงให้เห็นว่า 59% ของขนาดยาที่ให้ถูกกำจัดออกทางน้ำดี/อุจจาระ และ 33% ถูกกำจัดออกมาในปัสสาวะ โดยรวมแล้ววิถีหลักในการกำจัด ไทกิซัยคลิน คือการขับออกทางน้ำดีในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง การกำจัดในรูปของ glucuronide และการกำจัดทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นวิถีรอง

การศึกษา*ในหลอดทดลอง*โดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงที่ผลิต P-gp มากเกินพบว่าไทกิซัยคลินเป็นสารตั้งต้นของ P-gp จาก ทั้งนี้ ไม่ทราบว่าการขนส่งที่มี P-gp เป็นสื่อกลางจะส่งผลต่อการขจัดไทกิซัยคลิน*ในสิ่งมีชีวิต*ในระดับใด

กลุ่มประชากรพิเศษ

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบอาสาสมัครที่มีความบกพร่องของตับในระดับต่ำ (Child Pugh A) จำนวน 10 ราย กับอาสาสมัครที่มีการทำงานของตับผิดปกติระดับปานกลาง (Child-Pugh B) 10 ราย และอาสาสมัครที่มีความผิดปกติของตับระดับรุนแรง (Child-Pugh C) 5 ราย กับกลุ่มควบคุมสุขภาพดีที่มีอายุและน้ำหนักใกล้เคียงกัน 23 ราย พบว่า กระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของไทกิซัยคลิน เมื่อให้ยาเพียงครั้งเดียวไม่เปลี่ยนแปลงในอาสาสมัครที่มีความผิดปกติของตับในระดับต่ำ อย่างไรก็ตาม ค่าการกำจัดยาจากร่างกาย (systemic clearance) ของไทกิซัยคลินลดลง 25% และค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยานานขึ้น 23% ในอาสาสมัครที่มีความผิดปกติของตับระดับปานกลาง (Child-Pugh B) นอกจากนี้ ค่าการกำจัดยาจากร่างกายของไทกิซัยคลินลดลง 55% และค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้น 43% ในอาสาสมัครที่มีความผิดปกติของตับรุนแรง (Child-Pugh C)

เมื่อพิจารณาจากลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของไทกิซัยคลินแล้ว ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดของยาในอาสาสมัคร (รวมถึงเด็ก) ที่มีความผิดปกติของตับระดับต่ำถึงปานกลาง (Child-Pugh A และ Child-Pugh B) อย่างไรก็ตาม ในอาสาสมัครที่มีความผิดปกติของตับอย่างรุนแรง (Child-Pugh C) ควรลดขนาดยา**ไทเซล** ลงร้อยละ 50 โดยขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ควรปรับเป็น 100 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 25 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง อาสาสมัครที่มีความผิดปกติของตับอย่างรุนแรง (Child-Pugh C) ควรได้รับการรักษาด้วยความระมัดระวังและติดตามการตอบสนองต่อการรักษา (ดูหัวข้อ **3. ขนาดและวิธีการให้ยา ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง**)

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

ในการศึกษาโดยการให้ยาเพียงครั้งเดียวเพื่อเปรียบเทียบระหว่าง อาสาสมัครที่มีความบกพร่องของไตอย่างรุนแรง (creatinine clearance Clcr $\leq$ 30 มิลลิลิตร/นาที) 6 ราย อาสาสมัครที่เป็นโรคไตขั้นสุดท้าย 4 ราย ที่ได้รับไทกิซัยคลิน 2 ชั่วโมงก่อนการฟอกเลือด อาสาสมัครที่เป็นโรคไตขั้นสุดท้าย 4 รายที่ได้รับไทกิซัยคลินหลังการฟอกเลือด กับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี 6 ราย พบว่าลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของไทกิซัยคลินไม่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มอาสาสมัครที่มีความบกพร่องของไตไม่ว่าระดับใดก็ตาม และไทกิซัยคลินไม่ถูกกำจัดออกโดยการฟอกเลือด ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดของยาในอาสาสมัครที่มีความผิดปกติของไตหรือในอาสาสมัครที่ได้รับการฟอกเลือด (ดูหัวข้อ **3. ขนาดและวิธีการให้ยา ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง**)

ผู้ป่วยสูงอายุ

ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์โดยรวมระหว่างผู้สูงอายุที่มีสุขภาพดี (n=15 อายุ 65-75 ปี; n=13 อายุมากกว่า 75 ปี) กับกลุ่มที่มีอายุต่ำกว่า (n=18) ที่ได้รับไทกิซัยคลิน 100 มิลลิกรัม ครั้งเดียว ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามอายุของผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็ก

เภสัชจลนศาสตร์ของไทกิซัยคลินถูกตรวจสอบในสองการศึกษา การศึกษาแรกทำการศึกษาในเด็กอายุ 8 ถึง 16 ปี (n=24) ที่ได้รับไทกิซัยคลิน ครั้งเดียว (0.5, 1 หรือ 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยมีขนาดยาสูงสุดที่ 50 มิลลิกรัม 100 มิลลิกรัม และ 150 มิลลิกรัม ตามลำดับ) ทางหลอดโลหิตดำเป็นเวลา 30 นาที การศึกษาที่สองทำการศึกษาในเด็กอายุ 8 ถึง 11 ปีที่ได้รับไทกิซัยคลิน หลายครั้ง (0.75, 1 หรือ 1.25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยมีขนาดยาสูงสุดที่ 50 มิลลิกรัม) ทุก 12 ชั่วโมง ทางหลอดโลหิตดำเป็นเวลา 30 นาที ไม่มีการให้ยาที่ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (loading dose) ในการศึกษาเหล่านี้ ข้อมูลพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ได้สรุปไว้ในตารางด้านล่าง

ขนาดยาที่ได้ปรับให้เป็น 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า Cmax และ AUC ของไทกิซัยคลินในเด็ก

อายุ (ปี)	N	C_{max} (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	AUC (นาโนกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร)*
การให้ยาครั้งเดียว			
8 – 11	8	3881 $\pm$ 6637	4034 $\pm$ 2874
12 - 16	16	8508 $\pm$ 11433	7026 $\pm$ 4088

ขนาดยาที่ได้ปรับให้เป็น 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า Cmax และ AUC ของไทกิซัยคลินในเด็ก			
อายุ (ปี)	N	C_{max} (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	AUC (นาโนกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร)*
การให้ยาหลายครั้ง			
8 – 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* $AUC_{0-\infty}$ ของการให้ยาครั้งเดียว, AUC_{0-12h} ของการให้ยาหลายครั้ง			

ค่า target AUC_{0-12h} ในผู้ใหญ่หลังจากได้รับขนาดยาแนะนำที่ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง 100 มิลลิกรัม และ 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง มีค่าประมาณ 2,500 นาโนกรัม•ชั่วโมง/มิลลิลิตร

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของทั้งสองการศึกษาบ่งชี้ว่าน้ำหนักตัวเป็นตัวแปรร่วมของการกำจัดยาไทกิซัยคลินในเด็กอายุ 8 ปีขึ้นไป สูตรการให้ยาไทกิซัยคลินที่ขนาดยา 1.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (ไปจนถึงขนาดยาสูงสุดที่ 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง) สำหรับเด็กอายุ 8 ปีถึงต่ำกว่า 12 ปี และที่ขนาดยา 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงสำหรับวัยรุ่นที่มีอายุ 12 ปีถึงต่ำกว่า 18 ปี ให้ผลคล้ายกับที่พบในผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยแผนการให้ยาที่ได้รับอนุมัติ

เพศ

การวิเคราะห์ผลลัพธ์จากการรวมผลการวิจัยของเพศหญิง 38 รายและเพศชาย 298 รายที่เข้าร่วมในการศึกษาเภสัชวิทยาคลินิก ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ย (± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของการกำจัดยาไทกิซัยคลินระหว่างเพศหญิง (20.7 ± 6.5 ลิตร/ชั่วโมง) และเพศชาย (22.8 ± 8.7 ลิตร/ชั่วโมง) ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเพศของผู้ป่วย

เชื้อชาติ

ในการวิเคราะห์ผลลัพธ์จากการรวมผลการวิจัยของอาสาสมัครชาวเอเชีย 73 ราย อาสาสมัครชนผิวดำ 53 ราย อาสาสมัครฮิสแปนิก 15 ราย อาสาสมัครชนผิวขาว 190 ราย และอาสาสมัครที่ได้ถูกจำแนกว่ามีเชื้อชาติ “อื่น ๆ” 3 ราย ที่เข้าร่วมในการศึกษาเภสัชวิทยาคลินิก ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าเฉลี่ย (± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของการกำจัดยาไทกิซัยคลินในอาสาสมัครชาวเอเชีย (28.8 ± 8.8 ลิตร/ชั่วโมง) อาสาสมัครชนผิวดำ (23.0 ± 7.8 ลิตร/ชั่วโมง) อาสาสมัครฮิสแปนิก (24.3 ± 6.5 ลิตร/ชั่วโมง) อาสาสมัครชนผิวขาว (22.1 ± 8.9 ลิตร/ชั่วโมง) และอาสาสมัครเชื้อชาติ “อื่น ๆ” (25.0 ± 4.8 ลิตร/ชั่วโมง) ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเชื้อชาติ

17. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ฤทธิ์ก่อมะเร็ง

ยังไม่มีการศึกษาตลอดช่วงระยะเวลาการดำรงชีวิตของสัตว์เพื่อประเมินศักยภาพในการก่อมะเร็งของไทกิซัยคลิน

การก่อกลายพันธุ์

ไม่พบแนวโน้มการก่อกลายพันธุ์หรือการก่อมะเร็งในการทดสอบจำนวนมาก รวมถึงการทดสอบ *in vitro* chromosome aberration assay ในเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์จีน (Chinese hamster ovary [CHO]) การทดสอบ *in vitro* forward mutation assay ในเซลล์ CHO (HGRPT locus) การทดสอบ *in vitro* forward mutation assays ในเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในหนูถีบจักร และการทดสอบ *in vovo* micronucleus assay

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

ไทกิซัยคลินไม่ส่งผลกระทบต่อการผสมพันธุ์หรือการเจริญพันธุ์ในหนูแรทที่ได้รับยาสูงถึง 4.7 เท่าของขนาดยาต่อวันของมนุษย์โดยอ้างอิงจาก AUC ในหนูแรทเพศเมียนั้นไม่มีผลกระทบที่เกี่ยวกับสารประกอบต่อรังไข่หรือรอบการเป็นสัดเมื่อได้รับขนาดยาสูงถึง 4.7 เท่าของขนาดยาต่อวันที่ใช้ในมนุษย์โดยอ้างอิงจาก AUC

ในการศึกษาความปลอดภัยพรีคลินิก ไทกิซัยคลินที่ทำเครื่องหมายด้วยสาร ^{14}C (^{14}C-labeled tigecycline) ข้ามผ่านรกและถูกพบในเนื้อเยื่อของตัวอ่อนในท้อง รวมถึงในโครงสร้างกระดูกของตัวอ่อนในท้อง การให้ยาไทกิซัยคลินเกี่ยวข้องกับการลดลงเล็กน้อยของน้ำหนักของตัวอ่อนในท้อง และอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของความผิดปกติที่ไม่รุนแรงของโครงกระดูก (การสร้างกระดูกล่าช้า) เมื่อได้รับยา 4.7 เท่าและ 1.1 เท่าของขนาดยาต่อวันในมนุษย์โดยอิงจาก AUC ในหนูแรทและกระต่าย ตามลำดับ

ผลจากการศึกษาในสัตว์โดยใช้ไทกิซัยคลินที่ทำเครื่องหมายด้วยสาร ^{14}C ได้บ่งชี้ว่าไทกิซัยคลินถูกขับออกมาผ่านน้ำนมของหนูแรทที่ให้นมลูกอย่างง่ายดาย ลูกสัตว์ได้สัมผัสยาไทกิซัยคลินทั่วร่างกายเพียงเล็กน้อยหรือไม่ได้สัมผัสยาเลยจากผลของการกินนมแม่ ซึ่งสอดคล้องกับ bioavailability ทางปากของไทกิซัยคลินที่มีอย่างจำกัด

อื่น ๆ

พบการลดลงของเม็ดเลือดแดง เรติคูโลไซท์ เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ที่เกิดร่วมกับภาวะที่ปริมาณเซลล์ของไขกระดูกลดลง เมื่อได้รับยาไทกิซัยคลินขนาด 8.1 เท่าและ 9.8 เท่าของขนาดยาต่อวันของ

มนุษย์โดยอ้างอิงตาม AUC ในหนูแรทและสุนัขตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้สามารถหายกลับเป็นปกติได้หลังการให้ยาสองสัปดาห์

การให้ยาไทกิซัยคลินทางหลอดโลหิตดำปริมาณมากในครั้งเดียว (bolus) มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของฮิสตามีนในการศึกษาพรีคลินิก พบผลเหล่านี้เมื่อให้ยา 14.3 เท่าและ 2.8 เท่าของขนาดยาต่อวันของมนุษย์โดยอ้างอิงตาม AUC ในหนูแรทและสุนัขตามลำดับ

ไม่พบหลักฐานของภาวะไวต่อแสงในหนูแรทหลังการให้ยาไทกิซัยคลิน

18. ข้อมูลทางเภสัชกรรม

ส่วนประกอบอื่น ๆของยา

แลคโตส โมโนไฮเดรต กรดไฮโดรคลอริกและโซเดียมไฮดรอกไซด์

ความเข้ากันไม่ได้ระหว่างยา

สารละลายที่ให้ทางหลอดโลหิตดำที่ใช้ร่วมกันได้มี 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 5% Dextrose Injection, USP และ Lactated Ringer's Injection, USP.

เมื่อมีการให้ยาพร้อมกันในสายน้ำเกลือเส้นเดียวกันที่ใช้ 0.9% Sodium Chloride Injection, USP หรือ 5% Dextrose Injection, USP ไทกิซัยคลินสามารถใช้ร่วมกันได้กับยาและสารสำหรับเจือจางยาต่อไปนี้: amikacin, dobutamine, dopamine HCl, gentamicin, haloperidol, Lactated Ringer's, lidocaine HCl, metoclopramide, morphine, norepinephrine, piperacillin/tazobactam (EDTA formulation), potassium chloride, propofol, ranitidine HCl, theophylline และ tobramycin

ไม่ควรให้ยาต่อไปนี้พร้อมกับไทกิซัยคลิน ในสายน้ำเกลือเส้นเดียวกัน: amphotericin B, amphotericin B lipid complex, diazepam, esomeprazole และ omeprazole

ห้ามผสม **ไทเซล** ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความเข้ากันได้ของยา

ข้อควรระวังพิเศษสำหรับการเก็บยา

ไม่เก็บยานี้ที่อุณหภูมิสูงกว่า 30° C เมื่อผสมยานี้แล้วควรใช้ยาทันที

เมื่อผสมยานี้แล้วควรได้สารละลายสีเหลืองถึงสีส้ม หากไม่เป็นไปตามนี้ควรทิ้งสารละลายนั้นเสีย

ทางเลือกในการเก็บยา

หากเก็บยานี้ที่อุณหภูมิไม่เกิน 25° C เมื่อผสมยาแล้ว สามารถเก็บไทกิซัยคลิน ที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 25° C/77° F) ได้นานไม่เกิน 24 ชั่วโมง (เก็บได้ไม่เกิน 6 ชั่วโมงในขวดยา เวลาที่เหลือจากนั้นให้เก็บต่อใน IV bag) หรืออีกทางเลือกหนึ่งอาจเก็บไทกิซัยคลินที่ผสมกับ 0.9% Sodium Chloride Injection, USP หรือ 5% Dextrose Injection, USP ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2° C - 8° C (36° F - 46° F) ได้นาน 48 ชั่วโมง ภายหลังจากนำน้ำยาที่ผสมแล้วใส่ลงใน IV bag ทันที

หากอุณหภูมิของสถานที่เก็บไทกิซัยคลินหลังผสมน้ำแล้วสูงกว่า 25° C/77° F ควรใช้ยาให้หมดทันทีที่ผสม

น้ำยาที่ผสมแล้วต้องถูกนำไปเจือจางสำหรับการหยดเข้าหลอดโลหิตดำ

ข้อแนะนำสำหรับการใช้และการดูแลยา

ควรผสมผงยาด้วย 0.9% Sodium Chloride Injection, USP หรือ 5% Dextrose Injection, USP หรือ Lactated Ringer's Injection, USP ปริมาณ 5.3 มิลลิลิตร เพื่อให้ได้ ไทกิซัยคลิน ในความเข้มข้น 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เขย่าขวดยาเบา ๆจนกระทั่งยาละลายหมด ดูดน้ำยาที่ผสมแล้วจำนวน 5 มิลลิลิตรจากขวดยา แล้วผสมลงใน IV bag for infusion ขนาด 100 มิลลิลิตร ในกรณีที่ต้องการให้ยาในขนาด 100 มิลลิกรัม ให้ละลายยา 2 ขวดเพื่อผสมลงใน IV bag ขนาด 100 มิลลิลิตร (ข้อสังเกต: ในขวดยามีปริมาณผงยาเกินอยู่ 6% ดังนั้นน้ำยาที่ผสมตามคำแนะนำข้างต้นแล้วจำนวน 5 มิลลิลิตรจึงเทียบเท่ากับตัวยา 50 มิลลิกรัม) น้ำยาที่ผสมแล้วควรมีสีเหลืองถึงสีส้ม หากไม่เป็นไปตามนี้ให้ทิ้งสารละลายนั้นเสีย ควรตรวจสอบยาฉีดด้วยสายตาว่าไม่มีฝุ่นผงที่ไม่ละลายและไม่มีสีผิดปกติ (เช่น สีเขียว หรือ สีดำ) ก่อนการให้ยาทุกครั้งหากสามารถมองเห็นน้ำยาภายในภาชนะบรรจุได้ เมื่อผสมยานี้แล้ว สามารถเก็บไทกิซัยคลิน ที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 25° C/77° F) ได้นานไม่เกิน 24 ชั่วโมง (เก็บได้ไม่เกิน 6 ชั่วโมงในขวดยา เวลาที่เหลือจากนั้นให้เก็บต่อใน IV bag) หรืออีกทางเลือกหนึ่งอาจเก็บไทกิซัยคลินที่ผสมกับ 0.9% Sodium Chloride Injection, USP หรือ 5% Dextrose Injection, USP ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2° C - 8° C (36° F - 46° F) ได้นาน 48 ชั่วโมง ภายหลังจากนำน้ำยาที่ผสมแล้วใส่ลงใน IV bag ทันที

หากอุณหภูมิของสถานที่เก็บไทกิซัยคลินหลังผสมน้ำแล้วสูงกว่า 25° C/77° F ควรใช้ยาให้หมดทันทีที่ผสม อาจให้ **ไทเซล** เข้าหลอดโลหิตดำทางสายน้ำเกลือหรือทาง Y-site หากสายน้ำเกลือสายเดียวกันถูกใช้ต่อ ๆกันสำหรับการให้ยาหลายชนิด ควรชะล้างสายน้ำเกลือก่อนและหลังการให้ยา **ไทเซล** ด้วย0.9% Sodium Chloride Injection, USP หรือ 5% Dextrose Injection, USP ควรเตรียมยาฉีดด้วยสารละลายสำหรับหยดทางหลอดเลือดที่เข้ากันได้กับทั้ง ไทกิซัยคลิน และผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น ๆที่จะต้องให้ทางสายน้ำเกลือเส้นเดียวกัน (ดูหัวข้อ **ความเข้ากันไม่ได้ระหว่างยา**)

ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

LPD Revision No.: 7.1

LPD Date: July 13, 2023

Country: Thailand

TYZEL
(tigecycline)
for injection

1. DESCRIPTION

TYZEL is an orange lyophilized powder or cake. Each TYZEL vial contains 50 mg tigecycline lyophilized powder for intravenous infusion and 100 mg of lactose monohydrate. The pH is adjusted with hydrochloric acid, and if necessary sodium hydroxide. The product does not contain preservatives.

2. INDICATIONS AND USAGE

Adults

TYZEL is indicated for the treatment of infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the conditions listed below for patients 18 years of age and older:

Complicated skin and skin structure infections (cSSSI) caused by *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only), *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and -resistant isolates), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus* grp. (includes *S. anginosus, S. intermedius,* and *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes* and *Bacteroides fragilis*.

Complicated intra-abdominal infections (cIAI) caused by *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates only), *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible isolates only), *Streptococcus anginosus* grp. (includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, and *Peptostreptococcus micros*.

Community acquired pneumonia (CAP) caused by *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible isolates only), *Streptococcus pneumoniae*

(penicillin-susceptible isolates only), including cases with concurrent bacteremia, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*.

Tigecycline is not indicated for the treatment of hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia (see **5.2 PRECAUTIONS**).

Pediatrics

Tigecycline is indicated in children from the age of eight years for treatment of the following infections only in situations where other alternative antibiotics are not suitable:

- Complicated skin and skin structure infections (cSSSI), including those with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

  Tigecycline is not indicated for the treatment of diabetic foot infections (DFI) (see **15. PHARMACODYNAMICS**)

- Complicated intra-abdominal infections (cIAI)

Appropriate specimens for bacteriological examination should be obtained in order to isolate and identify the causative organisms and to determine their susceptibility to tigecycline. TYZEL may be initiated as empiric monotherapy before results of these tests are known.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of TYZEL and other antibacterial drugs, TYZEL should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

3. DOSAGE AND ADMINISTRATION

An initial dose for adults of 100 mg is followed by 50 mg every 12 hours by the intravenous route.

TYZEL is administered by intravenous infusion. The infusion time should be approximately 30 to 60 minutes (see **Instructions for Use and Handling**).

The recommended duration of treatment with tigecycline for cSSSI or for cIAI is 5 to 14 days. The recommended duration of treatment with tigecycline for CAP is 7 to 14 days. The duration of therapy should be guided by the severity and site of the infection and the patient's clinical and bacteriological progress.

Tigecycline is only to be used to treat patients aged 8 years and older after consultation with a physician with appropriate experience in the management of infectious diseases. Tigecycline should not be used in children under 8 years of age due to the lack of data on safety and efficacy in this age group and because of teeth discoloration (see **5.2 PRECAUTIONS**).

Pediatric patients aged 8 to 11 years should receive 1.2 mg/kg of tigecycline every 12 hours intravenously to a maximum dose of 50 mg of tigecycline every 12 hours.

Pediatric patients aged 12 to 17 years should receive 50 mg of tigecycline every 12 hours.

Intravenous (IV) infusions of tigecycline should be administered over approximately 30 to 60 minutes every 12 hours.

The proposed pediatric doses of tigecycline were chosen based on exposures observed in pharmacokinetic trials, which included small numbers of pediatric patients (see **16. PHARMACOKINETICS**).

Hepatic Insufficiency

No dosage adjustment is necessary in patients (including pediatrics) with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and Child-Pugh B). Based on the pharmacokinetic profile of tigecycline in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the dose of tigecycline should be reduced by 50%. Adult dose should be altered to 100 mg followed by 25 mg every 12 hours. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) should be treated with caution and monitored for treatment response (see **16. PHARMACOKINETICS**).

Renal Insufficiency

No dosage adjustment is necessary in patients with renal impairment or in patients undergoing hemodialysis (see **16. PHARMACOKINETICS**).

Elderly Patients

No dosage adjustment is necessary in elderly patients (see **16. PHARMACOKINETICS**).

Gender

No dosage adjustment is necessary based on gender (see **16. PHARMACOKINETICS**).

Race

No dosage adjustment is necessary based on race (see **16. PHARMACOKINETICS**).

Mode of Administration

Intravenous infusion.

4. CONTRAINDICATIONS

Tigecycline is contraindicated for use in patients who have known hypersensitivity to tigecycline.

5. SPECIAL WARNINGS AND PRECAUSTIONS

5.1 SPECIAL WARNINGS

An increase in all-cause mortality has been observed across Phase 3 and 4 clinical trials in tigecycline-treated subjects versus comparator-treated subjects. In a pooled analysis of all 13 Phase 3 and 4 trials that included a comparator, death occurred in 4.0% (150/3788) of subjects receiving tigecycline and 3.0% (110/3646) of subjects receiving comparator drugs resulting in an unadjusted risk difference of 0.9% (95% CI 0.1, 1.8). In a pooled analysis of these trials, based on a random effects model by trial weight, an adjusted risk difference of all-cause mortality was 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) between tigecycline and comparator-treated subjects. The cause of this increase has not been established. This increase in all-cause mortality should be considered when selecting among treatment options (see **5.2 PRECAUTIONS** and **12. ADVERSE REACTIONS**).

Anaphylactic reaction/anaphylactoid reactions have been reported with nearly all antibacterial agents, including tigecycline, and may be life-threatening.

Glycylcycline class antibiotics are structurally similar to tetracycline class antibiotics. Therefore, tigecycline should be administered with caution in patients with known hypersensitivity to tetracycline class antibiotics.

Results of studies in rats with tigecycline have shown bone discoloration. Tigecycline may be

associated with permanent tooth discoloration in humans during tooth development.

Pseudomembranous colitis has been reported with nearly all antibacterial agents and may range in severity from mild to life-threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea subsequent to the administration of any antibacterial agent.

5.2 PRECAUTIONS

Caution should be exercised when considering tigecycline monotherapy in patients with cIAI secondary to clinically apparent intestinal perforation. In Phase 3 and 4 cIAI studies (n=2775), 140/1382 tigecycline-treated subjects and 142/1393 comparator-treated subjects presented with intestinal perforations. Of these subjects, 8/140 subjects treated with tigecycline and 8/142 subjects treated with comparator developed sepsis/septic shock. The relationship of this outcome to treatment cannot be established.

Isolated cases of significant hepatic dysfunction and hepatic failure have been reported in patients being treated with tigecycline.

Glycylcycline class antibiotics are structurally similar to tetracycline class antibiotics and may have similar adverse effects. Such effects may include: photosensitivity, pseudotumor cerebri, pancreatitis, and anti-anabolic action (which has led to increased BUN, azotemia, acidosis, and hyperphosphatemia).

Pancreatitis acute, which can be fatal, has occurred (frequency: uncommon) in association with tigecycline treatment (see **12. ADVERSE REACTIONS**). The diagnosis of pancreatitis acute should be considered in patients taking tigecycline who develop clinical symptoms, signs, or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis acute. Cases have been reported in patients without known risk factors for pancreatitis. Patients usually improve after tigecycline discontinuation. Consideration should be given to the cessation of the treatment with tigecycline in patients suspected of having developed pancreatitis.

Monitoring of blood coagulation parameters, including blood fibrinogen, is recommended prior to treatment initiation with tigecycline and regularly while on treatment (see **12. ADVERSE REACTIONS**).

The safety and efficacy of tigecycline in patients with hospital acquired pneumonia (HAP) have not

been established. In a study of subjects with HAP, subjects were randomized to receive tigecycline (100 mg initially, then 50 mg every 12 hours) or a comparator. In addition, subjects were allowed to receive specified adjunctive therapies. The subgroup of subjects with ventilator-associated pneumonia (VAP) who received tigecycline had lower cure rates (47.9% versus 70.1% for the clinically evaluable population) and greater mortality (25/131 [19.1%] versus 15/122 [12.3%]) than the comparator. Of those subjects with VAP and bacteremia at baseline, those who received tigecycline had greater mortality (9/18 [50.0%] versus 1/13 [7.7%]) than the comparator.

As with other antibiotic preparations, use of this drug may result in overgrowth of non-susceptible organisms, including fungi. Patients should be carefully monitored during therapy. If superinfection occurs, appropriate measures should be taken.

6. FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION

PREGNANCY

Tigecycline may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Results of animal studies indicate that tigecycline crosses the placenta and is found in fetal tissues. Decreased fetal weights in rats and rabbits (with associated delays in ossification) have been observed with tigecycline.

Tigecycline was not teratogenic in the rat or rabbit (see **17. PRECLINICAL SAFETY DATA**).

There are no adequate and well-controlled studies of tigecycline in pregnant women. Tigecycline should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Tigecycline has not been studied for use during labor and delivery.

LACTATION

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Available data in animals have shown excretion of tigecycline/metabolites in milk (see **17. PRECLINICAL SAFETY DATA**). Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when tigecycline is administered to a nursing woman.

FERTILITY

The effects of tigecycline on fertility in humans have not been studied. Nonclinical studies

conducted with tigecycline in rats do not indicate harmful effects with respect to fertility or reproductive performance (see **17. PRECLINICAL SAFETY DATA**).

7. PEDIATRIC USE

Pediatric population

Clinical experience in the use of tigecycline for the treatment of infections in pediatric patients aged 8 years and older is very limited (see **12. ADVERSE REACTIONS** and **15. PHARMACODYNAMICS**). Consequently, use in children should be restricted to those clinical situations where no alternative antibacterial therapy is available.

Nausea and vomiting are very common adverse reactions in children and adolescents (see **12. ADVERSE REACTIONS**). Attention should be paid to possible dehydration.

Abdominal pain is commonly reported in children as it is in adults. Abdominal pain may be indicative of pancreatitis. If pancreatitis develops, treatment with tigecycline should be discontinued.

Liver function tests, coagulation parameters, hematology parameters, amylase and lipase should be monitored prior to treatment initiation with tigecycline and regularly while on treatment.

Tigecycline should not be used in children under 8 years of age due to the lack of safety and efficacy data in this age group and because tigecycline may be associated with permanent teeth discoloration (see **3. DOSAGE AND ADMINISTRATION** and **12. ADVERSE REACTIONS**).

8. GERIATRIC USE

In a pooled analysis of 3900 subjects who received tigecycline in Phase 3 and 4 clinical studies, 1026 were 65 years and over. Of these, 419 were 75 years and over. No unexpected overall differences in safety were observed between these subjects and younger subjects. No dosage adjustment is necessary in elderly patients.

9. DRUG INTERACTIONS

Tigecycline (100 mg followed by 50 mg every 12 hours) and digoxin (0.5 mg followed by 0.25 mg every 24 hours) were co-administered to healthy subjects in a drug interaction study. Tigecycline slightly decreased the C_{max} of digoxin by 13%, but did not affect the AUC or clearance of digoxin. This small change in C_{max} did not affect the steady-state pharmacodynamic effects of digoxin as

measured by changes in ECG intervals. In addition, digoxin did not affect the pharmacokinetic profile of tigecycline. Therefore, no dosage adjustment is necessary when tigecycline is administered with digoxin.

Concomitant administration of tigecycline (100 mg followed by 50 mg every 12 hours) and warfarin (25 mg single dose) to healthy subjects resulted in a decrease in clearance of R-warfarin and S-warfarin by 40% and 23%, and an increase in AUC by 68% and 29%, respectively. Tigecycline did not significantly alter the effects of warfarin on increased international normalized ratio (INR). In addition, warfarin did not affect the pharmacokinetic profile of tigecycline. However, prothrombin time or other suitable anticoagulation test should be monitored if tigecycline is administered with warfarin.

In vitro studies in human liver microsomes indicate that tigecycline does not inhibit metabolism mediated by any of the following 6 cytochrome CYP450 isoforms: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4. Therefore, tigecycline is not expected to alter the metabolism of drugs metabolized by these enzymes. In addition, because tigecycline is not extensively metabolized, clearance of tigecycline is not expected to be affected by drugs that inhibit or induce the activity of these CYP450 isoforms.

In vitro studies using Caco-2 cells indicate that tigecycline does not inhibit digoxin flux, suggesting that tigecycline is not a P-glycoprotein (P-gp) inhibitor. This *in vitro* information is consistent with the lack of effect of tigecycline on digoxin clearance noted in the *in vivo* drug interaction study described above.

Tigecycline is a substrate of P-gp based on an *in vitro* study using a cell line overexpressing P-gp. The potential contribution of P-gp-mediated transport to the *in vivo* disposition of tigecycline is not known. Co-administration of P-gp inhibitors (e.g., ketoconazole or cyclosporine) or P-gp inducers (e.g., rifampicin) could affect the pharmacokinetics of tigecycline.

Concurrent use of antibiotics with oral contraceptives may render oral contraceptives less effective.

Concomitant use of tigecycline and calcineurin inhibitors such as tacrolimus or cyclosporine may lead to an increase in serum trough concentrations of the calcineurin inhibitors. Therefore, serum

concentrations of the calcineurin inhibitor should be monitored during treatment with tigecycline to avoid drug toxicity.

INTERFERENCE WITH LABORATORY AND OTHER DIAGNOSTIC TESTS

There are no reported drug-laboratory test interactions.

10. EFFECTS ON ACTIVITIES REQUIRING CONCENTRATION AND PERFORMANCE

Tigecycline can cause dizziness (see **12. ADVERSE REACTIONS**), which may impair the ability to drive and/or operate machinery.

11. ABUSE AND DEPENDENCE

Drug abuse and dependence have not been demonstrated and are unlikely.

12. ADVERSE REACTIONS

Expected frequency of adverse reactions is presented in CIOMS frequency categories:

Very common:	≥10%
Common:	≥1% and <10%
Uncommon:	≥0.1% and <1%
Rare:	≥0.01% and <0.1%
Very rare:	<0.01%

Frequency not known cannot be estimated from the available data

For patients who received tigecycline, the following adverse reactions were reported:

System Organ Class	Adverse Reaction
Blood and lymphatic system disorders	
Common	Activated partial thromboplastin time prolonged (aPTT), prothrombin time prolonged (PT), thrombocytopenia
Uncommon	International normalised ratio increased (INR)
Rare	Hypofibrinogenaemia
Immune system disorders	
Frequency not known	Anaphylactic reaction/anaphylactoid reaction

System Organ Class	Adverse Reaction
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Hypoproteinaemia, hypoglycaemia, decreased appetite
Nervous system disorders	
Common	Dizziness, headache
Vascular disorders	
Common	Phlebitis
Uncommon	Thrombophlebitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	Pneumonia
Gastrointestinal disorders	
Very common	Nausea, vomiting, diarrhoea
Common	Abdominal pain, dyspepsia
Uncommon	Pancreatitis acute
Hepatobiliary disorders	
Common	Aspartate aminotransferase (AST) increased, alanine aminotransferase (ALT) increased*, hyperbilirubinaemia
Uncommon	Jaundice
Frequency not known	Cholestasis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Pruritus, rash
Frequency not known	Severe skin reactions, including Stevens-Johnson Syndrome
General disorders and administration site conditions	
Common	Impaired healing, injection site reaction

*AST and ALT abnormalities in tigecycline-treated patients were reported more frequently in the post-therapy period than in those in comparator-treated patients, which occurred more often on therapy.

System Organ Class	Adverse Reaction
Uncommon	Injection site inflammation, injection site pain, injection site oedema, injection site phlebitis
Investigations	
Common	Amylase increased, blood urea increased (BUN)

In a pooled analysis of all 13 Phase 3 and 4 trials that included a comparator, death occurred in 4.0% (150/3788) of subjects receiving tigecycline and 3.0% (110/3646) of subjects receiving comparator drugs. In a pooled analysis of these trials, the risk difference of all-cause mortality was 0.9% (95% CI -0.1, 1.8) between tigecycline and comparator-treated subjects. In a pooled analysis of these trials, based on a random effects model by trial weight, an adjusted risk difference of all-cause mortality was 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) between tigecycline-treated and comparator-treated subjects. No significant differences were observed between tigecycline and comparators within each infection type (see Table 1). The cause of the imbalance has not been established. Generally, deaths were the result of worsening infection, or complications of infection or underlying co-morbidities.

Table 1. Subjects with Outcome of Death by Infection Type

	-Tigecycline -		-Comparator -		Risk Difference*
Infection Type	n/N	%	n/N	%	% (95% CI)
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.5, 1.9)
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4, 2.1)
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.3, 2.7)
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (-2.6, 6.4)
Non-VAP[a]	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)
Overall Unadjusted	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.9 (0.1, 1.8)
Overall Adjusted	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)**

CAP = Community-acquired pneumonia; cIAI = Complicated intra-abdominal infections; cSSSI = Complicated skin and skin structure infections; HAP = hospital-acquired pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia; RP = resistant pathogens; DFI = diabetic foot infections.

* The difference between the percentage of subjects who died in tigecycline and comparator treatment groups. The 95% CIs were calculated using the Wilson Score Method with continuity correction.

** Overall adjusted (random effects model by trial weight) risk difference estimate and 95% CI.

[a] These are subgroups of the HAP population.

Note: The trials include 300, 305, 900 (cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (cIAI), 308 and 313 (CAP), 311 (HAP), 307 [Resistant gram-positive pathogen study in subjects with MRSA or Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE)], and 319 (DFI with and without osteomyelitis).

The most common treatment-emergent adverse reactions in subjects treated with tigecycline were nausea 29.9% (19.3% mild; 9.2% moderate; 1.4% severe) and vomiting 19.9% (12.1% mild; 6.8% moderate; 1.1% severe). In general, nausea or vomiting occurred early (days 1-2).

Discontinuation from tigecycline was most frequently associated with nausea (1.6%) and vomiting (1.3%).

Pediatric population

Very limited safety data were available from two PK studies (see **16. PHARMACOKINETICS**). No new or unexpected safety concerns were observed with tigecycline in these studies.

In an open-label, single ascending dose PK study, the safety of tigecycline was investigated in 25 children aged 8 to 16 years who recently recovered from infections. The adverse reaction profile of tigecycline in these 25 subjects was generally consistent with that in adults.

The safety of tigecycline was also investigated in an open-label, ascending multi-dose PK study in 58 children aged 8 to 11 years with cSSSI (n=15), cIAI (n=24) or community-acquired pneumonia (n=19). The adverse reaction profile of tigecycline in these 58 subjects was generally consistent with that in adults, with the exception of nausea (48.3%), vomiting (46.6%) and elevated lipase in serum (6.9%) which were seen at greater frequencies in children than in adults.

13. OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdose with tigecycline. Intravenous administration of tigecycline at a single dose of 300 mg over 60 minutes in healthy volunteers resulted in an increased incidence of nausea and vomiting. In single-dose IV toxicity studies conducted with tigecycline in mice, the estimated median lethal dose (LD_{50}) was 124 mg/kg in males and 98 mg/kg in females. In rats, the estimated LD_{50} was 106 mg/kg for both sexes.

Tigecycline is not removed in significant quantities by hemodialysis.

14. MODE OF ACTION

Tigecycline, a glycylcycline antibiotic, inhibits protein translation in bacteria by binding to the 30S ribosomal subunit and blocking entry of amino-acyl tRNA molecules into the A site of the ribosome. This prevents incorporation of amino acid residues into elongating peptide chains. Tigecycline carries a glycylamido moiety attached to the 9-position of minocycline. The substitution pattern is not present in any naturally occurring or semisynthetic tetracycline and imparts certain microbiologic properties that transcend any known tetracycline derivative *in vitro* or *in vivo* activity. In addition, tigecycline is able to overcome the two major tetracycline resistance mechanisms, ribosomal protection and efflux. However, in recent studies, resistance to tigecycline has been detected in *Enterobacterales* and other organisms, determined by an efflux pump mechanism and by mutations in a ribosomal protein. Tigecycline has demonstrated *in vitro* and *in vivo* activity against a broad spectrum of bacterial pathogens. There has been no cross resistance observed between tigecycline and other antibiotics. In *in vitro* studies, no antagonism has been observed between tigecycline and other commonly used antibiotics. In general, tigecycline is considered bacteriostatic. At 4 times the minimum inhibitory concentration (MIC), a 2-log reduction in colony counts was observed with tigecycline against *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*. However, tigecycline has shown some bactericidal activity and a 3-log reduction was observed against *Neisseria gonorrhoeae*. Tigecycline has also demonstrated bactericidal activity against common respiratory strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Legionella pneumophila*.

For broth dilution tests for aerobic organisms, MICs must be determined using testing medium that is fresh (<12 hours old). The disk diffusion procedure utilizes disks impregnated with 15 µg of tigecycline.

EUCAST Reference Information (for markets referencing the EUCAST)

Minimum inhibitory concentration (MIC) and disk inhibition zone breakpoints established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) are as follows [The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing]. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters:

Table 2. EUCAST Breakpoints

Pathogen	MIC (mg/L)	Inhibition zone diameter (mm)
	≤S (Susceptible)/ >R (Resistant)	**≥S (Susceptible)/ <R (Resistant)**
Enterobacterales (formerly *Enterobacteriaceae*): *Escherichia coli* and *Citrobacter koseri*: (†)	≤0.5 / >0.5	≥18 / <18(*)
Staphylococcus spp.	≤0.5 / >0.5	≥19 / <19
Enterococcus faecalis	≤0.25 / >0.25	≥20 / <20
Enterococcus faecium	≤0.25 / >0.25	≥22 / <22
Streptococcus groups A, B, C and G	≤0.125 / >0.125	≥19 / <19
PK/PD (non-species related)		
	≤0.5 / >0.5	-

(†)For other *Enterobacterales*, the activity of tigecycline varies from insufficient in *Proteus* spp., *Morganella morganii* and *Providencia* spp. to variable in other species.

(*)Zone diameter breakpoints validated for *E. coli* only. For *C. koseri* use MIC method.

For anaerobic bacteria there is clinical evidence of efficacy in polymicrobial intra-abdominal infections, but no correlation between MIC values, PK/PD data and clinical outcome. Therefore, no breakpoint for susceptibility is given.

Quality control ranges for EUCAST susceptibility testing are in the following table.

Table 3. Acceptable Quality Control Ranges for Susceptibility Testing (EUCAST)		
Organism	MIC range (mg/L)	Inhibition zone diameter range (mm)
Escherichia coli ATCC 25922	0.03-0.25	20-27
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.03-0.25	19-25
Enterococcus faecalis ATCC 29212	0.03-0.125	20-26
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619	0.016-0.125	24-30

ATCC = American Type Culture Collection

FDA Reference Information (US FDA requirement for the USPI)

For specific information regarding susceptibility test interpretive criteria and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for this drug, please see: https://www.fda.gov/STIC.

For convenience, the FDA breakpoints are reported in the table below.

Table 4: FDA breakpoints						
	Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL)			Disk Diffusion (Zone diameter in mm)		
Pathogen	S	I	R	S	I	R
Staphylococcus aureus (including methicillin-resistant isolates)	≤0.5[a]	-	-	≥19	-	-
Streptococcus spp. other than *S. pneumoniae*	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
Streptococcus pneumoniae	≤0.06[a]	-	-	≥19	-	-
Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible isolates)	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
Enterobacteriaceae[b]	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14

Haemophilus influenzae	≤0.25[a]	-	-	≥19	-	-
Anaerobes[c]	≤4	8	≥16	-	-	-

S = Susceptible; I = Intermediate; R = Resistant

For disk diffusion, use paper disks impregnated with 15 µg tigecycline

[a] The current absence of resistant isolates precludes defining any results other than "Susceptible." Isolates yielding MIC results suggestive of "Nonsusceptible" category should be submitted to reference laboratory for further testing.

[b] Tigecycline has decreased *in vitro* activity against *Morganella* spp., *Proteus* spp. and *Providencia* spp.

[c] Agar dilution

PK/PD relationship

Limited animal data indicates that AUC/MIC is the pharmacodynamic index best related to outcome. Human pharmacodynamic studies indicate a relationship between AUC/MIC and clinical as well microbiological efficacy.

Susceptibility

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species, and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. The information below provides only approximate guidance on the probability as to whether the microorganism will be susceptible to tigecycline or not:

Pathogen
Commonly Susceptible Species
Gram-positive Aerobes
Enterococcus spp.† (including vancomycin resistant isolates)
Listeria monocytogenes
*Staphylococcus aureus** (including methicillin resistant isolates)
Staphylococcus epidermidis (including methicillin resistant isolates)
Staphylococcus haemolyticus
*Streptococcus agalactiae**
*Streptococcus pyogenes**
Streptococcus pneumoniae†
Viridans group streptococci†

Pathogen
Gram-negative Aerobes *Aeromonas hydrophila* *Citrobacter freundii** *Citrobacter koseri* *Escherichia coli** *Haemophilus influenzae** *Legionella pneumophila** *Moraxella catarrhalis** *Neisseria gonorrhoeae* *Neisseria meningitidis* *Pasteurella multocida* Anaerobes *Clostridioides difficile* *Clostridium perfringens** *Peptostreptococcus* spp. † *Porphyromonas* spp. *Prevotella* spp. Other organisms *Chlamydia pneumoniae* *Mycobacterium abscessus* *Mycobacterium chelonae* *Mycobacterium fortuitum* *Mycoplasma pneumoniae*
Species for which acquired resistance may be a problem
Gram-negative Aerobes *Acinetobacter baumannii* *Enterobacter cloacae** *Klebsiella aerogenes*

Pathogen
*Klebsiella oxytoca**
*Klebsiella pneumoniae**
Morganella morganii
Salmonella spp
Serratia marcescens
Shigella spp
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobes
Bacteroides fragilis group†
Parabacteroides distasonis
Inherently resistant organisms
Gram-negative Aerobes
Providencia spp
Proteus spp.
Pseudomonas aeruginosa

*denotes species against which it is considered that activity has been satisfactorily demonstrated in clinical studies.

†activity in clinical studies has been demonstrated for vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis*; penicillin-susceptible pneumococci; among viridans streptococci for the *Streptococcus anginosus* group (includes *S. anginosus, S. intermedius and S. constellatus*); among *Peptostreptococcus* spp. for *P. micros*; among *Bacteroides* spp. for *B. fragilis, B, thetaiotaomicron, B. uniformis, .B. ovatus* and *B. vulgatus*.

15. PHARMACODYNAMICS, CLINICAL EFFICACY

Complicated Skin and Skin Structure Infections (cSSSI)

Tigecycline was evaluated in adults for the treatment of cSSSI in two randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter studies. These studies compared tigecycline (100 mg IV initial dose followed by 50 mg every 12 hours) with vancomycin (1 g IV every 12 hours)/aztreonam (2 g IV every 12 hours) for 5 to 14 days. Subjects with complicated deep soft-tissue infections, including wound infections and cellulitis (≥10 cm, requiring surgery/drainage or with complicated, underlying disease), major abscesses, infected ulcers, and burns were enrolled in the studies. The primary efficacy endpoint was the clinical response at the test of cure

(TOC) visit in the coprimary populations of the clinically evaluable (CE) and clinical modified intent-to-treat (c-mITT) subjects (see Table 5).

Table 5. Clinical Cure Rates from Two Pivotal Studies in cSSSI after 5 to 14 Days of Therapy

	Tigecycline[a] n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam[b] n/N (%)
CE	365/422 (86.5)	364/411 (88.6)
c-mITT	429/538 (79.7)	425/519 (81.9)

[a] 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours.

[b] Vancomycin (1 g IV every 12 hours)/Aztreonam (2 g IV every 12 hours).

Clinical cure rates at TOC by pathogen in microbiologically evaluable (ME) subjects with cSSSI are presented in Table 6.

Table 6. Clinical Cure Rates by Infecting Pathogen in ME Subjects with cSSSI[a]

Pathogen	Tigecycline n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)
Escherichia coli	29/36 (80.6)	26/30 (86.7)
Enterobacter cloacae	10/12 (83.3)	15/15 (100)
Enterococcus faecalis (vancomycin-susceptible only)	15/21 (71.4)	19/24 (79.2)
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)[b]	124/137 (90.5)	113/120 (94.2)
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[b]	79/95 (83.2)	46/57 (80.7)
CA-MRSA[c]	13/20 (65.0)	10/12 (83.3)
Streptococcus agalactiae	8/8 (100)	11/14 (78.6)
Streptococcus anginosus grp.[d]	17/21 (81.0)	9/10 (90.0)
Streptococcus pyogenes	31/32 (96.9)	24/27 (88.9)
Bacteroides fragilis	7/9 (77.8)	4/5 (80.0)

[a] Two pivotal studies from cSSSI and two Phase 3 Resistant Pathogen studies.

[b] Includes cases of concurrent bacteremia.

[c] CA-MRSA = community acquired (MRSA isolates that bear molecular and virulence markers commonly associated with community acquired MRSA, including SCCmec type IV element and the pvl gene).

[d] Includes *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus constellatus.*

Complicated Intra-abdominal Infections (cIAI)

Tigecycline was evaluated in adults for the treatment of cIAI in two randomised, double-blind, active-controlled, multinational, multicentre studies. These studies compared Tigecycline (100 mg IV initial dose followed by 50 mg every 12 hours) with imipenem/cilastatin (500 mg IV every 6 hours) for 5 to 14 days. Subjects with complicated diagnoses including appendicitis, cholecystitis, diverticulitis, gastric/duodenal perforation, intra-abdominal abscess, perforation of intestine, and peritonitis were enrolled in the studies. The primary efficacy endpoint was the clinical response at the TOC visit for the co-primary populations of the ME and the microbiologic modified intent-to-treat (m-mITT) subjects (see Table 7).

Table 7. Clinical Cure Rates from Two Pivotal Studies in cIAI

	Tigecycline[a] n/N (%)	Imipenem/Cilastatin[b] n/N (%)
ME	441/512 (86.1)	442/513 (86.2)
m-mITT	506/631 (80.2)	514/631 (81.5)

[a] 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours.

[b] Imipenem/Cilastatin (500 mg every 6 hours).

Clinical cure rates at TOC by pathogen in ME subjects with cIAI are presented in Table 8.

Table 8. Clinical Cure Rates by Infecting Pathogen in ME Subjects with cIAI[a]

Pathogen	Tigecycline n/N (%)	Imipenem/Cilastatin n/N (%)
Citrobacter freundii	12/16 (75.0)	3/4 (75.0)
Enterobacter cloacae	15/17 (88.2)	16/17 (94.1)
Escherichia coli	284/336 (84.5)	297/342 (86.8)
Klebsiella oxytoca	19/20 (95.0)	17/19 (89.5)
Klebsiella pneumoniae[b]	42/47 (89.4)	46/53 (86.8)
Enterococcus faecalis	29/38 (76.3)	35/47 (74.5)
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)[c]	26/28 (92.9)	22/24 (91.7)
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[c]	16/18 (88.9)	1/3 (33.3)
Streptococcus anginosus grp.[d]	101/119 (84.9)	60/79 (75.9)

Pathogen	Tigecycline n/N (%)	Imipenem/Cilastatin n/N (%)
Bacteroides fragilis	68/88 (77.3)	59/73 (80.8)
Bacteroides thetaiotaomicron	36/41 (87.8)	31/36 (86.1)
Bacteroides uniformis	12/17 (70.6)	14/16 (87.5)
Bacteroides vulgatus	14/16 (87.5)	4/6 (66.7)
Clostridium perfringens	18/19 (94.7)	20/22 (90.9)
Peptostreptococcus micros	13/17 (76.5)	8/11 (72.7)

[a] Two cIAI pivotal studies and two Phase 3 Resistant Pathogen studies.

[b] Includes ESBL producing isolates.

[c] Includes cases of concurrent bacteremia.

[d] Includes *Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius,* and *Streptococcus constellatus.*

Community Acquired Pneumonia (CAP)

Tigecycline was evaluated in adults for the treatment of CAP in two randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter studies (Studies 308 and 313).

These studies compared tigecycline (100 mg IV initial dose followed by 50 mg every 12 hours) with levofloxacin (500 mg IV every 12 or 24 hours). In one study (Study 308), after at least 3 days of IV therapy, a switch to oral levofloxacin (500 mg daily) was permitted for both treatment arms. Total therapy was 7 to 14 days. Subjects with CAP who required hospitalization and IV therapy were enrolled in the studies. The primary efficacy endpoint was the clinical response at the TOC visit in the co-primary populations of the CE and c-mITT subjects (see Table 9). Clinical cure rates at TOC by pathogen in the microbiologically evaluable patients are presented in Table 10.

Table 9. Clinical Cure Rates from Two Pivotal Studies in CAP after 7 to 14 Days of Total Therapy

	Tigecycline[a] n/N (%)	Levofloxacin[b] n/N (%)
Integrated		
CE	253/282 (89.7)	252/292 (86.3)
c-mITT	319/394 (81.0)	321/403 (79.7)
Study 308		

	Tigecycline[a] n/N (%)	Levofloxacin[b] n/N (%)
CE	125/138 (90.6)	136/156 (87.2)
c-mITT	149/191 (78.0)	158/203 (77.8)
Study 313		
CE	128/144 (88.9)	116/136 (85.3)
c-mITT	170/203 (83.7)	163/200 (81.5)

[a] 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours.

[b] Levofloxacin (500 mg IV every 12 or 24 hours); in one study (Study 308), after at least 3 days of IV therapy, a switch to oral levofloxacin (500 mg daily) was permitted for both treatment arms.

Table 10. Clinical Cure Rates by Infecting Pathogen in ME Subjects with CAP[a]

Pathogen	Tigecycline n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)
Chlamydia pneumonia	18/19 (94.7)	26/27 (96.3)
Haemophilus influenzae	14/17 (82.4)	13/16 (81.3)
Legionella pneumophila	10/10 (100.0)	6/6 (100.0)
Moraxella catarrhalis	3/3 (100.0)	3/5 (60.0)
Mycoplasma pneumonia	37/39 (94.9)	44/48 (91.7)
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)	9/12 (75.0)	8/10 (80.0)
Streptococcus pneumoniae (penicillin-susceptible only)[b]	44/46 (95.7)	39/44 (88.6)

[a] Two CAP pivotal studies.

[b] Includes cases of concurrent bacteremia.

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Vancomycin-Resistant *Enterococcus* (VRE) spp.

Tigecycline was evaluated in adults for the treatment of various serious infections (cIAI, cSSSI, and other infections) due to VRE and MRSA in Study 307. Study 307 was a randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter study evaluating tigecycline (100 mg IV initial dose followed by 50 mg every 12 hours) and vancomycin (1 g IV every 12 hours) for the treatment of infections due to MRSA and evaluating tigecycline (100 mg IV initial dose followed by 50 mg every 12 hours) and linezolid (600 mg IV every 12 hours) for the treatment of infections

due to VRE for 7 to 28 days. Subjects with cIAI, cSSSI, and other infections were enrolled in this study. The primary efficacy endpoint was the clinical response at the TOC visit for the co-primary populations of the ME and the m-mITT subjects. For clinical cure rates, see Table 11 for MRSA and Table 12 for VRE.

Table 11. Clinical Cure Rates from Resistant Pathogen Study 307[a] for MRSA after 7 to 28 Days of Therapy

	Tigecycline[b] n/N (%)	Vancomycin[c] n/N (%)
Study 307		
ME	70/86 (81.4)	26/31 (83.9)
cIAI	13/14 (92.9)	4/4 (100.0)
cSSSI	51/59 (86.4)	20/23 (87.0)
m-mITT	75/100 (75.0)	27/33 (81.8)
cIAI	13/15 (86.7)	5/6 (83.3)
cSSSI	55/70 (78.6)	20/23 (87.0)

[a] Study included subjects with cIAI, cSSSI, and other infections.

[b] 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours.

[c] 1 g IV every 12 hours.

Table 12. Clinical Cure Rates from Resistant Pathogen Study 307[a] for VRE after 7 to 28 Days of Therapy

	Tigecycline[b] n/N (%)	Linezolid[c] n/N (%)
Study 307		
ME	3/3 (100.0)	2/3 (66.7)
cIAI	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)
cSSSI	1/1 (100.0)	2/2 (100.0)
m-mITT	3/8 (37.5)	2/3 (66.7)
cIAI	1/2 (50.0)	0/1 (0.0)
cSSSI	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)

[a] Study included subjects with cIAI, cSSSI, and other infections.

[b] 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours.

[c] Linezolid (600 mg IV every 12 hours).

Resistant Gram-Negative Pathogens

Tigecycline was evaluated in adults for the treatment of various serious infections (cIAI, cSSSI, CAP, and other infections) due to resistant gram-negative pathogens in Study 309. Study 309 was an open-label, multinational, multicenter study evaluating tigecycline (100 mg IV initial dose followed by 50 mg every 12 hours) for the treatment of infections due to resistant gram-negative pathogens for 7 to 28 days. Subjects with cIAI, cSSSI, CAP, and other infections were enrolled in this study. The primary efficacy endpoint was the clinical response at the TOC visit for the co-primary populations of the ME and the m-mITT subjects (see Table 13).

Table 13. Clinical Cure Rates from Resistant Pathogen Study 309[a] for Resistant Gram-negative Pathogens after 7 to 28 Days of Therapy

		Tigecycline[b] n/N (%)	Tigecycline[b] n/N (%)	Tigecycline[b] n/N (%)
Study 309	All[c]	*E. coli*	*Klebsiella pneumoniae*	*Enterobacter* spp.
ME	26/36 (72.2)	4/9 (44.4)	5/6 (83.3)	3/4 (75.0)
cIAI	2/2 (100.0)[d]	1/1 (100.0)[d]	1/1 (100.0)	-
cSSSI	20/24 (83.3)	3/5 (60.0)	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)
CAP	0/1 (0.0)	-	-	0/1 (0.0)
m-mITT	40/75 (53.3)	5/10 (50.0)	9/13 (69.2)	8/15 (53.3)
cIAI	6/9 (66.7)[d]	2/2 (100.0)[d]	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)[d]
cSSSI	27/38 (71.1)	3/5 (60.0)	6/7 (85.7)	7/8 (87.5)
CAP	0/1 (0.0)	-	-	0/1 (0.0)

[a] Study included subjects with cIAI, cSSSI, CAP and other infections.

[b] 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours.

[c] Includes other pathogens besides *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter* spp.

[d] Excludes subjects with inadequate source control.

Rapidly-Growing Mycobacterial Infections

In uncontrolled clinical studies and compassionate-use experience from 8 countries, 52 subjects with rapidly growing mycobacterial infections (most frequently *M. abscessus* lung disease) were treated with tigecycline, along with other antibiotics. The mean and median durations of treatment were approximately 5½ months and 3 months, respectively (range: 3 days to approximately 3½ years). Approximately half of the subjects achieved clinical improvement (i.e., improvement in

signs and symptoms of lung disease, or healing of wound, skin lesions, or nodules in disseminated disease). Approximately half of the subjects required dose reductions or discontinued treatment due to nausea, vomiting, or anorexia.

Pediatric Population

In an open-label, ascending multiple-dose study, 39 children aged 8 to 11 years with cIAI or cSSSI were administered tigecycline (0.75, 1, or 1.25 mg/kg). All patients received IV tigecycline for a minimum of 3 consecutive days to a maximum of 14 consecutive days, with the option to be switched to an oral antibiotic on or after day 4.

Clinical cure was assessed between 10 and 21 days after the administration of the last dose of treatment. The summary of clinical response in the modified intent-to-treat (mITT) population results is shown in the following table.

Clinical Cure, mITT Population			
	0.75 mg/kg	1 mg/kg	1.25 mg/kg
Indication	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
cIAI	6/6 (100.0)	3/6 (50.0)	10/12 (83.3)
cSSSI	3/4 (75.0)	5/7 (71.4)	2/4 (50.0)
Overall	9/10 (90.0)	8/13 (62.0%)	12/16 (75.0)

Efficacy data shown above should be viewed with caution as concomitant antibiotics were allowed in this study. In addition, the small number of patients should also be taken into consideration.

Cardiac Electrophysiology

No significant effect of a single intravenous dose of tigecycline 50 mg or 200 mg on QTc interval was detected in a randomized, placebo- and active-controlled four-arm crossover thorough QTc study of 46 healthy subjects.

16. PHARMACOKINETICS

The mean pharmacokinetic parameters of tigecycline for the recommended dosage regimen after single and multiple intravenous doses are summarized in Table 14.

Intravenous infusions of tigecycline should be administered over approximately 30 to 60 minutes.

Table 14. Mean (CV%) Pharmacokinetic Parameters of Tigecycline

	Single Dose	Multiple Dose[c]
	100 mg	50 mg q12h
C_{max} (µg/mL)[a]	1.45 (22%)	0.87 (27%)
C_{max} (µg/mL)[b]	0.90 (30%)	0.63 (15%)
AUC (µg·h/mL)	5.19 (36%)	-
AUC_{0-24h} (µg·h/mL)	-	4.70 (36%)
C_{min} (µg/mL)	-	0.13 (59%)
$t_{½}$ (h)	27.1 (53%)	42.4 (83%)
CL (L/h)	21.8 (40%)	23.8 (33%)
CL_r (mL/min)	38.0 (82%)	51.0 (58%)
V_{ss} (L)	568 (43%)	639 (48%)

[a] 30-minute infusion.

[b] 60-minute infusion.

[c] 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours.

Absorption

Tigecycline is administered intravenously and therefore has 100% bioavailability.

Distribution

The *in vitro* plasma protein binding of tigecycline ranges from approximately 71% to 89% at concentrations observed in clinical studies (0.1 to 1.0 µg/mL). Animal and human pharmacokinetic studies have demonstrated that tigecycline readily distributes to tissues. In rats receiving a single or multiple doses of ^{14}C-tigecycline, radioactivity was well distributed to most tissues, with the highest overall exposure observed in bone, bone marrow, salivary glands, thyroid gland, spleen, and kidney. In humans, the steady-state volume of distribution of tigecycline averaged 500 to 700 L (7 to 9 L/kg), indicating that tigecycline is extensively distributed beyond the plasma volume and into the tissues of humans.

Two studies examined the steady-state pharmacokinetic profile of tigecycline in specific tissues or fluids of healthy subjects receiving tigecycline 100 mg followed by 50 mg every 12 hours. In a bronchoalveolar lavage study, the tigecycline AUC_{0-12h} (134 µg·h/mL) in alveolar cells was approximately 77.5-fold higher than the AUC_{0-12h} in the serum of these subjects, and the AUC_{0-12h} (2.28 µg·h/mL) in epithelial lining fluid were approximately 32% higher than the AUC_{0-12h} in serum.

In a skin blister study, the $AUC_{0\text{-}12h}$ (1.61 µg·h/mL) of tigecycline in skin blister fluid was approximately 26% lower than the $AUC_{0\text{-}12h}$ in the serum of these subjects.

In a single-dose study, tigecycline 100 mg was administered to subjects prior to undergoing elective surgery or medical procedure for tissue extraction. Tissue concentrations at 4 hours after tigecycline administration were measured in the following tissue and fluid samples: gallbladder, lung, colon, synovial fluid, and bone. Tigecycline attained higher concentrations in tissues versus serum in gallbladder (38-fold, n=6), lung (3.7-fold, n=5), and colon (2.3-fold, n=6). The concentration of tigecycline in these tissues after multiple doses has not been studied.

Metabolism

Tigecycline is not extensively metabolised. *In vitro* studies with tigecycline using human liver microsomes, liver slices, and hepatocytes led to the formation of only trace amounts of metabolites. In healthy male volunteers, receiving ^{14}C-tigecycline, tigecycline was the primary ^{14}C-labeled material recovered in urine and feces, but a glucuronide, an N-acetyl metabolite and a tigecycline epimer (each at no more than 10% of the administered dose) were also present.

Elimination

The recovery of the total radioactivity in feces and urine following administration of ^{14}C-tigecycline indicates that 59% of the dose is eliminated by biliary/fecal excretion, and 33% is excreted in urine. Overall, the primary route of elimination for tigecycline is biliary excretion of unchanged tigecycline. Glucuronidation and renal excretion of unchanged tigecycline are secondary routes.

Tigecycline is a substrate of P-gp based on an *in vitro* study using a cell line overexpressing P-gp. The potential contribution of P-gp-mediated transport to the *in vivo* disposition of tigecycline is not known.

Special populations

Hepatic Insufficiency

In a study comparing 10 subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), 10 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B), and 5 subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) to 23 age- and weight-matched healthy control subjects, the single-dose pharmacokinetic disposition of tigecycline was not altered in subjects with mild hepatic impairment. However, systemic clearance of tigecycline was reduced by 25% and the half-life of tigecycline was prolonged by 23% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B).

In addition, systemic clearance of tigecycline was reduced by 55%, and the half-life of tigecycline was prolonged by 43% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).

Based on the pharmacokinetic profile of tigecycline, no dosage adjustment is warranted in subjects (including pediatrics) with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh A and Child-Pugh B). However, in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the dose of TYZEL should be reduced by 50%. Adult dose should be altered to 100 mg followed by 25 mg every 12 hours. Subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) should be treated with caution and monitored for treatment response (see **3. DOSAGE AND ADMINISTRATION, Hepatic Insufficiency**).

Renal Insufficiency

A single-dose study compared 6 subjects with severe renal impairment (creatinine clearance Clcr $\leq$30 mL/min), 4 end stage renal disease subjects receiving tigecycline 2 hours before haemodialysis, 4 end stage renal dialysis subjects receiving tigecycline after haemodialysis, and 6 healthy control subjects. The pharmacokinetic profile of tigecycline was not altered in any of the renally impaired subject groups, nor was tigecycline removed by haemodialysis. No dosage adjustment of tigecycline is necessary in subjects with renal impairment or in subjects undergoing haemodialysis (see **3. DOSAGE AND ADMINISTRATION, Renal Insufficiency**).

Elderly Patients

No overall differences in pharmacokinetics were observed between healthy elderly subjects n=15, age 65-75; n=13, age>75, and younger subjects (n=18) receiving a single, 100 mg dose of tigecycline. Therefore, no dosage adjustment is necessary based on age.

Pediatric Patients

Tigecycline pharmacokinetics were investigated in two studies. The first study enrolled children aged 8-16 years (n=24) who received single doses of tigecycline (0.5, 1, or 2 mg/kg, up to a maximum dose of 50 mg, 100 mg, and 150 mg, respectively) administered intravenously over 30 minutes. The second study was performed in children aged 8 to 11 years who received multiple doses of tigecycline (0.75, 1, or 1.25 mg/kg up to a maximum dose of 50 mg) every 12 hours administered intravenously over 30 minutes. No loading dose was administered in these studies. Pharmacokinetic parameters are summarised in the table below.

Dose Normalized to 1 mg/kg Mean ± SD Tigecycline C_{max} and AUC in Children			
Age (yr)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
Single dose			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Multiple dose			
8 – 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* single dose $AUC_{0-\infty}$, multiple dose AUC_{0-12h}			

The target AUC_{0-12h} in adults after the recommended dose of 100 mg loading and 50 mg every 12 hours, was approximately 2500 ng•h/mL.

Population PK analysis of both studies identified body weight as a covariate of tigecycline clearance in children aged 8 years and older. A dosing regimen of 1.2 mg/kg of tigecycline every 12 hours (to a maximum dose of 50 mg every 12 hours) for children aged 8 to <12 years and of 50 mg every 12 hours for adolescents aged 12 to <18 years would likely result in exposures comparable to those observed in adults treated with approved dosing regimen.

Gender

In a pooled analysis of 38 women and 298 men participating in clinical pharmacology studies, there was no significant difference in the mean (±SD) tigecycline clearance between women (20.7±6.5 L/h) and men (22.8±8.7 L/h). Therefore, no dosage adjustment is necessary based on gender.

Race

In a pooled analysis of 73 Asian subjects, 53 black subjects, 15 hispanic subjects, 190 white subjects, and 3 subjects classified as “other” participating in clinical pharmacology studies, there was no significant difference in the mean (±SD) tigecycline clearance among the Asian subjects (28.8±8.8 L/h), black subjects (23.0±7.8 L/h), Hispanic subjects (24.3±6.5 L/h), white subjects (22.1±8.9 L/h), and “other” subjects (25.0±4.8 L/h). Therefore, no dosage adjustment is necessary based on race.

17. PRECLINICAL SAFETY DATA

Carcinogenicity

Lifetime studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of tigecycline.

Mutagenicity

No mutagenic or clastogenic potential was found in a battery of tests, including an *in vitro* chromosome aberration assay in Chinese hamster ovary (CHO) cells, *in vitro* forward mutation assay in CHO cells (HGRPT locus), *in vitro* forward mutation assays in mouse lymphoma cells, and *in vivo* micronucleus assay.

Reproduction toxicity

Tigecycline did not affect mating or fertility in rats at exposures up to 4.7 times the human daily dose based on AUC. In female rats, there were no compound-related effects on ovaries or estrus cycles at exposures up to 4.7 times the human daily dose based on AUC.

In preclinical safety studies, ^{14}C-labeled tigecycline crossed the placenta and was found in fetal tissues, including fetal bony structures. The administration of tigecycline was associated with slight reductions in fetal weights and an increased incidence of minor skeletal anomalies (delays in bone ossification) at exposures of 4.7 times and 1.1 times the human daily dose based on AUC in rats and rabbits, respectively.

Results from animal studies using ^{14}C-labeled tigecycline indicate that tigecycline is excreted readily via the milk of lactating rats. Consistent with the limited oral bioavailability of tigecycline, there is little or no systemic exposure to tigecycline in the nursing pups as a result of exposure via the maternal milk.

Other

Decreased erythrocytes, reticulocytes, leukocytes and platelets, in association with bone marrow hypocellularity, have been seen with tigecycline at exposures of 8.1 times and 9.8 times the human daily dose based on AUC in rats and dogs, respectively. These alterations were shown to be reversible after two weeks of dosing.

Bolus intravenous administration of tigecycline has been associated with a histamine response in preclinical studies. These effects were observed at exposures of 14.3 and 2.8 times the human daily dose based on the AUC in rats and dogs, respectively.

No evidence of photosensitivity was observed in rats following administration of tigecycline.

18. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of Excipients

Lactose monohydrate, Hydrochloric acid and Sodium hydroxide.

Incompatibilities

Compatible intravenous solutions include 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 5% Dextrose Injection, USP, and Lactated Ringer's Injection, USP.

Tigecycline is compatible with the following drugs or diluents when used with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 5% Dextrose Injection, USP and administered simultaneously through the same line: amikacin, dobutamine, dopamine HCl, gentamicin, haloperidol, Lactated Ringer's, lidocaine HCl, metoclopramide, morphine, norepinephrine, piperacillin/tazobactam (EDTA formulation), potassium chloride, propofol, ranitidine HCl, theophylline, and tobramycin.

The following drugs should not be administered simultaneously through the same line as tigecycline: amphotericin B, amphotericin B lipid complex, diazepam, esomeprazole and omeprazole.

TYZEL must not be mixed with other medicinal products for which compatibility data are not available.

Special Precautions for Storage

Do not store above 30ºC. Once reconstituted, tigecycline must be used immediately.

Once reconstituted, the solution should be yellow to orange in colour; if not, the solution should be discarded.

Alternative storage

If the storage conditions do not exceed 25ºC, once reconstituted, tigecycline may be stored at room temperature (not to exceed 25ºC/77ºF) for up to 24 hours (up to 6 hours in the vial and the remaining time in the IV bag). Alternatively, tigecycline mixed with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 5% Dextrose Injection, USP, may be stored refrigerated at 2ºC to 8ºC (36ºF to

46ºF) for up to 48 hours following immediate transfer of the reconstituted solution into the IV bag.

If the storage conditions exceed 25ºC/77ºF after reconstitution, tigecycline should be used immediately.

Reconstituted solution must be transferred and further diluted for IV infusion.

Instructions for Use and Handling

The lyophilized powder should be reconstituted with 5.3 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 5% Dextrose Injection, USP, or Lactated Ringer's Injection, USP, to achieve a concentration of 10 mg/mL of tigecycline. The vial should be gently swirled until the drug dissolves. Withdraw 5 mL of the reconstituted solution from the vial and add to a 100 mL IV bag for infusion. For a 100 mg dose, reconstitute using two vials into a 100 mL IV bag. (Note: The vial contains a 6% overage. Thus, 5 mL of reconstituted solution is equivalent to 50 mg of the drug.) The reconstituted solution should be yellow to orange in colour; if not, the solution should be discarded. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discolouration (e.g., green or black) prior to administration whenever solution and container permit. Once reconstituted, tigecycline may be stored at room temperature (not to exceed 25ºC/77ºF) for up to 24 hours (up to 6 hours in the vial and the remaining time in the IV bag). Alternatively, tigecycline mixed with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 5% Dextrose Injection, USP may be stored refrigerated at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) for up to 48 hours following immediate transfer of the reconstituted solution into the IV bag.

If the storage conditions exceed 25ºC/77ºF after reconstitution, tigecycline should be used immediately.

TYZEL may be administered intravenously through a dedicated line or through a Y-site. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several drugs, the line should be flushed before and after infusion of TYZEL with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or 5% Dextrose Injection, USP. Injection should be made with an infusion solution compatible with tigecycline and any other medicinal product(s) via this common line (see **Incompatibilities**).

MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer (Thailand) Limited

LPD Revision No.: 7.1

LPD Date: July 13, 2023

Country: Thailand