BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xerava 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 50 mg eravacyclin.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 10 mg eravacyclin.
Efter yderligere fortynding indeholder 1 ml opløsning 0,3 mg eravacyclin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Bleggult til mørkegult kompakt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xerava er indiceret til behandling af komplicerede intraabdominale infektioner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

Officielle retningslinjer for forsvarlig brug af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Det anbefalede dosisregime er 1 mg/kg eravacyclin hver 12. time i 4-14 dage.

Potente CYP3A4-inducere
Hos patienter, der samtidig får potente CYP3A4-inducere, er det anbefalede dosisregime 1,5 mg/kg eravacyclin hver 12. time i 4-14 dage (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ældre (≥ 65 år)
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter i hæmodialyse. Eravacyclin kan administreres uden hensyn til tidspunkterne for hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population
Xeravas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Xerava bør ikke anvendes hos børn under 8 år, da tændernes misfarves (se pkt. 4.4 og 4.6).

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Xerava administreres kun ved intravenøs infusion over ca. 1 time (se pkt. 4.4).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Overfølsomhed over for antibiotika i tetracyclin-klassen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anafylaktiske reaktioner

Alvorlige og i nogle tilfælde letale overfølsomhedsreaktioner kan opstå og er blevet indberettet ved anvendelse af andre antibiotika i tetracyclin-klassen (se pkt. 4.3). Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal behandlingen med eravacyclin straks seponeres, og der skal iværksættes relevant nødbehandling.

Clostridioides difficile-relateret diarré

Der er rapporteret om antibiotika-relateret kolitis og pseudomembranøs kolitis ved anvendelse af næsten alle antibiotika, og disse bivirkninger kan være lette til livstruende. Det er vigtigt at tage denne diagnose i betragtning hos patienter, der får diarré under eller efter behandling med eravacyclin (se pkt. 4.8). I disse tilfælde bør seponering af eravacyclin, understøttende behandling samt specifik behandling for *Clostridioides difficile* overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Reaktioner på infusionsstedet

Eravacyclin administreres ved intravenøs infusion med en infusionstid på ca. 1 time for at minimere risikoen for reaktioner på infusionsstedet. I kliniske studier er der observeret erytem, smerter/ømhed, flebitis og tromboflebitis ved infusionsstedet (se pkt. 4.8). Ved alvorlige reaktioner skal eravacyclin seponeres, indtil der er etableret et nyt indgivelsessted til intravenøs infusion. Yderligere foranstaltninger til at mindske forekomsten og sværhedsgraden af reaktioner på infusionsstedet kan være at nedsætte infusionshastigheden og/eller koncentrationen af eravacyclin.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Længere tids brug kan føre til kraftig vækst af ikke-følsomme mikroorganismer, herunder svampe. Hvis der opstår en superinfektion under behandlingen, kan det nødvendiggøre seponering. Andre relevante foranstaltninger bør træffes og en alternativ antimikrobiel behandling overvejes i henhold til de aktuelle terapeutiske retningslinjer.

Pankreatitis

Der er rapporteret om pankreatitis ved anvendelse af eravacyclin, i nogle tilfælde af svær grad (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal eravacyclin seponeres.

Pædiatrisk population

Xerava bør ikke anvendes i tandudviklingsperioden (dvs. i 2. og 3. graviditetstrimester og hos børn under 8 år), da det kan forårsage permanent misfarvning af tænderne (fra gullig til gråbrun) (se pkt. 4.2 og 4.6).

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-inducere

Lægemidler, der inducerer CYP3A4, forventes at øge hastigheden og omfanget af eravacyclins metabolisering. CYP3A4-inducere virker på en tidsafhængig måde, og det kan tage op til 2 uger at opnå maksimal effekt efter påbegyndelse. På samme måde kan CYP3A4-induktion være mindst 2 uger om at fortage sig ved seponering. Samtidig administration af en potent CYP3A4-inducer (f.eks. phenobarbital, rifampicin, karbamazepin, phenytoin eller prikbladet perikon) forventes at reducere effekten af eravacyclin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Patienter med svært nedsat leverfunktion

Eksponeringen kan øges hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Derfor bør disse patienter overvåges for bivirkninger (se pkt. 4.8), navnlig hvis de er overvægtige og/eller samtidig behandles med potente CYP3A-hæmmere, hvilket kan øge eksponeringen yderligere (se pkt. 4.5 og 5.2). I disse tilfælde kan der ikke gives nogen dosisanbefalinger.

Begrænsede kliniske data

I kliniske studier af komplicerede intraabdominale infektioner var der ingen immunkompromitterede patienter, og størstedelen af dem (80 %) havde APACHE II-scorer <10 ved *baseline*. 5,4 % af patienterne havde samtidig bakteriæmi ved *baseline*, og 34 % havde kompliceret appendicitis.

Koagulopati
Eravacyclin kan forlænge både protrombintid (PT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT). Derudover er hypofibrinogenæmi blevet rapporteret ved brug af eravacyclin. Derfor bør blodkoagulationsparametre såsom PT eller anden passende antikoagulationstest, herunder blodets fibrinogenniveau, overvåges før behandlingsstart med eravacyclin og regelmæssigt under behandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidler, der kan påvirke eravacyclins farmakokinetik

Samtidig administration af den potente CYP3A4/3A5-inducer rifampicin ændrede eravacyclins farmakokinetik ved at reducere eksponeringen med ca. 32 % og øge clearance med ca. 54 %. Eravacyclin-dosis bør øges med ca. 50 % (1,5 mg/kg intravenøst hver 12. time) ved samtidig administration af rifampicin eller andre potente CYP3A-inducere som f.eks. phenobarbital, karbamazepin, phenytoin eller prikbladet perikon (se pkt. 4.2 og 4.4).
Samtidig administration af den potente CYP3A-hæmmer itraconazol ændrede eravacyclins farmakokinetik ved at øge C_{max} med ca. 5 % og AUC_{0-24} med ca. 23 % samt reducere clearance. Den øgede eksponering er sandsynligvis ikke klinisk signifikant. Det er således ikke nødvendigt at justere dosis, når eravacyclin administreres samtidig med CYP3A-hæmmere. Patienter, der får potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir, itraconazol eller clarithromycin) med en kombination af faktorer, der kan øge eksponeringen, herunder svært nedsat leverfunktion og/eller overvægt, bør imidlertid overvåges for bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det er påvist *in vitro*, at eravacyclin er et substrat for transporterne P-gp, OATP1B1 og OATP1B3. En lægemiddelinteraktion *in vivo* kan ikke udelukkes, og samtidig administration af eravacyclin og andre lægemidler, der hæmmer disse transportere, kan øge plasmakoncentrationen af eravacyclin (eksempler på OATP1B1/3-hæmmere: atazanavir, cyclosporin, lopinavir og saquinavir).

Eravacyclins potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

In vitro er eravacyclin og dets metabolitter ikke hæmmere eller inducere af CYP-enzymer eller transportproteiner (se pkt. 5.2). Der forventes derfor ingen interaktioner med lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller transportere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger kun begrænsede data fra anvendelse af eravacyclin hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt.

Som for andre antibiotika i tetracyclin-klassen kan eravacyclin forårsage permanente tanddefekter (misfarvning og emaljedefekter) og forsinkede ossifikationsprocesser hos fostre, der eksponeres *in utero* i 2. og 3. trimester, på grund af akkumulering i væv med høj kalciumomsætning og dannelse af kalciumkelat-komplekser (se pkt. 4.4 og 5.3). Xerava bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver anvendelse af eravacyclin.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør undgå graviditet, mens de får eravacyclin.

Amning

Det er ukendt, om eravacyclin og dets metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eravacyclin og dets metabolitter udskilles i human mælk (se pkt. 5.3).

Længere tids anvendelse af andre tetracycliner under amning kan resultere i signifikant absorption hos det ammede barn og anbefales ikke, da der kan være risiko for misfarvning af tænderne og forsinkede ossifikationsprocesser hos det ammede barn.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Xerava seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om eravacyclins indvirkning på fertiliteten. Eravacyclin havde indvirkning på parringen og fertiliteten hos hanrotter ved klinisk relevante eksponeringer (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Eravacyclin kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan forekomme efter administration af eravacyclin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger i kliniske studier af patienter med komplicerede intraabdominale infektioner i behandling med eravacyclin (n = 576) var kvalme (3,0 %), opkastning, flebitis ved infusionsstedet (begge 1,9 %), flebitis (1,4 %), trombose ved infusionsstedet (0,9 %), diarré (0,7 %), erytem ved indstiksstedet (0,5 %), hyperhidrose, tromboflebitis, hypoæstesi ved infusionsstedet og hovedpine (hver 0,3 %), og de var typisk af let til moderat sværhedsgrad.

Oversigt over bivirkninger

Bivirkninger, der er set ved eravacyclin, er vist i tabel 1. Bivirkningerne er inddelt efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1 Oversigt over bivirkninger ved eravacyclin i kliniske studier

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Hypofibrinogenæmi Øget international normaliseret ratio (INR) Forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) Forlænget protrombintid (PT)	
Immunsystemet		Overfølsomhed
Nervesystemet		Svimmelhed Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Tromboflebitis[a] Flebitis[b]	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning	Pankreatitis Diarré
Lever og galdeveje		Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv		Udslæt Hyperhidrose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på infusionsstedet[c]	

a. Tromboflebitis omfatter de foretrukne termer tromboflebitis og trombose ved infusionsstedet
b. Flebitis omfatter de foretrukne termer flebitis, flebitis ved infusionsstedet, overfladisk flebitis og flebitis ved injektionsstedet
c. Reaktion på infusionsstedet omfatter de foretrukne termer erytem ved injektionsstedet, hypoæstesi ved infusionsstedet, erytem ved indstiksstedet og smerter ved indstiksstedet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på infusionsstedet
Der er rapporteret om lette til moderate reaktioner på infusionsstedet, herunder smerter eller ubehag, erytem og hævelse eller inflammation ved injektionsstedet samt overfladisk tromboflebitis og/eller flebitis hos patienter i behandling med eravacyclin. Reaktionerne på infusionsstedet kan mindskes ved at reducere eravacyclin-koncentrationen eller infusionshastigheden.

Klasseeffekter for tetracycliner
Klasseeffekter for tetracycliner omfatter lysfølsomhed, *pseudotumor cerebri* og anti-anabolisk indvirkning, der har ført til forhøjet karbamid, azotæmi, acidose og hyperfosfatæmi.

Diarré
Klasseeffekter for antibiotika omfatter pseudomembranøs kolitis og kraftig vækst af ikke-følsomme organismer, herunder svampe (se pkt. 4.4). I kliniske studier sås behandlingsrelateret diarré hos 0,7 % af patienterne, hvor alle tilfældene var lette.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

I forsøg, hvor der blev administreret op til 3 mg/kg eravacyclin til raske forsøgspersoner, blev det observeret, at højere doser end den anbefalede dosis medførte en højere forekomst af kvalme og opkastning.

Ved mistanke om overdosering bør Xerava seponeres og patienten overvåges for bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, tetracycliner, ATC-kode: J01AA13.

Virkningsmekanisme

Eravacyclins virkningsmekanisme involverer ødelæggelse af bakteriens proteinsyntese ved at binde til ribosomunderenheden 30S og dermed forhindre inkorporering af aminosyrerester i elongerende peptidkæder.

C-7- og C-9-substitutionerne i eravacyclin er ikke til stede i nogen naturligt forekommende eller semisyntetiske tetracycliner; substitutionsmønsteret formidler mikrobiologisk aktivitet, herunder retention af *in vitro*-styrke mod grampositive og gramnegative stammer, der udtrykker en eller flere tetracyclin-specifikke resistensmekanismer (dvs. efflux-medieret af tet(A), tet(B) og tet(K) og ribosomal beskyttelse som kodet af tet(M) og tet(Q)). Eravacyclin er ikke et substrat for MepA-pumpen hos *Staphylococcus aureus*, der er beskrevet som en resistensmekanisme for tigecyclin. Eravacyclin påvirkes heller ikke af aminoglykosid-inaktiverende eller -modificerende enzymer.

Resistensmekanisme

Resistens over for eravacyclin er observeret hos *Enterococcus* med mutationer i rpsJ. Der er ingen target-baseret krydsresistens mellem eravacyclin og andre klasser af antibiotika som f.eks. quinoloner, penicilliner, cephalosporiner og carbapenemer.

Andre bakterielle resistensmekanismer, der potentielt kan indvirke på eravacyclin, er relateret til opreguleret, ikke-specifik intrinsisk multiresistent (MDR) efflux.

Grænseværdier ved følsomhedstest

De MIC-grænseværdier (mindste hæmmende koncentration), der er defineret for eravacyclin af EUCAST-komitéen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), er:

Tabel 2 MIC-grænseværdier (mindste hæmmende koncentration) for eravacyclin for forskellige patogener

Patogen	MIC-grænseværdier (µg/ml)	
	Følsom (S ≤)	Resistent (R >)
Escherichia coli	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25
Enterococcus spp.	0,125	0,125
Streptococcus spp. (*viridans*)	0,125	0,125

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er påvist, at arealet under plasmakoncentration-tid-kurven (AUC) divideret med MIC-værdien (mindste hæmmende koncentration) for eravacyclin er den bedste prediktor for effekt *in vitro* ved brug af humane *steady state*-eksponeringer i en kemostat og bekræftet *in vivo* i infektionsmodeller hos dyr.

Klinisk effekt mod specifikke patogener

I kliniske forsøg er der påvist effekt mod de patogener, der er anført for komplicerede intraabdominale infektioner, hvor der sås følsomhed for eravacyclin *in vitro*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Streptococcus* spp. (*viridans*)

Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

In vitro-data tyder på, at følgende patogen ikke er følsomt over for eravacyclin:
- *Pseudomonas aeruginosa*

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af forsøg med Xerava i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved komplicerede intraabdominale infektioner (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eravacyclin administreres intravenøst og har derfor en biotilgængelighed på 100 %.

De gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for eravacyclin efter enkelte eller flere intravenøse infusioner (over 60 minutter) af 1 mg/kg til raske voksne hver 12. time er vist i tabel 3.

Tabel 3 Gennemsnitlige (% CV) farmakokinetiske plasma-parametre for eravacyclin efter enkelte eller flere intravenøse infusioner til raske voksne

Eravacyclin-dosis		Farmakokinetiske parametre — aritmetisk gennemsnit (% CV)			
		C_{max} (ng/ml)	t_{max}[a] (t)	AUC_{0-12}[b] (ng*t/ml)	$t_{1/2}$ (t)
1,0 mg/kg intravenøst hver 12. time (n = 6)	Dag 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dag 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

[a] Gennemsnit (interval) angivet

[b] AUC for dag 1 = AUC_{0-12} efter første dosis, og AUC for dag 10 = *steady state*-AUC_{0-12}

Fordeling

Eravacyclins binding til humane plasmaproteiner *in vitro* øges med stigende koncentrationer (hhv. 79 %, 86 % og 90 % ved 0,1, 1 og 10 µg/ml). Det gennemsnitlige (% CV) fordelingsvolumen ved *steady state* hos raske, normale forsøgspersoner efter 1 mg/kg hver 12. time er ca. 321 l (6,35), hvilket er mere end den samlede kropsvæske.

Biotransformation

Uomdannet eravacyclin er den største lægemiddelrelaterede komponent i humant plasma og human urin. Eravacyclin metaboliseres fortrinsvis ved CYP3A4- og FMO-medieret oxidering af pyrrolidin-ringen til TP-6208 og ved kemisk epimerisering ved C-4 til TP-498. Der dannes desuden færre metabolitter ved glukuronidering, oxidering og hydrolyse. TP-6208 og TP-498 anses ikke for at være farmakologisk aktive.

Eravacyclin er et substrat for transporterne P-gp, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke for BCRP.

Elimination

Eravacyclin udskilles i både urin og fæces. Nyreclearance og biliær/direkte intestinal udskillelse står for hhv. ca. 35 % og 48 % af den totale clearance efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 60 mg ^{14}C-eravacyclin.

Linearitet/non-linearitet

C_{max} og AUC for eravacyclin hos raske voksne øges omtrent proportionalt med stigningen i dosis. Der ses en akkumulation på ca. 45 % efter intravenøs indgift af 1 mg/kg hver 12. time.

Inden for de multidoser af intravenøst eravacyclin, der er undersøgt i kliniske studier, ses linearitet i de farmakokinetiske parametre AUC og C_{max}, men med stigende doser er stigningen i såvel AUC som C_{max} lidt mindre end dosisproportional.

Potentiale for lægemiddelinteraktioner

Eravacyclin og dets metabolitter er ikke hæmmere af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 *in vitro*. Eravacyclin, TP-498 og TP-6208 er ikke inducere af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4.

Eravacyclin, TP-498 og TP-6208 er ikke hæmmere af transporterne BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 og MATE2-K. Metabolitterne TP-498 og TP-6208 er ikke hæmmere af P-gp *in vitro*.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Det geometriske mindste kvadraters C_{max}-gennemsnit for eravacyclin steg med 8,8 % hos patienter med terminal nyresygdom vs. raske forsøgspersoner ved 90 %KI -19,4;45,2). Det geometriske mindste kvadraters $AUC_{0\text{-}inf}$-gennemsnit for eravacyclin faldt med 4,0 % hos patienter med terminal nyresygdom vs. raske forsøgspersoner ved 90 %-KI (–14,0-12,3).

Nedsat leverfunktion
Det geometriske C_{max}-gennemsnit for eravacyclin steg med hhv. 13,9 %, 16,3 % og 19,7 % hos patienter med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion vs. raske forsøgspersoner. Det geometriske $AUC_{0\text{-}inf}$-gennemsnit for eravacyclin steg med hhv. 22,9 %, 37,9 % og 110,3 % hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion vs. raske forsøgspersoner.

Køn
I en farmakokinetisk populationsanalyse af eravacyclin sås ingen klinisk relevante forskelle mellem kønnene, hvad angår AUC.

Ældre (≥ 65 år)
I en farmakokinetisk populationsanalyse sås ingen klinisk relevante forskelle mellem ældre og yngre personer, hvad angår eravacyclins farmakokinetik.

Legemsvægt
I en farmakokinetisk populationsanalyse er det påvist, at eravacyclins disposition (clearance og volumen) afhænger af legemsvægt. Den deraf følgende forskel i AUC, hvad angår eravacyclin-eksponering, giver dog ikke anledning til dosisjustering inden for de undersøgte vægtintervaller. Der foreligger ingen data for patienter, der vejer over 137 kg. Svær overvægts mulige indvirkning på eravacyclin-eksponering er ikke undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier med gentagne doser eravacyclin hos rotter, hunde og aber sås lymfoid depletion/atrofi i lymfeknuder, milt og brissel, nedsat antal erytrocytter, retikulocytter, leukocytter og trombocytter (hund og abe) i forbindelse med hypocellularitet i knoglemarven samt gastrointestinale bivirkninger (hund og abe). Disse fund var reversible eller delvist reversible efter restitutionsperioder på 3-7 uger.

Der sås misfarvning af knogler (ingen histologiske fund) hos rotter og aber efter 13 ugers dosering, en tilstand, der ikke var fuldt reversibel efter restitutionsperioder på op til 7 uger.

Intravenøs administration af høje doser eravacyclin har været forbundet med hudreaktioner (herunder nældefeber, kløe, hævelse og/eller erytem) i studier af rotter og hunde.

I fertilitetsstudier af hanrotter gav eravacyclin administreret i doser, der gav ca. 5 gange den kliniske eksponering (baseret på AUC), anledning til et signifikant nedsat antal graviditeter. Disse fund var reversible efter en restitutionsperiode på 70 dage (10 uger), svarende til hanrotters spermatogenesecyklus. Der blev også observeret fund i kønsorganerne hos hanrotter i toksicitetsstudierne med gentagne doser i 14 dage eller 13 uger ved eksponeringer, der var 10 eller 5 gange større end den kliniske eksponering baseret på AUC. Observationerne omfattede degeneration af de sædførende kanaler, oligospermi og cellerester i bitestiklerne, spermatidretention i de sædførende kanaler, øget spermatidhovedretention i Sertoli-cellerne samt vakuolisering af Sertoli-celler og nedsat antal sædceller. Der sås ingen negativ påvirkning af parring eller fertiliteten hos hunrotter.

I embryoføtale studier sås ingen bivirkninger hos rotter ved eksponeringer svarende til den kliniske eksponering eller hos kaniner ved eksponeringer, der var 1,9 gange større end den kliniske

eksponering (baseret på AUC). Doser, der var 2 eller 4 gange højere end kliniske eksponering (baseret på AUC), var forbundet med maternel toksicitet (kliniske observationer og reduceret vækst og fødeindtag), reduceret fostervægt og forsinket knogledannelse hos begge arter samt abort hos kaniner.

Dyrestudier viser, at eravacyclin passerer placenta og genfindes i fosterets plasma. Eravacyclin (og metabolitter) udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Eravacyclin er ikke genotoksisk. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med eravacyclin.

Xerava kan muligvis have potentiale til at være meget persistent i ferskvandssediment.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Saltsyre (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Der er påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet efter rekonstitution i hætteglasset i 1 time ved temperaturer på 25 °C.

Der er påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet efter fortynding i 72 timer ved temperaturer på 2 °C-8 °C og i 12 timer ved 25 °C.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 72 timer ved 2 °C-8 °C, medmindre metoden til rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas (10 ml) af glas med klorobutylgummiprop og aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas og multipakninger med 12 (12 pakker á 1) hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forsigtighedsregler

Hætteglassene er kun til engangsbrug.

Der skal anvendes aseptisk teknik, når infusionsvæsken klargøres.

Vejledning i rekonstitution
Det ønskede antal hætteglas skal hver især rekonstitueres med 5 ml vand til injektionsvæsker og drejes forsigtigt rundt, indtil pulveret er helt opløst. Omrystning og hurtige bevægelser skal undgås, da der kan dannes skum.

Rekonstitueret Xerava bør være en klar og bleggul til orange opløsning. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis der er synlige partikler i den, eller hvis den er grumset.

Klargøring af infusionsopløsningen
Inden administration skal den rekonstituerede opløsning fortyndes yderligere med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den beregnede mængde rekonstitueret opløsning bør tilsættes til infusionsposen, så der opnås en målkoncentration på 0,3 mg/ml (inden for et interval på 0,2-0,6 mg/ml). Se eksempler på beregninger i tabel 4.

Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen.

Tabel 4 Eksempler på beregninger for legemsvægt i intervallet 40-200 kg[1]

Patientens vægt (kg)	**Samlet dosis (mg)**	**Antal hætteglas til rekonstitution**	**Samlet volumen, der skal fortyndes (ml)**	**Anbefalet størrelse af infusionsposen**
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

[1] Den nøjagtige dosis skal beregnes ud fra den enkelte patients vægt.

For patienter med en legemsvægt på **≥ 40-49 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 100 ml-infusionspose.

For patienter med en legemsvægt på **50-100 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 250 ml-infusionspose.

For patienter med en legemsvægt på **> 100 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 500 ml-infusionspose.

Infusion
Den klargjorte opløsning skal kontrolleres for synlige partikler inden administration.
Rekonstitueret og fortyndet opløsning, der indeholder synlige partikler, eller som er grumset, bør bortskaffes.

Efter fortynding skal Xerava administreres intravenøst over ca. 1 time.

Den rekonstituerede og fortyndede opløsning må kun administreres som intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Hvis den samme intravenøse slange anvendes til sekventiel infusion af flere forskellige lægemidler, skal den skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1312/001
EU/1/18/1312/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2018
Dato for seneste fornyelse: 12. april 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xerava 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 100 mg eravacyclin.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 20 mg eravacyclin.
Efter yderligere fortynding indeholder 1 ml opløsning 0,6 mg eravacyclin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Bleggult til mørkegult kompakt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xerava er indiceret til behandling af komplicerede intraabdominale infektioner hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

Officielle retningslinjer for forsvarlig brug af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Det anbefalede dosisregime er 1 mg/kg eravacyclin hver 12. time i 4-14 dage.

Potente CYP3A4-inducere
Hos patienter, der samtidig får potente CYP3A4-inducere, er det anbefalede dosisregime 1,5 mg/kg eravacyclin hver 12. time i 4-14 dage (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ældre (≥ 65 år)
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter i hæmodialyse. Eravacyclin kan administreres uden hensyn til tidspunkterne for hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk population
Xeravas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Xerava bør ikke anvendes hos børn under 8 år, da tændernes misfarves (se pkt. 4.4 og 4.6).

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Xerava administreres kun ved intravenøs infusion over ca. 1 time (se pkt. 4.4).

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Overfølsomhed over for antibiotika i tetracyclin-klassen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Anafylaktiske reaktioner

Alvorlige og i nogle tilfælde letale overfølsomhedsreaktioner kan opstå og er blevet indberettet ved anvendelse af andre antibiotika i tetracyclin-klassen (se pkt. 4.3). Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner, skal behandlingen med eravacyclin straks seponeres, og der skal iværksættes relevant nødbehandling.

Clostridioides difficile-relateret diarré

Der er rapporteret om antibiotika-relateret kolitis og pseudomembranøs kolitis ved anvendelse af næsten alle antibiotika, og disse bivirkninger kan være lette til livstruende. Det er vigtigt at tage denne diagnose i betragtning hos patienter, der får diarré under eller efter behandling med eravacyclin (se pkt. 4.8). I disse tilfælde bør seponering af eravacyclin, understøttende behandling samt specifik behandling for *Clostridioides difficile* overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Reaktioner på infusionsstedet

Eravacyclin administreres ved intravenøs infusion med en infusionstid på ca. 1 time for at minimere risikoen for reaktioner på infusionsstedet. I kliniske studier er der observeret erytem, smerter/ømhed, flebitis og tromboflebitis ved infusionsstedet (se pkt. 4.8). Ved alvorlige reaktioner skal eravacyclin seponeres, indtil der er etableret et nyt indgivelsessted til intravenøs infusion. Yderligere foranstaltninger til at mindske forekomsten og sværhedsgraden af reaktioner på infusionsstedet kan være at nedsætte infusionshastigheden og/eller koncentrationen af eravacyclin.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Længere tids brug kan føre til kraftig vækst af ikke-følsomme mikroorganismer, herunder svampe. Hvis der opstår en superinfektion under behandlingen, kan det nødvendiggøre seponering. Andre relevante foranstaltninger bør træffes og en alternativ antimikrobiel behandling overvejes i henhold til de aktuelle terapeutiske retningslinjer.

Pankreatitis

Der er rapporteret om pankreatitis ved anvendelse af eravacyclin, i nogle tilfælde af svær grad (se pkt. 4.8). Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal eravacyclin seponeres.

Pædiatrisk population

Xerava bør ikke anvendes i tandudviklingsperioden (dvs. i 2. og 3. graviditetstrimester og hos børn under 8 år), da det kan forårsage permanent misfarvning af tænderne (fra gullig til gråbrun) (se pkt. 4.2 og 4.6).

Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-inducere

Lægemidler, der inducerer CYP3A4, forventes at øge hastigheden og omfanget af eravacyclins metabolisering. CYP3A4-inducere virker på en tidsafhængig måde, og det kan tage op til 2 uger at opnå maksimal effekt efter påbegyndelse. På samme måde kan CYP3A4-induktion være mindst 2 uger om at fortage sig ved seponering. Samtidig administration af en potent CYP3A4-inducer (f.eks. phenobarbital, rifampicin, karbamazepin, phenytoin eller prikbladet perikon) forventes at reducere effekten af eravacyclin (se pkt. 4.2 og 4.5).

Patienter med svært nedsat leverfunktion

Eksponeringen kan øges hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Derfor bør disse patienter overvåges for bivirkninger (se pkt. 4.8), navnlig hvis de er overvægtige og/eller samtidig behandles med potente CYP3A-hæmmere, hvilket kan øge eksponeringen yderligere (se pkt. 4.5 og 5.2). I disse tilfælde kan der ikke gives nogen dosisanbefalinger.

Begrænsede kliniske data

I kliniske studier af komplicerede intraabdominale infektioner var der ingen immunkompromitterede patienter, og størstedelen af dem (80 %) havde APACHE II-scorer <10 ved *baseline*. 5,4 % af patienterne havde samtidig bakteriæmi ved *baseline*, og 34 % havde kompliceret appendicitis.

Koagulopati
Eravacyclin kan forlænge både protrombintid (PT) og aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT). Derudover er hypofibrinogenæmi blevet rapporteret ved brug af eravacyclin. Derfor bør blodkoagulationsparametre såsom PT eller anden passende antikoagulationstest, herunder blodets fibrinogenniveau, overvåges før behandlingsstart med eravacyclin og regelmæssigt under behandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidler, der kan påvirke eravacyclins farmakokinetik

Samtidig administration af den potente CYP3A4/3A5-inducer rifampicin ændrede eravacyclins farmakokinetik ved at reducere eksponeringen med ca. 32 % og øge clearance med ca. 54 %. Eravacyclin-dosis bør øges med ca. 50 % (1,5 mg/kg intravenøst hver 12. time) ved samtidig administration af rifampicin eller andre potente CYP3A-inducere som f.eks. phenobarbital, karbamazepin, phenytoin eller prikbladet perikon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig administration af den potente CYP3A-hæmmer itraconazol ændrede eravacyclins farmakokinetik ved at øge C_{max} med ca. 5 % og AUC_{0-24} med ca. 23 % samt reducere clearance. Den øgede eksponering er sandsynligvis ikke klinisk signifikant. Det er således ikke nødvendigt at justere dosis, når eravacyclin administreres samtidig med CYP3A-hæmmere. Patienter, der får potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ritonavir, itraconazol eller clarithromycin) med en kombination af faktorer, der kan øge eksponeringen, herunder svært nedsat leverfunktion og/eller overvægt, bør imidlertid overvåges for bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det er påvist *in vitro*, at eravacyclin er et substrat for transporterne P-gp, OATP1B1 og OATP1B3. En lægemiddelinteraktion *in vivo* kan ikke udelukkes, og samtidig administration af eravacyclin og andre lægemidler, der hæmmer disse transportere, kan øge plasmakoncentrationen af eravacyclin (eksempler på OATP1B1/3-hæmmere: atazanavir, cyclosporin, lopinavir og saquinavir).

Eravacyclins potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

In vitro er eravacyclin og dets metabolitter ikke hæmmere eller inducere af CYP-enzymer eller transportproteiner (se pkt. 5.2). Der forventes derfor ingen interaktioner med lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller transportere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger kun begrænsede data fra anvendelse af eravacyclin hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt.

Som for andre antibiotika i tetracyclin-klassen kan eravacyclin forårsage permanente tanddefekter (misfarvning og emaljedefekter) og forsinkede ossifikationsprocesser hos fostre, der eksponeres *in utero* i 2. og 3. trimester, på grund af akkumulering i væv med høj kalciumomsætning og dannelse af kalciumkelat-komplekser (se pkt. 4.4 og 5.3). Xerava bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver anvendelse af eravacyclin.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør undgå graviditet, mens de får eravacyclin.

Amning

Det er ukendt, om eravacyclin og dets metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eravacyclin og dets metabolitter udskilles i human mælk (se pkt. 5.3).

Længere tids anvendelse af andre tetracycliner under amning kan resultere i signifikant absorption hos det ammede barn og anbefales ikke, da der kan være risiko for misfarvning af tænderne og forsinkede ossifikationsprocesser hos det ammede barn.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Xerava seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om eravacyclins indvirkning på fertiliteten. Eravacyclin havde indvirkning på parringen og fertiliteten hos hanrotter ved klinisk relevante eksponeringer (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Eravacyclin kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan forekomme efter administration af eravacyclin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger i kliniske studier af patienter med komplicerede intraabdominale infektioner i behandling med eravacyclin (n = 576) var kvalme (3,0 %), opkastning, flebitis ved infusionsstedet (begge 1,9 %), flebitis (1,4 %), trombose ved infusionsstedet (0,9 %), diarré (0,7 %), erytem ved indstiksstedet (0,5 %), hyperhidrose, tromboflebitis, hypoæstesi ved infusionsstedet og hovedpine (hver 0,3 %), og de var typisk af let til moderat sværhedsgrad.

Oversigt over bivirkninger

Bivirkninger, der er set ved eravacyclin, er vist i tabel 1. Bivirkningerne er inddelt efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

Tabel 1 Oversigt over bivirkninger ved eravacyclin i kliniske studier

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Hypofibrinogenæmi Øget international normaliseret ratio (INR) Forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) Forlænget protrombintid (PT)	
Immunsystemet		Overfølsomhed
Nervesystemet		Svimmelhed Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Tromboflebitis[a] Flebitis[b]	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Opkastning	Pankreatitis Diarré
Lever og galdeveje		Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) Hyperbilirubinæmi
Hud og subkutane væv		Udslæt Hyperhidrose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på infusionsstedet[c]	

a. Tromboflebitis omfatter de foretrukne termer tromboflebitis og trombose ved infusionsstedet
b. Flebitis omfatter de foretrukne termer flebitis, flebitis ved infusionsstedet, overfladisk flebitis og flebitis ved injektionsstedet
c. Reaktion på infusionsstedet omfatter de foretrukne termer erytem ved injektionsstedet, hypoæstesi ved infusionsstedet, erytem ved indstiksstedet og smerter ved indstiksstedet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på infusionsstedet
Der er rapporteret om lette til moderate reaktioner på infusionsstedet, herunder smerter eller ubehag, erytem og hævelse eller inflammation ved injektionsstedet samt overfladisk tromboflebitis og/eller flebitis hos patienter i behandling med eravacyclin. Reaktionerne på infusionsstedet kan mindskes ved at reducere eravacyclin-koncentrationen eller infusionshastigheden.

Klasseeffekter for tetracycliner
Klasseeffekter for tetracycliner omfatter lysfølsomhed, *pseudotumor cerebri* og anti-anabolisk indvirkning, der har ført til forhøjet karbamid, azotæmi, acidose og hyperfosfatæmi.

Diarré
Klasseeffekter for antibiotika omfatter pseudomembranøs kolitis og kraftig vækst af ikke-følsomme organismer, herunder svampe (se pkt. 4.4). I kliniske studier sås behandlingsrelateret diarré hos 0,7 % af patienterne, hvor alle tilfældene var lette.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

I forsøg, hvor der blev administreret op til 3 mg/kg eravacyclin til raske forsøgspersoner, blev det observeret, at højere doser end den anbefalede dosis medførte en højere forekomst af kvalme og opkastning.

Ved mistanke om overdosering bør Xerava seponeres og patienten overvåges for bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, tetracycliner, ATC-kode: J01AA13.

Virkningsmekanisme

Eravacyclins virkningsmekanisme involverer ødelæggelse af bakteriens proteinsyntese ved at binde til ribosomunderenheden 30S og dermed forhindre inkorporering af aminosyrerester i elongerende peptidkæder.

C-7- og C-9-substitutionerne i eravacyclin er ikke til stede i nogen naturligt forekommende eller semisyntetiske tetracycliner; substitutionsmønsteret formidler mikrobiologisk aktivitet, herunder retention af *in vitro*-styrke mod grampositive og gramnegative stammer, der udtrykker en eller flere tetracyclin-specifikke resistensmekanismer (dvs. efflux-medieret af tet(A), tet(B) og tet(K) og ribosomal beskyttelse som kodet af tet(M) og tet(Q)). Eravacyclin er ikke et substrat for MepA-pumpen hos *Staphylococcus aureus*, der er beskrevet som en resistensmekanisme for tigecyclin. Eravacyclin påvirkes heller ikke af aminoglykosid-inaktiverende eller -modificerende enzymer.

Resistensmekanisme

Resistens over for eravacyclin er observeret hos *Enterococcus* med mutationer i rpsJ. Der er ingen target-baseret krydsresistens mellem eravacyclin og andre klasser af antibiotika som f.eks. quinoloner, penicilliner, cephalosporiner og carbapenemer.

Andre bakterielle resistensmekanismer, der potentielt kan indvirke på eravacyclin, er relateret til opreguleret, ikke-specifik intrinsisk multiresistent (MDR) efflux.

Grænseværdier ved følsomhedstest

De MIC-grænseværdier (mindste hæmmende koncentration), der er defineret for eravacyclin af EUCAST-komitéen (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), er:

Tabel 2 MIC-grænseværdier (mindste hæmmende koncentration) for eravacyclin for forskellige patogener

Patogen	MIC-grænseværdier (µg/ml)	
	Følsom (S ≤)	Resistent (R >)
Escherichia coli	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25
Enterococcus spp.	0,125	0,125
Streptococcus spp. (*viridans*)	0,125	0,125

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er påvist, at arealet under plasmakoncentration-tid-kurven (AUC) divideret med MIC-værdien (mindste hæmmende koncentration) for eravacyclin er den bedste prediktor for effekt *in vitro* ved brug af humane *steady state*-eksponeringer i en kemostat og bekræftet *in vivo* i infektionsmodeller hos dyr.

Klinisk effekt mod specifikke patogener

I kliniske forsøg er der påvist effekt mod de patogener, der er anført for komplicerede intraabdominale infektioner, hvor der sås følsomhed for eravacyclin *in vitro*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Streptococcus* spp. (*viridans*)

Antibakteriel aktivitet mod andre relevante patogener

In vitro-data tyder på, at følgende patogen ikke er følsomt over for eravacyclin:
- *Pseudomonas aeruginosa*

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af forsøg med Xerava i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved komplicerede intraabdominale infektioner (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Eravacyclin administreres intravenøst og har derfor en biotilgængelighed på 100 %.

De gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for eravacyclin efter enkelte eller flere intravenøse infusioner (over 60 minutter) af 1 mg/kg til raske voksne hver 12. time er vist i tabel 3.

Tabel 3 Gennemsnitlige (% CV) farmakokinetiske plasma-parametre for eravacyclin efter enkelte eller flere intravenøse infusioner til raske voksne

Eravacyclin-dosis		Farmakokinetiske parametre — aritmetisk gennemsnit (% CV)			
		C_{max} (ng/ml)	t_{max}[a] (t)	AUC_{0-12}[b] (ng*t/ml)	$t_{1/2}$ (t)
1,0 mg/kg intravenøst hver 12. time (n = 6)	Dag 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dag 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

[a] Gennemsnit (interval) angivet

[b] AUC for dag 1 = AUC_{0-12} efter første dosis, og AUC for dag 10 = *steady state*-AUC_{0-12}

Fordeling

Eravacyclins binding til humane plasmaproteiner *in vitro* øges med stigende koncentrationer (hhv. 79 %, 86 % og 90 % ved 0,1, 1 og 10 µg/ml). Det gennemsnitlige (% CV) fordelingsvolumen ved *steady state* hos raske, normale forsøgspersoner efter 1 mg/kg hver 12. time er ca. 321 l (6,35), hvilket er mere end den samlede kropsvæske.

Biotransformation

Uomdannet eravacyclin er den største lægemiddelrelaterede komponent i humant plasma og human urin. Eravacyclin metaboliseres fortrinsvis ved CYP3A4- og FMO-medieret oxidering af pyrrolidin-ringen til TP-6208 og ved kemisk epimerisering ved C-4 til TP-498. Der dannes desuden færre metabolitter ved glukuronidering, oxidering og hydrolyse. TP-6208 og TP-498 anses ikke for at være farmakologisk aktive.

Eravacyclin er et substrat for transporterne P-gp, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke for BCRP.

Elimination

Eravacyclin udskilles i både urin og fæces. Nyreclearance og biliær/direkte intestinal udskillelse står for hhv. ca. 35 % og 48 % af den totale clearance efter administration af en enkelt intravenøs dosis på 60 mg ^{14}C-eravacyclin.

Linearitet/non-linearitet

C_{max} og AUC for eravacyclin hos raske voksne øges omtrent proportionalt med stigningen i dosis. Der ses en akkumulation på ca. 45 % efter intravenøs indgift af 1 mg/kg hver 12. time.

Inden for de multidoser af intravenøst eravacyclin, der er undersøgt i kliniske studier, ses linearitet i de farmakokinetiske parametre AUC og C_{max}, men med stigende doser er stigningen i såvel AUC som C_{max} lidt mindre end dosisproportional.

Potentiale for lægemiddelinteraktioner

Eravacyclin og dets metabolitter er ikke hæmmere af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 *in vitro*. Eravacyclin, TP-498 og TP-6208 er ikke inducere af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4.

Eravacyclin, TP-498 og TP-6208 er ikke hæmmere af transporterne BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 og MATE2-K. Metabolitterne TP-498 og TP-6208 er ikke hæmmere af P-gp *in vitro*.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Det geometriske mindste kvadraters C_{max}-gennemsnit for eravacyclin steg med 8,8 % hos patienter med terminal nyresygdom vs. raske forsøgspersoner ved 90 %KI -19,4;45,2). Det geometriske mindste kvadraters $AUC_{0\text{-}inf}$-gennemsnit for eravacyclin faldt med 4,0 % hos patienter med terminal nyresygdom vs. raske forsøgspersoner ved 90 %-KI (–14,0-12,3).

Nedsat leverfunktion
Det geometriske C_{max}-gennemsnit for eravacyclin steg med hhv. 13,9 %, 16,3 % og 19,7 % hos patienter med let (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og svært (Child-Pugh C) nedsat leverfunktion vs. raske forsøgspersoner. Det geometriske $AUC_{0\text{-}inf}$-gennemsnit for eravacyclin steg med hhv. 22,9 %, 37,9 % og 110,3 % hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion vs. raske forsøgspersoner.

Køn
I en farmakokinetisk populationsanalyse af eravacyclin sås ingen klinisk relevante forskelle mellem kønnene, hvad angår AUC.

Ældre (≥ 65 år)
I en farmakokinetisk populationsanalyse sås ingen klinisk relevante forskelle mellem ældre og yngre personer, hvad angår eravacyclins farmakokinetik.

Legemsvægt
I en farmakokinetisk populationsanalyse er det påvist, at eravacyclins disposition (clearance og volumen) afhænger af legemsvægt. Den deraf følgende forskel i AUC, hvad angår eravacyclin-eksponering, giver dog ikke anledning til dosisjustering inden for de undersøgte vægtintervaller. Der foreligger ingen data for patienter, der vejer over 137 kg. Svær overvægts mulige indvirkning på eravacyclin-eksponering er ikke undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier med gentagne doser eravacyclin hos rotter, hunde og aber sås lymfoid depletion/atrofi i lymfeknuder, milt og brissel, nedsat antal erytrocytter, retikulocytter, leukocytter og trombocytter (hund og abe) i forbindelse med hypocellularitet i knoglemarven samt gastrointestinale bivirkninger (hund og abe). Disse fund var reversible eller delvist reversible efter restitutionsperioder på 3-7 uger.

Der sås misfarvning af knogler (ingen histologiske fund) hos rotter og aber efter 13 ugers dosering, en tilstand, der ikke var fuldt reversibel efter restitutionsperioder på op til 7 uger.

Intravenøs administration af høje doser eravacyclin har været forbundet med hudreaktioner (herunder nældefeber, kløe, hævelse og/eller erytem) i studier af rotter og hunde.

I fertilitetsstudier af hanrotter gav eravacyclin administreret i doser, der gav ca. 5 gange den kliniske eksponering (baseret på AUC), anledning til et signifikant nedsat antal graviditeter. Disse fund var reversible efter en restitutionsperiode på 70 dage (10 uger), svarende til hanrotters spermatogenesecyklus. Der blev også observeret fund i kønsorganerne hos hanrotter i toksicitetsstudierne med gentagne doser i 14 dage eller 13 uger ved eksponeringer, der var 10 eller 5 gange større end den kliniske eksponering baseret på AUC. Observationerne omfattede degeneration af de sædførende kanaler, oligospermi og cellerester i bitestiklerne, spermatidretention i de sædførende kanaler, øget spermatidhovedretention i Sertoli-cellerne samt vakuolisering af Sertoli-celler og nedsat antal sædceller. Der sås ingen negativ påvirkning af parring eller fertiliteten hos hunrotter.

I embryoføtale studier sås ingen bivirkninger hos rotter ved eksponeringer svarende til den kliniske eksponering eller hos kaniner ved eksponeringer, der var 1,9 gange større end den kliniske

eksponering (baseret på AUC). Doser, der var 2 eller 4 gange højere end kliniske eksponering (baseret på AUC), var forbundet med maternel toksicitet (kliniske observationer og reduceret vækst og fødeindtag), reduceret fostervægt og forsinket knogledannelse hos begge arter samt abort hos kaniner.

Dyreforsøg viser, at eravacyclin passerer placenta og genfindes i fosterets plasma. Eravacyclin (og metabolitter) udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Eravacyclin er ikke genotoksisk. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med eravacyclin.

Xerava kan muligvis have potentiale til at være meget persistent i ferskvandssediment.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (til justering af pH)
Saltsyre (til justering af pH)

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Der er påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet efter rekonstitution i hætteglasset i 1 time ved temperaturer på 25 °C.

Der er påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet efter fortynding i 72 timer ved temperaturer på 2 °C-8 °C og i 12 timer ved 25 °C.

Ud fra en mikrobiologisk betragtning bør præparatet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 72 timer ved 2 °C-8 °C, medmindre metoden til rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas (10 ml) af glas med butylgummiprop og aluminiumshætte.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas, 10 hætteglas og multipakninger med 12 (12 pakninger á 1) hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forsigtighedsregler

Hætteglassene er kun til engangsbrug.

Der skal anvendes aseptisk teknik, når infusionsvæsken klargøres.

Vejledning i rekonstitution
Det ønskede antal hætteglas skal hver især rekonstitueres med 5 ml vand til injektionsvæsker eller med 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og drejes forsigtigt rundt, indtil pulveret er helt opløst. Omrystning og hurtige bevægelser skal undgås, da der kan dannes skum.

Rekonstitueret Xerava bør være en klar og bleggul til orange opløsning. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis der er synlige partikler i den, eller hvis den er grumset.

Klargøring af infusionsopløsningen
Inden administration skal den rekonstituerede opløsning fortyndes yderligere med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den beregnede mængde rekonstitueret opløsning bør tilsættes til infusionsposen, så der opnås en målkoncentration på 0,3 mg/ml (inden for et interval på 0,2-0,6 mg/ml). Se eksempler på beregninger i tabel 4.

Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen.

Tabel 4 **Eksempler på beregninger for legemsvægt i intervallet 40-200 kg[1]**

Patientens vægt (kg)	**Samlet dosis (mg)**	**Antal hætteglas til rekonstitution**	**Samlet volumen, der skal fortyndes (ml)**	**Anbefalet størrelse af infusionsposen**
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

[1] Den nøjagtige dosis skal beregnes ud fra den enkelte patients vægt.

For patienter med en legemsvægt på **≥ 40-49 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 100 ml-infusionspose.

For patienter med en legemsvægt på **50-100 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 250 ml-infusionspose.

For patienter med en legemsvægt på **> 100 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 500 ml-infusionspose.

Infusion
Den klargjorte opløsning skal kontrolleres for synlige partikler inden administration.
Rekonstitueret og fortyndet opløsning, der indeholder synlige partikler, eller som er grumset, bør bortskaffes.

Efter fortynding skal Xerava administreres intravenøst over ca. 1 time.

Den rekonstituerede og fortyndede opløsning må kun administreres som intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Hvis den samme intravenøse slange anvendes til sekventiel infusion af flere forskellige lægemidler, skal den skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1312/003
EU/1/18/1312/004
EU/1/18/1312/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2018
Dato for seneste fornyelse: 12. april 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Xerava 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Xerava 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Patheon Italia S.p.A.
2° Trav. SX. Via Morolense, 5
03013 Ferentino (FR)
Italien
På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON: 1 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xerava 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eravacyclin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mg eravacyclin,
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 10 mg eravacyclin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1312/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON: MULTIPAKNING, INDEHOLDER BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xerava 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eravacyclin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mg eravacyclin,
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 10 mg eravacyclin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Multipakning: 12 (12x1) hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den indre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1312/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON: MULTIPAKNING, UDEN BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xerava 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eravacyclin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mg eravacyclin,
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 10 mg eravacyclin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas. Del af multipakning. Sælges ikke separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1312/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xerava 50 mg pulver til koncentrat
eravacyclin
i.v. efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON: 1 HÆTTEGLAS, 10 HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xerava 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eravacyclin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg eravacyclin,
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 20 mg eravacyclin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1312/003 1 hætteglas
EU/1/18/1312/005 10 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON: MULTIPAKNING, INDEHOLDER BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xerava 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eravacyclin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg eravacyclin,
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 20 mg eravacyclin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Multipakning: 12 (12x1) hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i den indre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1312/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON: MULTIPAKNING, UDEN BLUE BOX

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xerava 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eravacyclin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg eravacyclin.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 20 mg eravacyclin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyre.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas. Del af multipakning. Sælges ikke separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1312/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xerava 100 mg pulver til koncentrat
eravacyclin
i.v. efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xerava 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eravacyclin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Xerava
3. Sådan vil du få Xerava
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Xerava er et antibiotisk lægemiddel, der indeholder det aktive stof eravacyclin. Det tilhører en gruppe af antibiotika, der hedder tetracycliner, som virker ved at stoppe væksten af visse smitsomme bakterier.

Anvendelse

Xerava anvendes til at behandle voksne med en kompliceret maveinfektion.

2. Det skal du vide, før du får Xerava

Du må ikke få Xerava

- hvis du er allergisk over for eravacyclin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for tetracyclin-holdige antibiotika (f.eks. minocyclin og doxycyclin), fordi du så også kan være allergisk over for eravacyclin.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge sygeplejersken, før du får Xerava, hvis du er bekymret for noget af følgende:

Anafylaktiske reaktioner

Anafylaktiske (allergiske) reaktioner er rapporteret ved behandling med andre tetracyclin-holdige antibiotika. De kan udvikles pludseligt og være livstruende. **Søg straks lægehjælp**, hvis du tror, at du oplever en anafylaktisk reaktion under behandlingen med Xerava. Symptomerne er udslæt, hævelse i

ansigtet, ørhed eller svimmelhed, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær, hurtig hjerterytme eller bevidsthedstab (se også pkt. 4).

Diarré

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, hvis du har diarré, før du får Xerava. Hvis du får diarré under eller efter behandlingen, skal du **straks fortælle det til din læge**. Du må ikke tage medicin mod diarré, før du har talt med lægen (se også pkt. 4).

Reaktioner på infusionsstedet

Xerava gives som infusionsvæske (drop) i en blodåre. **Fortæl det til din læge eller sygeplejersken**, hvis du bemærker noget af følgende på infusionsstedet under eller efter behandlingen: rødme, udslæt, betændelse, smerter eller ømhed.

Ny infektion

Selvom Xerava slår visse bakterier ihjel, kan andre bakterier og svampe fortsat vokse. Det kaldes 'overvækst' eller 'superinfektion'. Din læge vil overvåge dig nøje for nye infektioner eller standse behandlingen med Xerava og om nødvendigt give dig en anden behandling.

Pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen)

Kraftige smerter i maven og ryggen med feber kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger under behandlingen med Xerava.

Leverproblemer

Fortæl det til din læge, hvis du har leverproblemer, eller hvis du er overvægtig, især hvis du samtidig tager itraconazol (et lægemiddel til behandling af svampeinfektioner), ritonavir (et lægemiddel til behandling af virusinfektioner) eller clarithromycin (et antibiotikum), da din læge så vil overvåge dig for bivirkninger.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke bruges til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos disse grupper. Xerava må ikke anvendes hos børn under 8 år, da det kan medføre varige skader på deres tænder, f.eks. misfarvning.

Brug af anden medicin sammen med Xerava

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin (herunder rifampicin og clarithromycin (antibiotika), phenobarbital, karbamazepin og phenytoin (mod epilepsi), prikbladet perikon (naturlægemiddel mod depression og angst), itraconazol (mod svampeinfektioner), ritonavir, atazanavir, lopinavir og saquinavir (mod virusinfektioner) og cyclosporin (anvendes til at dæmpe immunforsvaret)).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Xerava anbefales ikke under graviditet, da det kan:

- give varig misfarvning af dit ufødte barns tænder
- forsinke den naturlige dannelse af knoglerne hos dit ufødte barn.

Det er ukendt, om Xerava udskilles i human mælk. Længere tids anvendelse af andre lignende antibiotiske lægemidler hos ammende mødre kan give varig misfarvning af børnenes tænder. Spørg din læge til råds, før du ammer dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xerava kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, ør eller ustabil efter at have fået dette lægemiddel.

3. Sådan vil du få Xerava

Du vil få Xerava indgivet af en læge eller en sygeplejerske.

Den anbefalede dosis til voksne er baseret på legemsvægt og er 1 mg/kg hver 12. time.
Din læge kan øge dosen (1,5 mg/kg hver 12. time), hvis du tager andre lægemidler som f.eks. rifampicin, phenobarbital, karbamazepin, phenytoin eller prikbladet perikon.

Du vil få det gennem et drop direkte ind i en blodåre (intravenøst) i løbet af ca. 1 time.

Et behandlingsforløb varer typisk 4-14 dage. Din læge vil beslutte, hvor lang tid du skal behandles.

Hvis du har fået for meget Xerava

Du vil få Xerava indgivet på et hospital af en læge eller en sygeplejerske. Det er derfor usandsynligt, at du vil få for meget af det. Kontakt lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du tror, at du måske har fået for meget Xerava.

Hvis du har glemt en dosis

Du vil få Xerava indgivet på et hospital af en læge eller en sygeplejerske. Det er derfor usandsynligt, at du vil glemme en dosis. Kontakt lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du tror, at en dosis måske er glemt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Søg straks lægehjælp, hvis du tror, at du oplever en anafylaktisk reaktion eller får et eller flere af følgende symptomer under behandlingen med Xerava:

- udslæt
- hævelse i ansigtet
- følelse af uklarhed eller besvimelse
- trykken for brystet
- vejrtrækningsbesvær
- hurtig hjerterytme
- bevidsthedstab.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får diarré under eller efter behandlingen. Du må ikke tage medicin mod diarré, før du har talt med lægen.

Andre bivirkninger:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- kvalme
- opkastning
- betændelse og smerter forårsaget af blodpropper på injektionsstedet (tromboflebitis)
- betændelse i en blodåre, der forårsager smerter og hævelse (flebitis)
- rødme eller hævelse på injektionsstedet
- lavt fibrinogenniveau i blodet (et protein involveret i blodets størkning)
- laboratoriemålinger af nedsat evne til at danne blodpropper

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- diarré
- allergisk reaktion
- betændelse i bugspytkirtlen, som kan medføre kraftige smerter i maven eller ryggen (pankreatitis)
- udslæt
- svimmelhed
- hovedpine
- øget svedtendens
- unormale blodtal i leverfunktionstest.

Fortæl det til din læge eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af disse bivirkninger.

Andre tetracyclin-holdige antibiotika
Der er rapporteret om andre bivirkninger ved andre tetracyclin-holdige antibiotika, herunder minocyclin og doxycyclin. Disse omfatter lysfølsomhed, hovedpine, synsforstyrrelser og unormale blodprøver. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger under behandling med Xerava.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og kartonen efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

Når pulveret er blevet blandet med vand og fortyndet, bør du få infusionsvæsken med det samme. Hvis du ikke får den med det samme, kan den opbevares ved stuetemperatur og anvendes inden for 12 timer.

Rekonstituerete Xerava bør være en klar og bleggul til orange opløsning. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis der er synlige partikler i den, eller hvis den er grumset.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xerava indeholder:

- Aktivt stof: eravacyclin. Hvert hætteglas indeholder 50 mg eravacyclin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

Xerava er et bleggult til mørkegult kompakt pulver i et 10 ml-hætteglas. Pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat), vil blive rekonstitueret i hætteglasset med 5 ml vand til injektionsvæsker. Den rekonstituerede opløsning trækkes op af hætteglasset og tilsættes en infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning (foregår på hospitalet).

Xerava fås i pakninger med 1 hætteglas eller multipakninger bestående af 12 kartoner med hver 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Fremstiller

Patheon Italia S.p.A.
2° Trav. SX. Via Morolense, 5
03013 Ferentino (FR)
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Magyarország** PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	**Malta** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Nederland** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Eesti PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Norge** PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatris Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	**Österreich** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatris Pharmaceuticals, S.L. Tel: + 34 900 102 712	**Polska** Viatris Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatris Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	**Portugal** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**România** BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Slovenija** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Pharma GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	**Slovenská republika** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Viatris Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	**Suomi/Finland** PAION Pharma GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Pharma GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	**Sverige** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**United Kingdom (Northern Ireland)** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: http://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vigtigt: Se produktresuméet, før lægemidlet ordineres.

Xerava skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker og fortyndes derefter med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Xerava må ikke blandes med andre lægemidler. Hvis den samme intravenøse slange anvendes til sekventiel infusion af forskellige lægemidler, skal den skylles med en natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Dosen bør beregnes på basis af patientens vægt (1 mg/kg legemsvægt).

Vejledning i rekonstitution

Der skal anvendes aseptisk teknik, når infusionsvæsken klargøres. Hvert hætteglas bør rekonstitueres med 5 ml vand til injektionsvæsker og omrystes forsigtigt, indtil pulveret er helt opløst. Kraftig omrystning og hurtige bevægelser skal undgås, da der kan dannes skum.

Rekonstitueret Xerava bør være en klar og bleggul til orange opløsning. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis der er synlige partikler i den, eller hvis den er grumset.

Klargøring af infusionsopløsningen

Inden administration skal den rekonstituerede opløsning fortyndes yderligere med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den beregnede mængde rekonstitueret opløsning bør tilsættes til infusionsposen, så der opnås en målkoncentration på 0,3 mg/ml (inden for et interval på 0,2-0,6 mg/ml). Se eksempler på beregninger i tabel 1.

Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen.

Tabel 1 Eksempler på beregninger for legemsvægt i intervallet 40-200 kg[1]

Patientens vægt (kg)	**Samlet dosis (mg)**	**Antal hætteglas til rekonstitution**	**Samlet volumen, der skal fortyndes (ml)**	**Anbefalet størrelse af infusionsposen**
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

[1] Den nøjagtige dosis skal beregnes ud fra den enkelte patients vægt.

For patienter med en legemsvægt på **≥ 40-49 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 100 ml-infusionspose.

For patienter med en legemsvægt på **50-100 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 250 ml-infusionspose.

For patienter med en legemsvægt på> **100 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 500 ml-infusionspose.

Infusion

Infusionsopløsningen skal kontrolleres for synlige partikler inden administration.

Rekonstitueret og fortyndet opløsning, der indeholder synlige partikler, eller som er grumset, bør bortskaffes.

Efter fortynding skal Xerava administreres intravenøst over ca. 1 time. Det anbefalede doseringsregime for Xerava er 1 mg/kg hver 12. time i 4-14 dage.

Den rekonstituerede og fortyndede opløsning må kun administreres som intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Kun til engangsbrug; eventuelle rester af opløsningen skal bortskaffes.

Indlægsseddel: Information til patienten

Xerava 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eravacyclin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Xerava
3. Sådan vil du få Xerava
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Xerava er et antibiotisk lægemiddel, der indeholder det aktive stof eravacyclin. Det tilhører en gruppe af antibiotika, der hedder tetracycliner, som virker ved at stoppe væksten af visse smitsomme bakterier.

Anvendelse

Xerava anvendes til at behandle voksne med en kompliceret maveinfektion.

2. Det skal du vide, før du får Xerava

Du må ikke få Xerava

- hvis du er allergisk over for eravacyclin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er allergisk over for tetracyclin-holdige antibiotika (f.eks. minocyclin og doxycyclin), fordi du så også kan være allergisk over for eravacyclin.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med din læge eller sygeplejersken, før du får Xerava, hvis du er bekymret for noget af følgende:

Anafylaktiske reaktioner
Anafylaktiske (allergiske) reaktioner er rapporteret ved behandling med andre tetracyclin-holdige antibiotika. De kan udvikles pludseligt og være livstruende. **Søg straks lægehjælp**, hvis du tror, at du oplever en anafylaktisk reaktion under behandlingen med Xerava. Symptomerne er udslæt, hævelse i

ansigtet, ørhed eller svimmelhed, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær, hurtig hjerterytme eller bevidsthedstab (se også pkt. 4).

Diarré
Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, hvis du har diarré, før du får Xerava. Hvis du får diarré under eller efter behandlingen, skal du **straks fortælle det til din læge**. Du må ikke tage medicin mod diarré, før du har talt med lægen (se også pkt. 4).

Reaktioner på infusionsstedet
Xerava gives som infusionsvæske (drop) i en blodåre. **Fortæl det til din læge eller sygeplejersken**, hvis du bemærker noget af følgende på infusionsstedet under eller efter behandlingen: rødme, udslæt, betændelse, smerter eller ømhed.

Ny infektion
Selvom Xerava slår visse bakterier ihjel, kan andre bakterier og svampe fortsat vokse. Det kaldes 'overvækst' eller 'superinfektion'. Din læge vil overvåge dig nøje for nye infektioner eller standse behandlingen med Xerava og om nødvendigt give dig en anden behandling.

Pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen)
Kraftige smerter i maven og ryggen med feber kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger under behandlingen med Xerava.

Leverproblemer
Fortæl det til din læge, hvis du har leverproblemer, eller hvis du er overvægtig, især hvis du samtidig tager itraconazol (et lægemiddel til behandling af svampeinfektioner), ritonavir (et lægemiddel til behandling af virusinfektioner) eller clarithromycin (et antibiotikum), da din læge så vil overvåge dig for bivirkninger.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke bruges til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos disse grupper. Xerava må ikke anvendes hos børn under 8 år, da det kan medføre varige skader på deres tænder, f.eks. misfarvning.

Brug af anden medicin sammen med Xerava

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin (herunder rifampicin og clarithromycin (antibiotika), phenobarbital, karbamazepin og phenytoin (mod epilepsi), prikbladet perikon (naturlægemiddel mod depression og angst), itraconazol (mod svampeinfektioner), ritonavir, atazanavir, lopinavir og saquinavir (mod virusinfektioner) og cyclosporin (anvendes til at dæmpe immunforsvaret)).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Xerava anbefales ikke under graviditet, da det kan:

- give varig misfarvning af dit ufødte barns tænder
- forsinke den naturlige dannelse af knoglerne hos dit ufødte barn.

Det er ukendt, om Xerava udskilles i human mælk. Længere tids anvendelse af andre lignende antibiotiske lægemidler hos ammende mødre kan give varig misfarvning af børnenes tænder. Spørg din læge til råds, før du ammer dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xerava kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, ør eller ustabil efter at have fået dette lægemiddel.

3. Sådan vil du få Xerava

Du vil få Xerava indgivet af en læge eller en sygeplejerske.

Den anbefalede dosis til voksne er baseret på legemsvægt og er 1 mg/kg hver 12. time.
Din læge kan øge dosen (1,5 mg/kg hver 12. time), hvis du tager andre lægemidler som f.eks. rifampicin, phenobarbital, karbamazepin, phenytoin eller prikbladet perikon.

Du vil få det gennem et drop direkte ind i en blodåre (intravenøst) i løbet af ca. 1 time.

Et behandlingsforløb varer typisk 4-14 dage. Din læge vil beslutte, hvor lang tid du skal behandles.

Hvis du har fået for meget Xerava

Du vil få Xerava indgivet på et hospital af en læge eller en sygeplejerske. Det er derfor usandsynligt, at du vil få for meget af det. Kontakt lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du tror, at du måske har fået for meget Xerava.

Hvis du har glemt en dosis

Du vil få Xerava indgivet på et hospital af en læge eller en sygeplejerske. Det er derfor usandsynligt, at du vil glemme en dosis. Kontakt lægen eller sygeplejersken med det samme, hvis du tror, at en dosis måske er glemt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Søg straks lægehjælp, hvis du tror, at du oplever en anafylaktisk reaktion eller får et eller flere af følgende symptomer under behandlingen med Xerava:

- udslæt
- hævelse i ansigtet
- følelse af uklarhed eller besvimelse
- trykken for brystet
- vejrtrækningsbesvær
- hurtig hjerterytme
- bevidsthedstab.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får diarré under eller efter behandlingen. Du må ikke tage medicin mod diarré, før du har talt med lægen.

Andre bivirkninger:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):
- kvalme
- opkastning
- betændelse og smerter forårsaget af blodpropper på injektionsstedet (tromboflebitis)
- betændelse i en blodåre, der forårsager smerter og hævelse (flebitis)
- rødme eller hævelse på injektionsstedet
- lavt fibrinogenniveau i blodet (et protein involveret i blodets størkning)
- laboratoriemålinger af nedsat evne til at danne blodpropper.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):
- diarré
- allergisk reaktion
- betændelse i bugspytkirtlen, som kan medføre kraftige smerter i maven eller ryggen (pankreatitis)
- udslæt
- svimmelhed
- hovedpine
- øget svedtendens
- unormale blodtal i leverfunktionstest.

Fortæl det til din læge eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af disse bivirkninger.

Andre tetracyclin-holdige antibiotika
Der er rapporteret om andre bivirkninger ved andre tetracyclin-holdige antibiotika, herunder minocyclin og doxycyclin. Disse omfatter lysfølsomhed, hovedpine, synsforstyrrelser og unormale blodprøver. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger under behandling med Xerava.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og kartonen efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Opbevar hætteglasset i kartonen for at beskytte mod lys.

Når pulveret er blevet blandet med vand og fortyndet, bør du få infusionsvæsken med det samme. Hvis du ikke får den med det samme, kan den opbevares ved stuetemperatur og anvendes inden for 12 timer.

Rekonstitueret Xerava bør være en klar og bleggul til orange opløsning. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis der er synlige partikler i den, eller hvis den er grumset.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xerava indeholder:

- Aktivt stof: eravacyclin. Hvert hætteglas indeholder 100 mg eravacyclin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), saltsyre (til justering af pH) og natriumhydroxid (til justering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

Xerava er et bleggult til mørkegult kompakt pulver i et 10 ml-hætteglas. Pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat), vil blive rekonstitueret i hætteglasset med 5 ml vand til injektionsvæsker eller med 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den rekonstituerede opløsning trækkes op af hætteglasset og tilsættes en infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning (foregår på hospitalet).

Xerava fås i pakninger med 1 hætteglas, 10 hætteglas eller multipakninger bestående af 12 kartoner med hver 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Fremstiller

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Magyarország** PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453

Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	**Malta** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Nederland** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Norge** PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatris Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	**Österreich** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatris Pharmaceuticals, S.L. Tel: + 34 900 102 712	**Polska** Viatris Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatris Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	**Portugal** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**România** BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Slovenija** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Pharma GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	**Slovenská republika** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Viatris Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	**Suomi/Finland** PAION Pharma GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
Κύπρος PAION Pharma GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	**Sverige** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**United Kingdom (Northern Ireland)** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: http://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vigtigt: Se produktresuméet, før lægemidlet ordineres.

Xerava skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker eller med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og fortyndes derefter med natriumchlorid9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Xerava må ikke blandes med andre lægemidler. Hvis den samme intravenøse slange anvendes til sekventiel infusion af forskellige lægemidler, skal den skylles med en natriumchlorid9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Dosen bør beregnes på basis af patientens vægt (1 mg/kg legemsvægt).

Vejledning i rekonstitution

Der skal anvendes aseptisk teknik, når infusionsvæsken klargøres. Hvert hætteglas bør rekonstitueres med 5 ml vand til injektionsvæsker eller med 5 ml natriumchloridvæske 9 mg/ml (0,9 %) til injektion og omrystes forsigtigt, indtil pulveret er helt opløst. Kraftig omrystning og hurtige bevægelser skal undgås, da der kan dannes skum.

Rekonstitueret Xerava bør være en klar og bleggul til orange opløsning. Opløsningen bør ikke anvendes, hvis der er synlige partikler i den, eller hvis den er grumset.

Klargøring af infusionsopløsningen

Inden administration skal den rekonstituerede opløsning fortyndes yderligere med natriumchlorid9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Den beregnede mængde rekonstitueret opløsning bør tilsættes til infusionsposen, så der opnås en målkoncentration på 0,3 mg/ml (inden for et interval på 0,2-0,6 mg/ml). Se eksempler på beregninger i tabel 1.

Vend forsigtigt posen på hovedet for at blande opløsningen.

Tabel 1 Eksempler på beregninger for legemsvægt i intervallet 40-200 kg[1]

Patientens vægt (kg)	**Samlet dosis (mg)**	**Antal hætteglas til rekonstitution**	**Samlet volumen, der skal fortyndes (ml)**	**Anbefalet størrelse af infusionsposen**
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

[1] Den nøjagtige dosis skal beregnes ud fra den enkelte patients vægt.

For patienter med en legemsvægt på **≥ 40-49 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 100 ml-infusionspose.

For patienter med en legemsvægt på **50-100 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 250 ml-infusionspose.

For patienter med en legemsvægt på> **100 kg**:
Beregn den ønskede mængde rekonstitueret opløsning ud fra patientens vægt, og injicér opløsningen i en 500 ml-infusionspose.

Infusion

Infusionsopløsningen skal kontrolleres for synlige partikler inden administration.
Rekonstitueret og fortyndet opløsning, der indeholder synlige partikler, eller som er grumset, bør bortskaffes.

Efter fortynding skal Xerava administreres intravenøst over ca. 1 time. Det anbefalede doseringsregime for Xerava er 1 mg/kg hver 12. time i 4-14 dage.

Den rekonstituerede og fortyndede opløsning må kun administreres som intravenøs infusion. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Kun til engangsbrug; eventuelle rester af opløsningen skal bortskaffes.