

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uudet turvallisuutta koskevat tiedot. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan mahdollisista epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xerava 50 mg kuiva-aine infuusiokonsentraattiliuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg eravasykliiniä.

Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 10 mg eravasykliiniä.

Lisälaimennuksen jälkeen 1 ml sisältää 0,3 mg eravasykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine infuusiokonsentraattiliuosta varten

Vaaleankeltainen tai keltainen tyyny.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xeravaa käytetään aikuisten komplisoituneiden intra-abdominaalisten infektioiden (cIAI) hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Käytössä on syytä ottaa huomioon antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annostus on 1 mg/kg eravasykliiniä joka 12. tunti 4–14 päivän ajan.

Vahvasti CYP3A4:ää indusoivat aineet

Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti voimakkaasti CYP3A4:ää indusoivaa valmistetta, suositeltu annostus on 1,5 mg/kg eravasykliiniä joka 12. tunti 4–14 päivän ajan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoidossa olevien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Eravasykliiniä annettaessa ei tarvitse ottaa hemodialyysin ajankohtaa huomioon (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Xeravan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavana. Xeravaa ei saa käyttää alle 8-vuotiaiden lasten hoidossa hampaiden värjäytymisen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Antotapa

Laskimoon

Xeravaa annetaan ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona, jonka kesto on noin 1 tunti (ks. kohta 4.4).

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen valmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta ennen sen antamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Yliherkkyys tetrasykliiniryhmän antibiooteille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anafylaktiset reaktiot

Vakavat ja toisinaan kuolemaan johtavat yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia ja niistä on ilmoituksia muiden tetrasykliiniryhmän antibioottien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3). Yliherkkyystapauksissa eravasykliinihoito on lopetettava välittömästi, ja asianmukaiset, kiireelliset hoitotoimenpiteet on käynnistettävä.

Clostridium difficile-bakteerin aiheuttamariipuli

Antibiootin käyttöön liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vakavuus vaihtelee lievästä hengenvaaralliseen, on raportoitu lähes kaikkien antibioottien käytön yhteydessä. Tämän diagnoosin mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla esiintyy ripulia eravasykliinihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Näissä olosuhteissa on harkittava eravasykliinihoidon lopettamista ja tukitoimien käyttämistä yhdessä spesifisen *Clostridium difficile*-hoidon kanssa. Peristaltiikkaa estävää lääkitystä ei saa antaa.

Infuusiokohdan reaktiot

Eravasykliini annetaan suonensisäisenä infuusiona noin 1 tunnin ajan infuusiokohdan reaktioiden minimoimiseksi. Suonensisäisesti annettua eravasykliiniä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin infuusiokohdan punoitusta, kipua tai arkuutta, laskimotulehdusta ja laskimotukkotulehdusta (ks. kohta 4.8). Vakavia reaktioita havaittaessa eravasykliinihoito on keskeytettävä, kunnes uusi laskimoyhteys on valmisteltu. Muita keinoja, joilla infuusiokohdan reaktioita ja niiden vakavuutta voidaan vähentää, ovat esim. eravasykliinin infuusionopeuden ja/tai -pitoisuuden vähentäminen.

Vastustuskykyiset mikro-organismit

Pitkäkestoinen käyttö voi johtaa vastustuskykyisten mikro-organismien, kuten sienien, kasvuun. Jos hoidon aikana alkaa superinfektio, hoito saatetaan joutua keskeyttämään. Muut asianmukaiset toimenpiteet on otettava käyttöön, ja vaihtoehtoisia antimikrobiaalisia hoitoja on harkittava saatavissa olevien hoito-ohjeiden mukaisesti.

Haimatulehdus

Haimatulehduksesta on ilmoitettu eravasykliinin ja muiden tetrasykliiniryhmän antibioottien yhteydessä; joissakin tapauksissa tulehdus on ollut vakava (ks. kohta 4.8). Haimatulehdistusta epäiltäessä eravasykliinihoito on keskeytettävä.

Pediatriset potilaat

Xeravaa ei saa käyttää hampaiden kehittymisen aikana (raskauden 2. ja 3. kolmanneksen aikana ja alle 8-vuotiailla lapsilla), sillä siitä saattaa aiheutua hampaiden pysyvä värjäytyminen (keltainen, harmaa, ruskea) (ks. kohdat 4.2 ja 4.6).

Vahvasti CYP3A4:ää indusoivien aineiden samanaikainen käyttö

CYP3A4:ää indusoivien lääkkeiden odotetaan nopeuttavan eravasykliinin metaboliaa ja lisäävän metabolian laajuutta. CYP3A4:n indusoiden vaikutus on ajasta riippuvaista, ja maksimaaliseen induktioon saattaa kulua jopa 2 viikkoa indusoijan annon aloittamisesta. Kun CYP3A4:n indusoijan anto lopetetaan, induktiovaikutuksen loppumiseen saattaa kulua ainakin 2 viikkoa. Vahvasti CYP3A4:ta indusoivien valmisteiden (kuten fenobarbitaali, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, mäkikuisma) antamisen samanaikaisesti eravasykliinin kanssa vähentää sen tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C), lääkealtistus saattaa kasvaa. Siksi näitä potilaita on tarkkailtava haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) – varsinkin, jos he ovat ylipainoisia ja/tai heitä hoidetaan vahvasti CYP3A:ta indusoivilla valmisteilla, jotka saattavat lisätä altistusta entisestään (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Tällaisissa tapauksissa annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Kliinisten tietojen rajoitukset

cIAI:n kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana immuunivajauspotilaita, ja useimpien (80 %) potilaiden APACHE II -pisteet olivat lähtötilanteessa < 10; 5,4 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa samanaikainen bakteremia; 34 %:lla potilaista oli komplisoitunut appendisiitti.

Virtsatieinfektiot

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole pystytty osoittamaan Xeravan tehokkuutta komplisoituneiden virtsatieinfektioiden hoidossa. Siksi komplisoituneiden virtsatieinfektioiden hoito ei ole Xeravan käyttöaihe.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden potentiaali vaikuttaa eravasykliinin farmakokinetiikkaan

Samanaikainen CYP 3A4/3A5:tä vahvasti indusoivan rifampisiinin kanssa muutti eravasykliinin farmakokinetiikkaa vähentäen altistusta noin 32 %:lla ja kasvattamalla puhdistumaa 54 %:lla. Eravasykliininannosta on nostettava noin 50 %:lla (1,5 mg/kg IV, 12 tunnin välein), kun sitä annetaan yhdessä rifampisiinin tai jonkun muun CYP3A:ta vahvasti indusoivan valmisteen kanssa, esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Samanaikainen antaminen vahvan CYP3A:n estäjän itrakonatsolin kanssa muutti eravasykliinin farmakokinetiikkaa nostamalla C_{max} -arvoa noin 5 % ja AUC_{0-24} -arvoa noin 23 % sekä pienentäen puhdistumaa. Altistuksen kasvaminen ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää, ja näin ollen annostusta ei tarvitse muuttaa, kun CYP3A:n estäjiä annetaan samanaikaisesti eravasykliinin kanssa. Jos vahvasti CYP3A:ta inhiboivaa valmistetta (esim. ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini) samanaikaisesti saavalla potilaalla on kuitenkin muita, altistusta mahdollisesti lisääviä ominaisuuksia tai

sairauksia, kuten maksan vajaatoiminta ja/tai ylipaino, heitä on tarkkailtava haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Eravasykliinin on osoitettu olevan kuljetusproteiinien P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatti *in vitro*. *In vivo* -yhteisvaikutuksia ei voida jättää huomiotta: on mahdollista, että eravasykliinin samanaikainen antaminen muiden näitä kuljetusproteiineja estävien yhdisteiden kanssa saattaa nostaa eravasykliinin plasmapitoisuutta. Esimerkkejä OATP1B1/3:n estäjistä ovat atatsanaviiri, syklosporiini, lopinaviiri ja sakinaviiri.

Eravasykliinin potentiaali vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vitro, eravasykliini ja sen metaboliitit eivät ole CYP-entsyymien eivätkä kuljetusproteiinien estäjiä tai indusoijia (ks. kohta 5.2). Näin ollen lääkevalmisteyhteisvaikutukset näiden entsyymien ja kuljetusproteiinien substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja eravasykliinin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollisesta riskistä ihmisille ei ole tietoa.

Muiden tetrasykliiniryhmän antibioottien tavoin eravasykliini saattaa aiheuttaa pysyviä hammasvaurioita (värjäytymistä ja kiillevikoja) ja luutumisprosessien viivästymistä sikiöissä, jotka altistuvat sille *in utero* 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikana; syynä on eravasykliinin kerääntyminen kudoksiin, joissa kalsiumin vaihtuvuus on nopeaa, sekä kalsiumia kelatoivien kompleksien muodostuminen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Xeravaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa eravasykliinillä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on vältettävä raskautta eravasykliinihoidon aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö eravasykliini ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa eravasykliinin ja sen metaboliittien on osoitettu erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

Pitkään jatkuneesta muiden tetrasykliinien käytöstä imetyksen aikana saattaa olla seurauksena antibiootin merkittävää imeytymistä imetettävään lapseen, eikä imetystä suositella imetettävälle aiheutuvan hampaiden värjäytymisriskin ja luutumisprosessien viivästymisriskin vuoksi.

On päätettävä, keskeytetäänkö rintaruokinta vai jatketaanko sitä, sekä keskeytetäänkö Xerava-hoito vai jatketaanko sitä, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuva hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Eravasykliinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Kliinisesti asianmukaiset eravasykliinipitoisuudet tosin vaikuttivat urosrottien paritteluun ja hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Eravasykliinivalmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Eravasykliinin antamisesta saattaa seurata huimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa cIAI:tä sairastavien ja eravasykliiniä saavien potilaiden (n=576) yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi (3,0 %), oksentelu (1,9 %), infuusiokohdan flebiitti (1,9 %), flebiitti (1,4 %), infuusiokohdan tromboosi (0,9 %), ripuli (0,7 %), verisuonen pistokohdan punoitus (0,5 %), hyperhidroosi, tromboflebiitti, infuusiokohdan hypoestesia ja päänsärky (kaikki 0,3 %); vaikutukset olivat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

Taulukko haittavaikutuksista

Eravasykliinin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinluokajärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$) ja erittäin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Taulukko eravasykliinin kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi		Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Veren kohonneet bilirubiiniarvot
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys
Hermosto		Huimaus Päänsärky
Verisuonisto	Tromboflebiitti ^a Flebiitti ^b	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu	Haimatulehdus Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Liikahikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan reaktiot ^c	

- Tromboflebiitti, jossa mukana suositellut termit tromboflebiitti ja infuusiokohdan tromboosi
- Flebiitti, jossa mukana suositellut termit flebiitti, infuusiokohdan flebiitti, pinnallinen flebiitti ja injektio kohdan flebiitti
- Infuusiokohdan reaktiot, jossa mukana suositellut termit injektio kohdan eryteema, infuusiokohdan hypoestesia, verisuonen pistokohdan eryteema ja verisuonen pistokohdan kipu

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Infuusiokohdan reaktiot

Eravasykliinillä hoidetuilla potilailla on ilmoitettu lievästä ja kohtalaisista infuusiokohdan reaktioista, kuten kipu tai epämukavuus, eryteema ja turvotus tai tulehdus injektio kohdassa sekä pinnallinen tromboflebiitti ja/tai flebiitti. Infuusiokohdan reaktioita voidaan lieventää pienentämällä eravasykliinin infuusiopitoisuutta tai infuusionopeutta.

Tetrasykliiniryhmän antibioottien vaikutukset

Tetrasykliiniryhmän haittavaikutuksia ovat valoherkkyys, *pseudotumor cerebri* ja antianabolinen vaikutus, jotka ovat johtaneet ureatypen lisääntymiseen veressä, uremiaan, asidoosiin ja hyperfosfatemiaan.

Ripuli

Tämän antibioottiryhmän haittavaikutuksiin lukeutuvat pseudomembranoottinen koliitti ja epäherkkien organismien kuten sienien liikakasvu (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa hoitoon liittyvää ripulia esiintyi 0,7 %:lla potilaista; kaikki tapaukset olivat vakavuudeltaan lieviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tutkimuksissa, joissa terveille vapaaehtoisille on annettu enintään 3mg/kg eravasykliiniä, suositusannosta korkeampien annosten on havaittu aiheuttavan lisäystä pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyydessä.

Jos epäillään Xeravan yliannostusta, sen antaminen on keskeytettävä ja potilasta seurattava haittavaikutusten varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, tetrasykliinit, ATC-koodi: J01AA13.

Vaikutusmekanismi

Eravasykliinin vaikutusmekanismiin kuuluu bakteerin proteiinisynteesin keskeyttäminen siten, että aminohappotähteen liittäminen kasvavaan peptidiketjuun estyy eravasykliinin sitoutuessa ribosomin 30S-alayksikköön.

Eravasykliinin C-7- ja C-9-substituentit eivät esiinny missään luonnossa esiintyvissä tai osittain synteettisissä tetrasykliineissä. Tällä substituenttirakenteella on mikrobiologista aktiivisuutta, kuten tehokkuus *in vitro* sellaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia kantoja vastaan, jotka ilmentävät yhtä tai useampaa tetrasykliinispesifistä resistenssimekanismia (eli tet(A)- tet(B)- ja tet(K)-välitteinen ulosvirtaus; tet(M)- ja tet(Q)-välitteinen ribosomin suoja. Eravasykliini ei ole MepA-pumpun substraatti *Staphylococcus aureus*-bakteerissa – tämä resistenssimekanismi on kuvattu tigesykliinin osalta. Aminoglykosideja modifioivilla/deaktivoivilla entsyymeillä ei ole vaikutusta eravasykliiniin.

Resistenssimekanismi

Eravasykliiniresistenssiä on havaittu *Enterococcus*-bakteerissa, jolla on mutaatioita rpsJ-geenissä. Eravasykliinin ja muiden antibioottiryhmien – kuten kinolonit, penisilliinit, kefalosporiinit ja karbapeneemit – välillä ei ole vaikutuskohtaan perustuvaa ristiresistenssiä. Muut bakteeriresistenssin mekanismit, jotka voisivat mahdollisesti vaikuttaa eravasykliiniin, liittyvät tehostuneeseen epäspesifiseen luontaiseen monilääkeresistenttiin (MRD) ulosvirtaukseen.

Herkkyydestauksen raja-arvot

Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyydestaustoimikunnan, EUCAST:in määrittämät pienimmät bakteerinkasvua estävät pitoisuudet (MIC) eravasykliinille ovat:

Patogeeni	MIC-raja-arvo (µg/ml)	
	Herkkä (S ≤)	Resistentti (R >)

<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> -lajit	0,125	0,125
Viridans-ryhmän <i>Streptococcus</i> -lajit	0,125	0,125

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

On osoitettu, että jakamalla eravasykliinin plasmapitoisuus vs. aika -käyrän alle jäävä ala (AUC) pienimmällä bakteerinkasvua estävällä pitoisuudella (MIC) saadaan paras ennuste sen tehokkuudelle *in vitro* käyttämällä ihmisen vakaan tilan altistuksia kemostaatissa ja varmistamalla tulokset *in vivo* eläininfektioilla käyttäen.

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu eravasykliinin teho niitä lueteltuja cIAI-patogeeneja vastaan, jotka olivat eravasykliiniherkkiä *in vitro*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- Viridans-ryhmän *Streptococcus*-lajit

Antibakteriaalinen aktiivisuus muita kyseeseen tulevia patogeeneja vastaan

In vitro-tietojen mukaan seuraavat patogeenit eivät ole herkkiä eravasykliinille:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xeravan käytöstä yhdellä tai useammalla pediatriisella potilasryhmällä cIAI:n hoidossa (ks. kohta 4.2, ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Eravasykliini annetaan suonensisäisesti ja sen biologinen hyötyosuus on siten 100 %.

Taulukossa 2 on esitetty eravasykliinin keskimääräiset farmakokineettiset parametrit 12 tunnin välein yhden ja useamman laskimonsisäisen, 60 minuutin infuusion jälkeen terveillä aikuisilla annoksen ollessa 1 mg/kg.

Taulukko 2 Eravasykliinin keskimääräiset (variaatiokerroin-%) plasman farmakokineettiset parametrit yhden tai useamman laskimonsisäisen infuusion jälkeen terveillä aikuisilla

Eravasykliinin annostus		FK-parametrit aritmeettinen keskiarvo (CV %)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/ml)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg joka 12. tunti (n = 6)	Päivä 1	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Päivä 10	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

^aKeskiarvo (vaihteluväli) esillä

^bPäivän 1 AUC = AUC₀₋₁₂ ensimmäisen annoksen jälkeen, ja päivän 10 AUC = vakaan tilan AUC₀₋₁₂

Jakautuminen

Eravasykliinin *in vitro* -sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin kasvaa pitoisuuden kasvaessa: sitoutuneen eravasykliinin prosenttiosuudet ovat 0,1 µg/ml pitoisuudella 79 %, 1 µg/ml pitoisuudella 86 % ja 10 µg/ml pitoisuudella 90 %. Keskimääräinen (variaatiokerroin-%) vakaan tilan jakautumistilavuus terveillä normaaleilla vapaaehtoisilla on 12 tunnin välein annetulla 1 mg/kg annoksella 321 litraa (6,35), mikä ylittää kehon vesitilavuuden.

Biotransformaatio

Muuttumaton eravasykliini on tämän lääkevalmisteeseen pääasiallinen komponentti ihmisen plasmassa ja virtsassa. Eravasykliini metaboloituu etupäässä CYP3A4- ja FMO-välitteisellä pyrrolidiinirenkkaan oksidaatiolla TP-6208:ksi, ja C-4:ssä tapahtuvalla kemiallisella epimerisaatiolla TP-498:ksi. Muita, vähäisinä määrinä esiintyviä metaboliitteja muodostuu glukuronidaation, oksidaation ja hydrolyysin kautta. TP-6208:n ja TP-498:n ei katsota olevan farmakologisesti aktiivisia. Eravasykliinin on substraatti kuljetusproteiineille P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3, mutta ei BCRP:lle.

Eliminaatio

Eravasykliiniä erittyy sekä virtsaan että ulosteisiin. Kun ¹⁴C-eravasykliiniä annetaan yksi 60 mg:n IV-annos, munuaispuhdistuma muodostaa noin 35 % ja erityis sappien ja erittyminen suoraan suolesta noin 48 % kehon kokonaispuhdistumasta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveissä aikuisissa eravasykliinin C_{max} ja AUC kasvavat jotakuinkin suhteessa annoksen kasvamisen kanssa. Laskimonsisäinen 1 mg/kg annostus 12 tunnin välein johtaa noin 45 % kumuloitumiseen.

Eravasykliinin kliinisesti tutkittujen IV-annosten alueella farmakokineettiset parametrit AUC ja C_{max} käyttäytyvät lineaarisesti, mutta annoksia lisättäessä sekä AUC että C_{max} jäävät hieman annosriippuvaisuudesta.

Mahdolliset yhteisvaikutukset

Eravasykliini ja sen metaboliitit eivät *in vitro* ole entsyymien CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai CYP3A4 estäjiä. Eravasykliini, TP-498 ja TP-6208 eivät ole entsyymien CYP1A2, CYP2B6 tai CYP3A4 indusioijia.

Eravasykliini, TP-498 ja TP-6208 eivät ole kuljetusproteiinien BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 tai MATE2-K estäjiä. Metaboliitit TP-498 ja TP-6208 eivät ole kuljetusproteiinin P-gp estäjiä *in vitro*.

Erityispopulaatioryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin C_{max}:n geometrinen pienimpien neliösummien keskiarvo kasvoi 8,8 % (90 % CI: 19,4; 45,2) tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin AUC_{0-inf}:n geometrinen pienimpien neliösummien keskiarvo laski 4,0 % (90 % CI: 14,0; 12,3) tutkittavilla, joilla oli ESRD.

Maksan vajaatoiminta

Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin C_{max}:n geometrinen keskiarvo kasvoi 13,9 % potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A), 16,3 % potilailla, joilla se oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) ja 19,7 % potilailla, joilla se oli vakava (Child-Pugh -luokka C). Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin AUC_{0-inf}:n geometrinen keskiarvo kasvoi 22,9 %

potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A), 37,9 % potilailla, joilla se oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) ja 110,3 % potilailla, joilla se oli vakava (Child-Pugh -luokka C).

Sukupuoli

Eravasykliinin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei AUC:ssä havaittu kliinisesti merkityksellisiä sukupuolieroja.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Eravasykliinin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei iän suhteen havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

Paino

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä osoitettiin, että eravasykliinin jakautuminen ja eliminoituminen (puhdistuma ja tilavuus) riippuivat tutkittavan painosta. AUC:lla mitatut erot eravasykliinialtistuksessa eivät kuitenkaan anna aihetta annoksen muuttamiseen tutkitulla painoalueella. Yli 137 kg painoisista potilaista ei ole tietoa saatavana. Vakavan obesiteetin mahdollista vaikutusta eravasykliinialtistukseen ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetulla annoksella tehdyissä eravasykliinin toksisuutta arvioivissa rotta-, koira- ja apinatutkimuksissa havaittiin imukudoksen ehtymistä / imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan atrofiaa, erytrosyyttien, retikulosyyttien leukosyyttien ja trombosyyttien vähenemistä (koira, apina) yhdessä luuytimen hyposellulaarisuuden kanssa sekä ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia (koira, apina). Nämä löydökset olivat osittain tai täysin palautuvia 3–7 viikon palautumisajan puitteissa.

Luun värjäytymistä (ilman histologisia löydöksiä), joka ei ollut täysin palautuvaa 7 viikon palautumisaikana, havaittiin rotilla ja apinoilla 13 viikon lääkkeen annon jälkeen.

Korkeiden laskimonsisäisten eravasykliiniannosten antamiseen on liittynyt ihoreaktioita (kuten nokkosihottuma, raapiminen, turvotus ja/tai ihon eryteema) rotta- ja koiratutkimuksissa.

Urosrottien hedelmällisyystutkimuksissa eravasykliiniannokset, jotka vastasivat noin viisinkertaista kliinistä altistusta (AUC:hen perustuen) johtivat raskauksien määrän merkittävään vähenemiseen. Nämä löydökset olivat palautuvia 70 päivän (10 viikon) palautumisajan puitteissa, mikä vastaa yhtä rotan spermatogeneesisykliä. Toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa, joissa urosrotat altistettiin 14 päiväksi tai 13 viikoksi annoksille, jotka vastasivat (AUC:hen perustuen) 10- tai 5-kertaista kliinistä altistusta, havaittiin myös löydöksiä. Näitä olivat siementiehyiden rappeutuminen, oligospermia, solujäte lisäkiveksissä, spermadien kertyminen siementiehyihin, lisääntynyt spermadien päiden kertyminen Sertoli-soluihin, Sertoli-solujen vakuolisaatio ja pienentyneet siittiömäärät. Naarasrotilla ei havaittu paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia.

Alkio-/sikiötutkimuksissa ei havaittu haittavaikutuksia kliinistä altistusta vastaavilla annoksilla rotalla; ei myöskään kanilla, kun altistus oli 1,9-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna (AUC:hen perustuen). Kliiniseen altistukseen verrattuna kaksin- tai nelinkertaisiin annoksiin (AUC:hen perustuen) liittyi emotoksisuutta (kliiniset havainnot sekä pienentynyt painonnousu ja ruoan kulutus) ja sikiön kehon painon alentumista sekä luuston luutumisen viivästyistä molemmilla lajeilla; ja kaneilla keskenmenoja.

Eläinkokeet osoittavat, että eravasykliini läpäisee istukan ja sitä on sikiön plasmassa. Eravasykliini (ja sen metaboliitit) erittyvät imettävien rottien maitoon.

Eravasykliini ei ole genotoksista. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty eravasykliinillä.

Ympäristöriskien arviointitutkimuksissa on osoitettu, että Xerava saattaa olla vaaraksi vesiympäristölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämistä varten)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämistä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja lääkevalmisteita.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden injektiopullossa on osoitettu olevan 1 tunti 25 °C:ssa.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen laimennuksen jälkeisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden infuusiopussissa on osoitettu olevan 12 tuntia 25 °C:ssa.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen laimennuksen jälkeisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden infuusiopussissa on osoitettu olevan 72 tuntia jääkaappilämpötilassa (2–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei injektiopullon avauksessa, käyttövalmiiksi saattamisessa ja laimentamisessa käytettävä menetelmä sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, joka on varustettu klooributyylikumitulpalla ja alumiinikorkilla

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Injektiopullo on kertakäyttöinen.

Infuusioliuosta valmistettaessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

Käyttökuuntoon saatetun liuoksen valmistusohjeet

Lisää 5 ml injektiooliuoksiin käytettävää vettä tarvittavaan määrään injektiopulloja; pyörittele varovaisesti, kunnes jauhe on liuennut täysin. Ravistamista ja nopeita liikkeitä on vältettävä vaahtoamisen estämiseksi.

Käyttövalmiiksi saatettu Xeravan kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai se on sameaa.

Infuusioliuoksen valmistus

Antamista varten käyttövalmiiksi saatettu kantaliuos on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota varten. Lisää laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua kantaliuosta infuusiopussiin niin, että antibiootin tavoitepitoisuus pussissa on 0,3 mg/ml (voi vaihdella välillä 0,2–0,6 mg/ml). Taulukossa 3 on esimerkki laskutoimituksesta.

Kääntelee pussia varovasti niin, että liuos sekoittuu.

Taulukko 3. Esimerkki laskutoimituksista 40–200 kg kehon painoille

Potilaan paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava käyttövalmiiksi saatettavien injektioipullojen määrä	Laimennettava kokonaistilavuus (ml)	Suosittelut infuusiopussin koko
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

¹Tarkka annos on laskettava potilaan omasta painosta.

Kun potilaan paino on **≥ 40 kg – 49 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 100 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **50 kg – 100 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **>100 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 500 ml:n infuusiopussiin.

Infuusio

Ennen antamista käyttöliuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos, joka sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa, on heitettävä pois.

Laimennuksen jälkeen Xerava annetaan laskimoon noin 1 tunnin infuusiona.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos on annettava ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Jos samaa laskimoyhteyttä käytetään useiden eri lääkevalmisteiden peräkkäiseen infuusioon, infuusi oletku on huuhdeltava ennen infuusiota ja sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota varten.

Hävittäminen

Tämä lääkevalmiste saattaa aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tetraphase Pharmaceuticals Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1312/001

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa (EURD), josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteele ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 50 mg kuiva-aine infuusiokonsentraattiliuosta varten
eravasykliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioampulli sisältää 50 mg eravasykliiniä.
Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 10 mg eravasykliiniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

mannitoli (E421), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine infuusiokonsentraattiliuosta varten
1 injektioampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Käytetään suonsisäisesti (laskimoon) käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektioampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Tetraphase Pharmaceuticals Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380, Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1312/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xerava 50 mg jauhe konsentraattia varten
eravasykliini
IV

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xerava 50 mg kuiva-aine infuusiokonsentraattiliuosta varten eravasykliini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uudet turvallisuutta koskevat tiedot. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi sivuvaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten sivuvaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xerava on ja mihin sitä käytetään?
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xeravaa?
3. Miten Xeravaa annetaan sinulle?
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xeravan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xerava on ja mihin sitä käytetään?

Mitä Xerava on

Xerava on antibiootti, jonka vaikuttava aine on eravasykliini. Se kuuluu tetrasykliineiksi kutsuttujen antibioottien ryhmään, ja toimii pysäyttämällä tiettyjen infektiobakteerien kasvun.

Mihin Xeravaa käytetään

Xeravaa käytetään hoidettaessa aikuisia, joilla on ongelmallinen infektio vatsan alueella.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xeravaa?

Sinulle ei saa antaa Xeravaa

- jos olet allerginen eravasykliinille tai jollekin muulle tämän lääkkeen aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen jollekin tetrasykliiniryhmän antibiootille (esim. minosykliini, doksisykliini), sillä saatat olla allerginen myös eravasykliinille.

Varoitukset ja varotoimet

Puhu lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Xeravaa, jos sinulla on huolenaiheita jonkin alla mainitun seikan suhteen:

Anafylaktiset reaktiot

Anafylaktisista (allergisia) reaktioista on ilmoitettu muita tetrasykliiniryhmän antibiootteja käytettäessä. Ne saattavat kehittyä äkillisesti ja voivat olla hengenvaarallisia. **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos epäilet anafylaktista reaktiota saadessasi Xeravaa. Varottavia oireita ovat mm.

ihottuma, kasvojen turvotus, pyöräytyksen tai heikkouden tunne, rinnanahdistus, hengitysvaikeudet, nopea pulssi tai tajunnan menetys (ks. myös kohta 4).

Ripuli

Käännä lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on ripuli ennen Xeravan antamista. Jos sinulle kehittyy ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen, **kerro siitä heti lääkärille**. Älä ota ripulin hoitoon lääkettä, ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä (ks. myös kohta 4).

Infuusiokohdan reaktiot

Xerava annetaan infuusiona (tippana) suoraan laskimoon. **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen infuusiokohdassa ihon punaisuutta, ihottumaa, tulehdusta tai kipua/arkuutta.

Uusi infektio

Vaikka antibiootit, kuten Xerava, tuhoavat tiettyjä bakteereja, muut bakteerit ja sienet saattavat jatkaa kasvamistaan. Tätä kutsutaan liikakasvuksi tai superinfektioksi. Lääkäri tarkkailee sinua huolellisesti mahdollisten uusien infektioiden varalta, tai lopettaa Xerava-hoidon ja antaa tarvittaessa toisenlaisen hoidon.

Haimatulehdus

Kova kipu vatsassa ja selässä yhdessä kuumeen kanssa voivat olla merkkejä haimatulehduksesta. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin näistä sivuvaikutuksista Xerava-hoidon aikana.

Maksaongelmat

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on maksaongelmia tai jos ole ylipainoinen – erityisesti, jos käytät myös itrakonatsolia (lääke sieni-infektioiden hoitoon), ritonaviiria (lääke virusinfektioiden hoitoon) tai klaritromysiiniä (antibiootti): näissä tapauksissa lääkäri tarkkailee vointiasi haittavaikutusten varalta.

Lapset ja nuoret

Xeravaa ei saa käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, koska sitä ei ole tutkittu tarpeeksi näissä ikäryhmissä. Xeravaa ei saa käyttää alle 8-vuotiailla lapsilla, sillä se saattaa aiheuttaa heillä värimuutosten kaltaisia pysyviä haittoja hampaille.

Muut lääkevalmisteet ja Xerava

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät, olet lähiaikoina käyttänyt tai saatat käyttää mitä tahansa muita lääkkeitä, mukaan lukien rifampisiini ja klaritromysiini (antibiootteja); fenobarbitaali, karbamatsepiini ja fenytoiini (epilepsian hoitoon); mäkikuisma (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon); itrakonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon); ritonaviiri, atatsanaviiri, lopinaviiri ja sakinaviiri (lääkkeitä virusinfektioiden hoitoon); ja syklosporiini (immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevä lääke).

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista. Xeravaa ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, sillä se voi:

- värjätä syntymättömän lapsen hampaat pysyvästi
- viivästyttää syntymättömän lapsen luiden muodostumista.

Vielä ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon. Kun imettävät äidit käyttävät pitkään muita samantyyppisiä antibiootteja, lapsen hampaat saattavat värjäytyä pysyvästi. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin imetät vauvaasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xerava saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa tai pyörryttää, tai tunnet horjuvasi tämän lääkkeen saannin jälkeen.

3. Miten Xeravaa annetaan sinulle?

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Xeravaa.

Aikuisten suositeltu annos perustuu kehon painoon, ja on 1 mg/kg 12 tunnin välein. Lääkäri voi lisätä annostasi (1,5 mg/kg 12 tunnin välein), jos käytät muita lääkkeitä, kuten rifampisiinia, fenobarbitaalia, karbamatsapiinia, fenytoiinia tai mäkikuismaa.

Se annetaan sinulle noin 1 tunnin ajan tippana suoraan laskimoon.

Hoito on yleensä 4–14 päivän pituinen. Lääkäri päättää tarvitsemasi hoidon pituuden.

Jos sinulle on annettu enemmän Xeravaa kuin pitäisi

Xeravan antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja. Siksi on epätodennäköistä, että sinulle annettaisiin sitä liikaa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos epäilet, että sinulle on annettu liikaa Xeravaa.

Jos Xeravan anto jää väliin

Xeravan antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja. Siksi on epätodennäköistä, että sinulta jäisi annos väliin. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos epäilet, että sinulta on jäänyt annos väliin.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa sivuvaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos epäilet, että sinulla on anafylaktinen reaktio, tai jos saat jonkin seuraavista oireista Xeravaa saadessasi:

- Ihottuma
- Kasvojen turvotus
- Pyörryttävä tai heikko olo
- Rinnanahdistusta
- Hengitysvaikeuksia
- Sydämen nopealyöntisyyttä
- Tajunnan menetys

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti, jos saat hoidon aikana tai sen jälkeen ripulin. Älä ota ripulin hoitoon lääkettä, ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä.

Muita sivuvaikutuksia:

Yleiset sivuvaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Verihyytymän aiheuttama tulehdus tai kipu pistokohdassa (tromboflebiitti)
- Laskimon tulehdus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta (flebiitti)
- Injektiokohdan turvotus tai punehtuminen

Melko harvinaiset sivuvaikutukset (voi esiintyä yhdellä potilaalla sadasta):

- Ripuli

- Allerginen reaktio
- Haimatulehdus, joka aiheuttaa kovaa kipua vatsassa tai selässä (pankreatiitti)
- Ihottuma
- Huimaus
- Päänsärky
- Lisääntynyt hikoilu
- Epänormaalit maksatulokset verikokeessa

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista sivuvaikutuksista:

Muut tetrasykliiniantibiootit

Muita haittavaikutuksia on ilmoitettu käytettäessä toisia tetrasykliiniryhmän antibiootteja, kuten minosykliiniä ja doksisykliiniä. Näitä ovat herkkyys valolle, päänsärky, näköongelmat tai epänormaalit verikokeet. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin näistä sivuvaikutuksista Xerava-hoidon aikana.

Sivuvaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset sivuvaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa sivuvaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla sivuvaikutuksista voit auttaa tarjoamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xeravan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys jääkaapissa (2–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun jauheesta on valmistettu liuos, joka on laimennettu ja valmiina käyttöön, se on annettava sinulle välittömästi. Muussa tapauksessa sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä ja käyttää 12 tunnin kuluessa.

Käyttövalmiiksi saatettu Xeravan kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä näyttää olevan hiukkasia tai se on sameaa.

Älä heitä lääkkeitä viemäriin äläkä talousjätteisiin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xerava sisältää

- Vaikuttava aine on eravasykliini. Yksi injektiopullo sisältää 50 mg eravasykliiniä.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

Xeravan kuvaus ja pakkauksen sisältö

Xerava on vaaleankeltainen tai tummankeltainen tyyny 10 ml:n injektiopullossa. Kuiva-aine infuusiokonsentraattiliuosta varten (jauhe konsentraattia varten) saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä

injektiopulloon 5 ml injektiolle tarkoitettua vettä. Käyttövalmiiksi saatettua liuosta otetaan sairaalassa injektiopullostaan ja lisätään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia injektiota varten sisältävään infuusiopussiin.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo

Myyntiluvan haltija

Tetraphase Pharmaceuticals Ireland Limited
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380, Irlanti

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta saa Euroopan lääkeviraston verkkosivulta <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tärkeää Tarkista valmisteyhteenvedo ennen tämän lääkkeen määräämistä.

Xerava on saatettava käyttövalmiiksi vedellä injektioita varten; tämän jälkeen se on laimennettava käyttäen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta injektiota varten.

Xeravaa ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Jos samaa laskimoyhteyttä käytetään eri lääkevalmisteiden peräkkäiseen infuusioon, infuusioletku on huuhdeltava ennen infuusiota ja sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuksella injektiota varten.

Annos lasketaan potilaan painon perusteella; 1 mg painokiloa kohden.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistusohjeet

Infuusioliuosta valmistettaessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Kuhunkin käyttövalmiiksi saatettavaan injektiopulloon lisätään 5 ml injektioliuoksiin käytettävää vettä; pulloa pyöritellään varovaisesti kunnes jauhe on liuennut täysin. Ravistamista ja nopeita liikkeitä on vältettävä vaahtoamisen estämiseksi.

Käyttövalmiiksi saatettu Xeravan kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai se on sameaa.

Infuusioliuoksen valmistus

Antamista varten käyttövalmiiksi saatettu kantaliuos on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuksella injektiota varten. Lisää laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua kantaliuosta

infuusiopussiin niin, että antibiootin tavoitepitoisuus pussissa on 0,3 mg/ml (voi vaihdella välillä 0,2–0,6 mg/ml). Taulukossa 1 on esimerkki laskutoimituksista.

Kääntelee pussia varovasti niin, että liuos sekoittuu.

Taulukko 1. Esimerkki laskutoimituksista 40–200 kg kehon painoille

Potilaan paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Käyttövalmiiksi saatettavien injektiopullojen määrä	Laimennettava kokonaistilavuus (ml)	Suosittelun infuusiopussin koko
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

¹Tarkka annos on laskettava potilaan omasta painosta.

Kun potilaan paino on \geq **40 kg – 49 kg**:

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 100 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **50 kg – 100 kg**:

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **>100 kg**:

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 500 ml:n infuusiopussiin.

Infuusio

Infuusioliuos on tutkittava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos, joka sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa, on heitettävä pois.

Laimennuksen jälkeen Xerava annetaan laskimoon noin 1 tunnin infuusiona. Suositeltu annostus on 1 mg/kg Xeravaa joka 12 tunnin välein, 4–14 päivän ajan.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos on annettava ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.