

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 50 mg eravatsükliini.

Pärast lahustamist sisaldab üks ml lahust 10 mg eravatsükliini.

Pärast täiendavat lahendamist sisaldab üks ml lahust 0,3 mg eravatsükliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Helekollane kuni tumekollane paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xerava on näidustatud tüsistunud intraabdominaalinfektsioonide raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annustamisrežiim on 1 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul.

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Patsientidele, kes manustavad tugevaid CYP3A4 indutseerijaid, on soovitatav annustamisrežiim 1,5 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole annust kohandada vaja (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annust kohandada vaja. Eravatsükliini võib manustada sõltumata hemodialüüsi ajast (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annust kohandada vaja (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Lapsed

Xerava ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõendatud. Andmed puuduvad. Xeravat ei tohi kasutada alla 8-aastastel lastel, sest võib põhjustada hammaste värvimuutust (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Manustamisviis

Intravenoosne.

Xeravat manustatakse üksnes intravenoosse infusiooniga ligikaudu 1 tunni jooksul (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi lahustamise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus tetratsükliini klassi antibiootikumide suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Anafülaktilised reaktsioonid

Võimalikud on rasked ja mõnikord surmavad ülitundlikkusreaktsioonid ning neist on teatatud seoses teiste tetratsükliini klassi antibiootikumidega (vt lõik 4.3). Ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb ravi eravatsükliiniga otsekohe lõpetada ja alustada asjakohast erakorralist ravi.

Clostridium difficile põhjustatud kõhulahtisus

Seoses peaaegu kõigi antibiootikumide kasutamisega on teatatud antibiootikumidega seotud koliidist ja pseudomembranoosest koliidist, mis seisundid võivad olla kerged kuni eluohtlikud. Selle diagnoosiga on oluline arvestada patsientide korral, kellel tekib eravatsükliini manustamise ajal või järel kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Sellistel asjaoludel tuleb kaalutleda eravatsükliini manustamise lõpetamist ja toetavaid meetmeid koos *Clostridium difficile* vastase eriraviga. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi anda.

Infusioonikoha reaktsioonid

Eravatsükliini manustatakse intravenoosse infusiooniga ligikaudu 1 tunni jooksul, et minimeerida infusioonikoha reaktsioonide riski. Intravenoosse eravatsükliini kliinilistes uuringutes on täheldatud infusioonikoha erüteemi, valu/valulikkust, flebiiti ja tromboflebiiti (vt lõik 4.8). Raskete reaktsioonide korral tuleb ravi eravatsükliiniga katkestada, kuni on loodud uus intravenoosse manustamise koht. Infusioonikoha reaktsioonide tekkimise ja raskuse vähendamise lisameetmed on muu hulgas eravatsükliini infusiooni kiiruse ja/või kontsentratsiooni vähendamine.

Mittetundlikud mikroorganismid

Pikaajalise kasutamise tulemusel võivad hakata vohama mittetundlikud mikroorganismid, sh seened. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, võib olla vaja ravi katkestada. Kasutusele tuleb võtta muud asjakohased meetmed ja mõelda alternatiivsele antimikroobsele ravile kooskõlas olemasolevate ravijuhenditega.

Pankreatiit

Eravatsükliini ja tetratsükliini klassi muude antibiootikumide korral on teatatud pankreatiidi tekkest ning mõnikord on see olnud raske (vt lõik 4.8). Pankreatiidi kahtluse korral tuleb eravatsükliinravi katkestada.

Lapsed

Xeravat ei tohi kasutada hammaste arenemise ajal (raseduse 2. ja 3. trimestril ning alla 8-aastastel lastel), sest võib põhjustada püsivat hammaste värvuse muutust (kollakas-hallikas-pruunikaks) (vt lõigud 4.2 ja 4.6).

Samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega

Ravimid, mis indutseerivad CYP3A4 teket, suurendavad eeldatavalt eravatsükliini metabolismi kiirust ja ulatust. CYP3A4 indutseerijate toime on aegsõltuv ja manustamise järel võib maksimaalse toime tekkimiseni kuluda vähemalt 2 nädalat. Vastupidisel juhul, ravi katkestamisel, võib CYP3A4 induktiooni vähenemiseni kuluda vähemalt 2 nädalat. Manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerijaga (nt fenobarbitaal, rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, naistepuna) vähendab eeldatavalt eravatsükliini toimet (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Raske maksapuudulikkusega patsiendid

Raske maksapuudulikkusega patsientidel (Childi-Pugh' C-klass) võib toimeaine süsteemne saadavus olla suurenenud. Neid patsiente tuleb seega kõrvaltoimete osas jälgida (vt lõik 4.8), eriti kui nad on rasvunud ja/või ravitakse neid lisaks tugevate CYP3A inhibiitoritega, mis võivad süsteemset saadavust täiendavalt suurendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2) Neil juhtudel ei saa annustamissoovitusi anda.

Kliiniliste andmete piirangud

Tüsistunud intraabdominaalinfektsioonide (*complicated intra-abdominal infections*, cIAI) kliinilistes uuringutes ei olnud immuunpuudulikkusega patsiente ning enamikul patsientidest (80%) olid APACHE II skoorid uuringu alguses <10; 5,4% patsientidest oli uuringu alguses kaasuv baktereemia; 34% patsientidest oli tüsistunud pimesoolepõletik.

Kusetee infektsioonid

Kliinilistes uuringutes ei tõendatud Xerava efektiivsust tüsistunud kuseteeinfektsioonide ravis. Seetõttu ei ole Xerava näidustatud tüsistunud kuseteeinfektsioonide raviks.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võime mõjutada eravatsükliini farmakokineetikat

Tugeva CYP 3A4/3A5 indutseerija rifampitsiini samaaegne manustamine mõjutas eravatsükliini farmakokineetikat, vähendades süsteemset saadavust ligikaudu 32% võrra ja suurendades kliirensit ligikaudu 54% võrra. Manustamisel koos rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A indutseerijatega (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) tuleb eravatsükliini annust suurendada ligikaudu 50% võrra (1,5 mg/kg intravenoosselt 12 h järel) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tugeva CYP3A inhibiitori itrakonasooli samaaegne manustamine mõjutas eravatsükliini farmakokineetikat, suurendades C_{max} -väärtust ligikaudu 5% võrra ja AUC_{0-24} ligikaudu 23% võrra ning vähendades kliirensit. Suurenenud süsteemne saadavus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline, seega ei ole annust kohandada vaja, kui eravatsükliini manustatakse koos CYP3A inhibiitoritega. Samas tuleb jälgida kõrvaltoimete osas patsiente, kellele manustatakse tugevaid CYP3A inhibiitoreid (nt ritonaviiri, itrakonasooli, klaritomütsiini) koos muude teguritega, mis võivad suurendada süsteemset saadavust (nt raske maksakahjustus ja/või rasvumine) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

In vitro on tõendatud, et eravatsükliin on transporterite P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Välistada ei saa ravimitevahelist toimet *in vivo* ning eravatsükliini ja teiste neid transportereid inhibeerivate ravimite (nt OATP1B1/13 inhibiitorid; atasanaviir, tsüklosporiin, lopinaviir ja sakvinaaviir) koosmanustamine võib suurendada eravatsükliini plasmakontsentratsiooni.

Teiste ravimite võime mõjutada eravatsükliini farmakokineetikat

In vitro ei ole eravatsükliin ja selle metaboliidid CYP ensüümide või transportvalkude inhibeerijad ega indutseerijad (vt lõik 5.2). Koostoime ravimitega, mis on nende ensüümide või transporterite substraadid, on seega ebatõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eravatsükliini kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Loomkatsed on tõendanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Nagu ka teised tetratsükliini klassi antibiootikumid, võib eravatsükliin tekitada püsivaid hambadefekte (värvuse muutust ja hambavaaba defekte) ning ravimiga üsasiseselt 2. ja 3. rasedustrimestril kokku puutunud loodetel hilinenud luustumist kudedesse akumulereerumise ja suure kaltsiumivahetuse ning kaltsiumi kelaatkomplekside tekkimise tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Xeravat ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a kui eravatsükliinravi on vaja naise kliinilise seisundi tõttu.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad eravatsükliini manustamise ajal vältima rasestumist.

Imetamine

Ei ole teada, kas eravatsükliin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on tõendatud eravatsükliini ja selle metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3).

Teiste tetratsükliinide pikaajalisel kasutamisel imetamise ajal võib imik omastada ravimit olulises koguses, mis ei ole soovitatav rinnaga toidetava imiku hammaste värvuse muutumise ning luustumisprotsesside aeglustumise riski tõttu.

Sõltuvalt imetamise kasulikkusest lapsele ja ravi kasulikkusest naisele tuleb otsustada, kas jätkata imetamist/Xerava-ravi või see lõpetada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed eravatsükliini mõju kohta inimese fertiilsusele. Eravatsükliin mõjutas kliiniliselt oluliste annuste korral isastel rottidel paaritumist ja viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eravatsükliin võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Eravatsükliini kasutamise ajal võib esineda peapööritust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes oli kõige sagedam kõrvaltoime eravatsükliiniga ravitud cIAI-ga patsientidel (n=567) iiveldus (3,0%), oksendamine (1,9%), infusioonikoha flebiit (1,9%), flebiit (1,4%), infusioonikoha tromboos (0,9%), kõhulahtisus (0,7%), veresoone punktsioonikoha erüteem (0,5%),

hüperhidroos, tromboflebiit, infusioonikoha hüpesteesia (0,3%) ja peavalu (0,3%), mille raskus oli üldiselt kerge või mõõdukas.

Kõrvaltoimete tabel

Eravatsükliiniga seostavad kõrvaltoimed on loetletud tabelis 1. Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse ja MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni järgi. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Eravatsükliini kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired		Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) suurenemine Alaniini aminotransferaasi (ALAT) suurenemine Hüperbilirubineemia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired		Peapööritus Peavalu
Vaskulaarsed häired	Tromboflebiit ^a Flebiit ^b	
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Pankreatiit Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Hüperhidroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha reaktsioonid ^c	

- Tromboflebiit hõlmab eelistatud terminitena tromboflebiiti ja infusioonikoha tromboosi
- Flebiit hõlmab eelistatud terminitena flebiiti, infusioonikoha flebiiti, pindmist flebiiti ja süstekoha flebiiti
- Infusioonikoha reaktsioonid hõlmavad eelistatud terminitena süstekoha erüteemi, infusioonikoha hüpesteesiat, veresoone punktsioonikoha erüteemi ja veresoone punktsioonikoha valu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusioonikoha reaktsioonid

Eravatsükliiniga ravitud patsientidel on teatatud kergetest kuni mõõdukatest infusioonikoha reaktsioonidest, sh valust või ebamugavustundest, erüteemist ja tursesest või süstekoha põletikust, samuti pindmisest tromboflebiidist ja/või flebiidist. Infusioonikoha reaktsioone saab leevendada eravatsükliini infusioonikontsentratsiooni või infusioonikiiruse vähendamise abil.

Tetratsükliini klassi toimed

Tetratsükliini klassi kõrvaltoimed on muu hulgas valgustundlikkus, *pseudotumor cerebri* ja antianaboolne toime, mis on põhjustanud vere ureaalämmastiku (BUN) tõusu, asoteemiat, atsidoosi ja hüperfosfateemiat.

Kõhulahtisus

Antibiootikumi klassi kõrvaltoimed on muu hulgas pseudomembranoosne koliit ja mittetundlike organismide, sh seente vohamine (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes esines raviga seotud kõhulahtisus 0,7%-l patsientidest, kõigil juhtudel oli see kerge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes, kus tervetele vabatahtlikele manustati kuni 3 mg/kg eravatsükliini, täheldati soovitatud annusest suuremate annuste põhjustatud iivelduse ja oksendamise sagenemist. Üleannustamise kahtluse korral tuleb Xerava-ravi katkestada ja patsienti kõrvaltoimete osas jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, tetratsükliinid, ATC-kood: J01AA13.

Toimemehhanism

Eravatsükliini toimemehhanism hõlmab bakteri valgusünteesi katkestamist 30S ribosomaalse alaühikuga seondumise kaudu, ennetades nii aminohappejääkide lisamist pikenevatesse peptiidahelatesse.

Eravatsükliinis olevaid C-7 ja C-9 asendusi ei ole üheski looduslikult esinevas ega poolsünteesilises tetratsükliinis ning see asendustumor kannab mikrobioloogilist aktiivsusust, sh säilitab *in vitro* tugevust grampositiivsete ja gramnegatiivsete tüvede vastu, mis ekspresseerivad tetratsükliinide suhtes spetsiifilisi resistentsusmehhanisme (st väljavoolu, mida vahendavad tet(A), tet(B) ja tet(K); ribosomaalset kaitset, mida kodeerivad tet(M) ja tet(Q)). Eravatsükliin ei ole substraadiks *Staphylococcus aureus*'e MepA pumbale, mida on kirjeldatud resistentsusmehhanismina tigetsükliini korral. Eravatsükliini ei mõjuta ka aminoglükosiidi inaktiveerivad või modifitseerivad ensüümid.

Resistentsusmehhanism

Resistentsust eravatsükliini suhtes on täheldatud *Enterococcus*'e korral, millel on varjatud mutatsioonid rpsJ-s. Puudub sihtmärgipõhine ristresistentsus eravatsükliini ja teiste antibiootikumiklasside vahel (nt kinoloonid, penitsilliinid, tsefalosporiinid ja karbapeneemid).

Muud bakteriaalse resistentsuse mehhanismid, mis võiksid potentsiaalselt mõjutada eravatsükliini, on seotud ülesreguleeritud, mittespetsiifilise olemusliku mitme ravimi resistentsuse (*multidrug-resistant*, MDR) väljavooluga.

Tundlikkustestide piirväärtused

Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) kehtestatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) piirväärtused eravatsükliini jaoks on järgmised:

Patogeen	MIK-piirväärtused (µg/ml)	
	Tundlikud (S ≤)	Resistentsed (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> spp.	0,125	0,125
Viridans-rühma <i>Streptococcus</i> spp.	0,125	0,125

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline seos

On tõendatud, et plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC), jagatuna eravatsükliini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga (MIK) prognoosib väga hästi efektiivsust *in vitro*, kasutades kemostaadis inimese püsikontsentratsiooni, mida kinnitasid *in vivo* infektsiooni loomudelid.

Spetsiifiliste patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõendati efektiivsus patogeenide vastu, mis on lotletud cIAI korral ja mis olid eravatsükliini suhtes *in vitro* väga tundlikud.

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- Viridans-rühma *Streptococcus* spp.

Antibakteriaalne toime muude asjakohaste patogeenide suhtes

In vitro andmed tõendavad, et järgmine patogeen ei ole eravatsükliini suhtes tundlik:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Xerava uuringute tulemused cIAI-ga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eravatsükliini manustatakse intravenoosselt ja seega on selle biosaadavus 100%.

Eravatsükliini keskmised farmakokineetilised parameetrid pärast ühekordseid ja mitmekordseid intravenoosseid infusioone (60 minutit) 1 mg/kg tervetele täiskasvanutele iga 12 tunni järel on tabelis 2.

Tabel 2. Eravatsükliini keskmised (% variatsioonikordaja) plasma farmakokineetika parameetrid pärast ühekordset ja mitmekordset intravenoosset manustamist tervetele täiskasvanutele

Eravatsükliini annus		Farmakokineetika parameetrid aritmeetiline keskmine (% variatsioonikordaja)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng·h/ml)	t _½ (h)
1,0 mg/kg intravenoosselt iga 12 h järel (n=6)	1. päev	2125 (15)	1,0 (1,0...1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. päev	1825 (16)	1,0 (1,0...1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a keskmine (vahemik)

^b AUC 1. päeval = AUC₀₋₁₂ pärast esimest annust; AUC 10. päeval = püsiva seisundi AUC₀₋₁₂

Jaotumine

Eravatsükliini *in vitro* seondumine inimese plasma valkudega suureneb kontsentratsiooni suurendamisel 79%, 86% ja 90%-ni (seondunud) vastavatel kontsentratsioonidel 0,1, 1 ja 10 µg/ml. Keskmine (% variatsioonikordaja) jaotusruumala püsikontsentratsiooni juures tervetel normaalsetel vabatahtlikel pärast 1 mg/kg manustamist iga 12 h tunni järel on ligikaudu 321 liitrit (6,35), mis on kogu organismi veesisaldusest suurem.

Biotransformatsioon

Muutumatu eravatsükliin on peamine ravimiga seotud komponent inimese plasmas ja inimese uriinis. Eravatsükliin metaboliseerub esmalt pürrolidiini tsükli CYP3A4- ja FMO-vahendatud oksüdatsioonil TP-6208-ks ning keemilisel epimerisatsioonil C-4 juures TP-498-ks. Täiendavad vähetähtsamad metaboliidid tekivad glükuronidatsioonil, oksüdatsioonil ja hüdrolüüsil. TP-6208 ja TP-498 ei loeta farmakoloogiliselt aktiivseks.

Eravatsükliin on transporterite P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraat, kuid mitte BCRP substraat.

Eritumine

Eravatsükliin eritub uriini ja roojaga. Neerukliirens ning sapiteede ja otsene seedetrakti kaudu eritumine on ligikaudu 35% ja 48% kogu organismi kliirensist pärast 60 mg intravenoosse üksikannuse ¹⁴C-eravatsükliini manustamist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Eravatsükliini C_{max} ja AUC suurenevad tervetel täiskasvanutel ligikaudu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Pärast 1 mg/kg intravenooset annustamist iga 12 h järel akumuliseerub ligikaudu 45%.

Eravatsükliini kliiniliselt uuritud mitme intravenoosse annuse vahemikus esines farmakokineetiliste parameetrite AUC ja C_{max} lineaarsus, kuid annuste suurendamisel oli AUC ja C_{max} suurenemine veidi väiksem kui annusega proportsionaalne.

Potentsiaalsed ravimitevahelised koostoimed

Eravatsükliin ja selle metaboliidid ei ole *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 inhibiitorid. Eravatsükliin, TP-498 ja TP-6208 ei ole CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 indutseerijad.

Eravatsükliin, TP-498 ja TP-6208 ei ole BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 või MATE2-K transporterite inhibiitorid. Metaboliidid TP-498 ja TP-6208 ei ole *in vitro* P-gp inhibiitorid.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Eravatsükliini geomeetriline vähimruutude keskmine C_{max} suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidel 8,8% võrra võrreldes tervete isikutega (90% usaldusvahemik: -19,4; 45,2). Eravatsükliini geomeetriline vähimruutude keskmine AUC_{0-inf} vähenes ESRD-ga patsientidel 4,0% võrra võrreldes tervete isikutega (90% usaldusvahemik: -14,0; 12,3).

Maksakahjustus

Eravatsükliini geomeetriline keskmine C_{\max} suurenes kerge (Childi-Pugh' A-klass), mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) ja raske (Childi-Pugh' C-klass) maksakahjustusega patsientidel vastavalt 13,9%, 16,3% ja 19,7% võrra võrreldes tervete isikutega. Eravatsükliini geomeetriline keskmine $AUC_{0-\infty}$ suurenes kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel vastavalt 22,9%, 37,9% ja 110,3% võrra võtteldes tervete isikutega.

Sugu

Eravatsükliini populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud eri soost patsientidel eravatsükliini AUC-väärtuse kliiniliselt olulisi erinevusi.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud eri vanuses patsientidel eravatsükliini farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis tõendati, et eravatsükliini sisaldus (kliirens ja maht) olenes kehakaalust. Eravatsükliiniga kokkupuute tulemusel tekkinud AUC-väärtuse erinevus ei õigusta siiski annuse kohandamist uuritud kaaluvahemikus. Puuduvad andmed üle 137 kg kehakaaluga patsientide kohta. Raskekujulise rasvumise potentsiaalselt mõju eravatsükliini süsteemsele saadavusele ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuse toksilisuse uuringud rottidel, koertel ja ahvidel tõendasid eravatsükliini korral lümfisõlmede, põrna ja harknäärme lümfoïdkoe vähenemist/atroofiat, erütrotsüütide, retikulotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide sisalduse vähenemist (koer ja ahv) seoses luuüdi hüpotsellulaarsusega ning gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid (koer ja ahv). Need leiud olid 3...7-nädalaste taastumisperiodide jooksul pöörduvad või osaliselt pöörduvad.

Rottidel ja ahvidel täheldati pärast 13-nädalast annustamist luude värvuse muutust (histoloogiliste leidude puudumisel), mis ei olnud kuni 7-nädalaste taastumisperiodide jooksul täielikult pöörduv.

Suurtes annustes eravatsükliini intravenooset manustamist on seostatud nahareaktsioonidega (sh urtikaaria, kratsimine, turse ja/või nahaerüteem) rottide ja koerte uuringutes.

Isaste rottide viljakusuuringutes vähenes eravatsükliini ligikaudu 5-kordses kliinilises ekspositsioonis (AUC põhjal) manustamisel tiinuste arv oluliselt. Need leiud olid pöörduvad pärast 70-päevast (10-nädalast) taastumisperiodi, mis vastab roti spermatogeneesi tsüklile. Rottidel täheldati ka muutusi isasloomade suguelundites korduvtoksilisuse 14-päevastes või 13-nädalastes uuringutes ekspositsioonide juures, mis olid AUC põhjal rohkem kui 10- või 5-kordsed kliinised ekspositsioonid. Esines mu hulgas seemnejuhade torukeste degeneratsiooni, oligospermiat ja raku jääke munandimanustes, spermatiidide retentsiooni seemnejuhade torukestes, spermatiidide pea retentsiooni suurenemist Sertoli rakkudes ning Sertoli rakkude vakuoliseerumist ja spermatoosoidide arvu vähenemist. Emastel rottidel paaritumises ja fertiilsuses kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Loote uuringutes rottidel ekspositsiooni juures, mis oli võrreldav kliinilise ekspositsiooniga, või küülikutel ekspositsiooni juures, mis oli 1,9 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon (AUC põhjal) ei täheldatud vastavalt rottidel ja küülikutel kõrvaltoimeid. Annuseid, mis olid rohkem kui 2 või 4 korda suuremad kui kliiniline ekspositsioon (AUC põhjal), seostati emaslooma toksilisusega (kliinilised leiud ning vähenenud kehakaalu kasv ja toidu tarbimine) ja loote vähenenud kaaluga ning aeglustunud skeleti luustumisega mõlemal liigil ning tiinuse katkemisega küülikutel.

Loomkatsed viitavad, et eravatsükliin läbib platsentat ja seda esineb loote plasmas. Eravatsükliin (ja metaboliidid) erituvad lakteerivate rottide piima.

Eravatsükliin ei ole genotoksiline. Eravatsükliiniga katserogeensuse uuringuid ei ole tehtud.

Keskkonnariski hindamise uuringud on tõendanud, et Xerava võib olla veekeskkonnale ohtlik.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast viaalis lahustamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 1 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C .

Pärast infusioonikotis lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C .

Pärast infusioonikotis lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C .

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada külmkapis (2...8 °C). Hoida viaali pakendis valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi lahustamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi klaasviaal suletud klorobutüülkummist punnkorgiga, mis on kaetud alumiiniumümbrisega.

Pakendi suurused: 1 viaal ja hulgapakendid 12 viaaliga (12 pakendit, igas 1 viaal).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusmeetmed

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptika nõudeid.

Lahustamine

Vajaliku arvu viaalide sisu tuleb lahustada 5 ml süstevees viaali kohta ja ettevaatlikult keerutada kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Loksutamist või kiiret liigutamist tuleb vältida, sest see võib tekitada vahtu.

Lahustatud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Infusioonilahuse valmistamine:

Manustamiseks tuleb lahust täiendavalt lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Infusioonikotti tuleb lisada arvatud ruumala lahust, kuni saavutatakse soovitatav kontsentratsioon 0,3 mg/ml, vahemikus 0,2...0,6 mg/ml. Arvutusnäited on tabelis 3.

Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult ümber.

Tabel 3 Kehakaalu 40...200 kg arvutusnäited

Patsiendi kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Lahustamiseks vajalike viaalide arv	Kogu lahjendatav maht (ml)	Soovitatav infusioonikoti suurus
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 Täpne annus tuleb arvutada konkreetse patsiendi kehakaalu järgi.

Kehakaaluga ≥ 40 kg ... 49 kg patsiendid:

Arvutage lahuse vajalik ruumala patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 100 ml infusioonikotti.

Kehakaaluga 50...100 kg patsiendid:

Arvutage lahuse vajalik ruumala patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 250 ml infusioonikotti.

Kehakaaluga >100 kg patsientidele:

Arvutage lahuse vajalik ruumala patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 500 ml infusioonikotti.

Infusioon

Manustamiskõlblikku lahust tuleb kontrollida visuaalselt, et selles ei ole nähtavaid osakesi.

Lahustatud ja lahjendatud lahused, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused, tuleb ära visata.

Pärast lahjendamist manustatakse Xeravat intravenoosselt ligikaudu 1 tunni jooksul.

Lahustatud ja lahjendatud lahust tuleb manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Kui mitu ravimit manustatakse infusioonina järjest sama intravenoosse kateetriga, tuleb kateeter enne ja pärast infusiooni loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Hävitamine

See ravim võib olla keskkonnaohtlik (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. September 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLIMINE KARP: 1 VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mg eravatsükliini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaali valguse eest kaitstult sisemises kabis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLIMINE KARP: HULGIPAKEND, RIIGISPETSIIFILISE TEABEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mg eravatsükliini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
Hulgipakend: 12 viaali (12 x 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaali valguse eest kaitstult sisemises kabis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE KARP: HULGIPAKEND, RIIGISPETSIIFILISE TEABETA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 50 mg eravatsükliini.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
1 vial. Hulgipakendi osa, mitte eraldi müügiks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida vial valguse eest kaitstult sisemises kabis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xerava 50 mg kontsentraadi pulber
eravatsükliin
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber eravatsükliin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Xerava ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xerava kasutamist
3. Kuidas teile Xeravat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xeravat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Xerava ja milleks seda kasutatakse

Mis on Xerava

Xerava on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena eravatsükliini. See kuulub tetratsükliinideks nimetatavate antibiootikumide rühma, mis peatavad teatud infektsioone (nakkusi) tekitavate bakterite kasvu.

Milleks Xeravat kasutatakse

Xeravat kasutatakse kõhuõõne tüsistunud infektsioonide raviks täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Xerava kasutamist

Ärge kasutage Xeravat:

- kui olete eravatsükliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete allergiline ükskõik millise tetratsükliin-antibiootikumi (näiteks minotsükliini ja doksütsükliini) suhtes, sest siis võite olla allergiline ka eravatsükliini suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xerava kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teile teeb muret ükskõik milline järgmistest:

Anafülaktilised reaktsioonid

Muude tetratsükliin-antibiootikumidega seoses on teatatud anafülaktilistest (allergilistest) reaktsioonidest. Need võivad tekkida äkki ja võivad olla eluohtlikud. **Pöörduge otsekohe arsti poole**, kui kahtlustate Xerava manustamise ajal anafülaktilist reaktsiooni. Selle sümptomid võivad olla

näiteks lööve, näo turse, peapööritus või nõrkus, õhupuudus, hingamisraskus, kiire pulss või teadvusekaotus (vt ka lõik 4).

Kõhulahtisus

Rääkige oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on kõhulahtisus juba enne Xerava kasutamist. Kui teil tekib kõhulahtisus ravi ajal või järel, **teatage sellest kohe oma arstile**. Ärge võtke kõhulahtisuse vastast ravimit ilma arstiga nõu pidamata (vt ka lõik 4).

Infusioonikoha reaktsioonid

Xeravat manustatakse veeniinfusioonina (veenitilgutiga). **Õelge oma arstile või õele**, kui te märkate infusioonikohas ravi ajal või järel ükskõik mida järgnevatest: naha punetus, lööve, põletik või valu või valulikkus.

Uus infektsioon

Kuigi antibiootikumid (sh Xerava) hävitavad teatud baktereid, võivad muud bakterid ja seened jätkata kasvamist. Seda nimetatakse vohamiseks või superinfektsiooniks. Teie arst jälgib teid põhjalikult mis tahes uute infektsioonide suhtes või lõpetab ravi Xeravaga ning jätkab vajaduse korral muu raviga.

Pankreatiit

Tugev kõhu- ja seljavalu koos palavikuga võib olla pankrease (kõhunäärme) põletiku näht. Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate Xeravaga ravi ajal ükskõik millist neist kõrvaltoimetest.

Maksaprobleemid

Rääkige oma arstile, kui teil on maksaprobleemid või kui olete ülekaaluline, eelkõige kui tarvitate ka itrakonasooli (seennakkuste ravim), ritonaviiri (viirusinfektsioonide ravim) või klaritromütsiini (antibiootikum), et teie arst jälgiks teid kõrvaltoimete osas.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ei tohi kasutada lapsed ega alla 18-aastased noorukid, sest seda ei ole nendes rühmades uuritud. Xeravat ei tohi kasutada alla 8-aastastel lastel, sest see võib avaldada püsivat mõju nende hammastele, näiteks tekitada värvuse muutuse.

Muud ravimid ja Xerava

Õelge oma arstile või õele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või võite võtta mis tahes muid ravimeid, sh rifampitsiini ja klaritromütsiini (antibiootikumid), fenobarbitaali, karbamasepiini ja fenütoiini (epilepsiaravimid), naistepuna (taimne depressiooni ja ärevuse ravim), itrakonasooli (seennakkuste ravim), ritonaviiri, atasanaviiri, lopinaviiri ja sakvinaviiri (viirusinfektsioonide ravimid) ja tsüklosporiini (immuunsüsteemi pärssiv ravim).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Xeravat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, sest see võib:

- värvida püsivalt teie sündimata lapse hambad;
- lükata edasi teie sündimata lapsel luude normaalset moodustumist.

Veel ei ole teada, kas Xerava eritub rinnapiima. Teiste sarnaste antibiootikumide pikaajaline kasutamine imetamise ajal võib tekitada laste hammaste püsiva värvimuutuse. Enne imetamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xerava võib mõjutada teie autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui tunnete pärast selle ravimi saamist peapööritust, nõrkust või tasakaaluprobleeme.

3. Kuidas teile Xeravat manustatakse

Xeravat manustab teile arst või meditsiiniõde.

Täiskasvanute soovitatav annus põhineb kehakaalul ja on 1 mg/kg iga 12 tunni järel.

Arst võib teie annust suurendada (1,5 mg/kg iga 12 tunni järel), kui te võtate ka muid ravimeid, näiteks rifampitsiini, fenobarbitaali, karbamasepiini, fenütoiini või naistepuna.

Seda manustatakse teile veeniinfusioonina (tilgutiga) ligikaudu 1 tunni jooksul.

Ravikuur kestab tavaliselt 4 kuni 14 päeva. Teie arst otsustab, kui pikalt teid ravitakse.

Kui teile manustatakse ettenähtust rohkem Xeravat

Xeravat manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seetõttu on ebatõenäoline, et teile manustatakse ravimit liiga palju. Öelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui arvate, et teile võidi manustada Xeravat liiga palju.

Kui teil jääb Xerava annus vahele

Xeravat manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seetõttu on ebatõenäoline, et teil jääb annus vahele. Öelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui arvate, et teie annus võis vahele jääda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui kahtlustate, et teil on anafülaktiline reaktsioon või tekib Xerava kasutamise ajal ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- lööve
- näo turse
- peapöörituse või minestamise tunne
- õhupuudustunne
- hingamisraskused
- kiire pulss
- teadvusekaotus

Öelge oma arstile või õele kohe, kui teil tekib ravi ajal või järel kõhulahtisus. Ärge võtke kõhulahtisuse vastast ravimit ilma arstiga nõu pidamata.

Täiendavad kõrvaltoimed

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st):

- Iiveldus
- Oksendamine
- Põletik ja valu, mida põhjustavad trombid süstekohas (tromboflebiit)
- Veenipõletik, mis põhjustab valu ja turset (flebiit)
- Süstekoha punetus või turse

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- Kõhulahtisus
- Allergiline reaktsioon
- Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat kõhu- või seljavalu (pankreatiit)
- Lööve
- Peapööritus

- Peavalu
- Liighigistamine
- Normist erinevad maksanäitajad vereanalüüsis

Teatage arstile või õele, kui teil on mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Muud tetratsükliin-antibiootikumid

Teised kõrvaltoimeid, millest on teatatud seoses teiste tetratsükliin-antibiootikumidega, sh minotsükliini ja doksütsükliiniga. Need hõlmavad valgustundlikkust, peavalu, nägemisprobleeme või normist erinevaid vereanalüüsi tulemusi. Õelge oma arstile või õele, kui te märkate Xeravaga ravi ajal ükskõik millist neist kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xeravat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Säilitada külmikus (2 °C kuni 8 °C). Hoida viaali pakendis valguse eest kaitstult.

Kui pulber on lahustatud ja see lahjendatud manustamiskõlblikuks, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui see ei ole võimalik, võib seda säilitada toatemperatuuril ja kasutada 12 tunni jooksul.

Lahustatud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xerava sisaldab

- Toimeaine on eravatsükliin. Üks viaal sisaldab 50 mg eravatsükliini.
- Teised koostisained on mannitool (E421), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Xerava välja näeb ja pakendi sisu

Xerava on helekollane kuni tumekollane paakunud pulber 10 ml klaasviaalis. Infusioonilahuse kontsentradi pulber lahustatakse viaalis 5 ml süstevees. Saadud lahus tõmmatakse viaalist välja ja lisatakse haiglas naatriumkloriidi lahusega 9 mg/ml (0,9%) infusioonikotti.

Xerava tarnitakse pakendites, milles on 1 viaal või hulgi pakendites, milles on 12 pakendit, igas 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja poole.

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Oluline: Enne ravimi määramist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Xerava tuleb lahustada süstevees ja seejärel lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses.

Xeravat ei tohi segada teiste ravimitega. Kui sama intravenoosse kateetriga toimub järjest mitme ravimi infusioon, tuleb kateeter enne ja pärast infusiooni loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Annus tuleb arvutada patsiendi kehakaalus järgi: 1 mg kehakaalu kg kohta.

Lahustamine

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptika nõudeid. Iga viaali sisu tuleb lahustada 5 ml süstevees ja ettevaatlikult keerutada kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Loksutamist või kiiret liigutamist tuleb vältida, sest see võib tekitada vahtu.

Lahustatud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Infusioonilahuse valmistamine:

Manustamiseks tuleb lahust täiendavalt lahjendada, kasutades naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Infusioonikotti tuleb lisada arvutatud ruumala lahust, kuni saavutatakse soovitatav kontsentratsioon 0,3 mg/ml, vahemikus 0,2...0,6 mg/ml. Arvutusnäited on tabelis 1.

Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult ümber.

Tabel 1 Kehakaalu 40...200 kg arvutusnäited

Patsiendi kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Lahustamiseks vajalike viaalide arv	Kogu lahjendatav maht (ml)	Soovitatav infusioonikoti suurus
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 Täpne annus tuleb arvutada konkreetse patsiendi kehakaalu järgi.

Kehakaaluga ≥ 40 kg ... 49 kg patsiendid:

Arvutage lahuse vajalik ruumala patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 100 ml infusioonikotti.

Kehakaaluga 50...100 kg patsiendid:

Arvutage lahuse vajalik ruumala patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 250 ml infusioonikotti.

Kehakaaluga >100 kg patsientidele:

Arvutage lahuse vajalik ruumala patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 500 ml infusioonikotti.

Infusioon

Enne manustamist tuleb visuaalselt kontrollida, et infusioonilahuses ei esineks lahustumata osakesi. Lahustatud ja lahjendatud lahused, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused, tuleb ära visata.

Pärast lahjendamist manustatakse Xeravat intravenoosselt ligikaudu 1 tunni jooksul. Xerava soovitatav annustamisrežiim on 1 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul.

Lahustatud ja lahjendatud lahust tuleb manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kõik kasutamata lahus tuleb ära visata.