

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xerava 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után 10 mg eravaciklint tartalmaz milliliterenként.
További hígítás után 1 ml 0,3 mg eravaciklint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátum készítéséhez).

Halványsárgától sötétsárgáig terjedő színű pogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xerava felnőttek szövődmenyes intraabdominalis fertőzéseinek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adagolási rend 1 mg/ttkg eravaciklin 12 óránként, 4-14 napig.

Erős CYP3A4-induktorok

Erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása esetén az ajánlott adagolási rend 1,5 mg/ttkg eravaciklin 12 óránként 4–14 napig (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Idősek (65 évesek és annál idősebbek)

Az idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy hemodialízis-kezelésben részesülő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Az eravaciklin adagolásához nem szükséges figyelembe venni a hemodialízis-kezelések időzítését (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Xerava biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Xerava 8 évnél fiatalabb gyermekeknél a fogak elszíneződése miatt nem alkalmazható (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A Xerava alkalmazása kizárólag körülbelül 1 óra alatt beadott intravénás infúzióval történik (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Túlérzékenység a tetraciklinek csoportjába tartozó antibiotikumokkal szemben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Anaphylaxiás reakciók

Súlyos és esetenként akár halálos túlérzékenységi reakciók kialakulása lehetséges, és a tetraciklinek csoportjába tartozó más antibiotikumok esetében kerültek már bejelentésre (lásd 4.3 pont).

Túlérzékenységi reakciók esetén az eravaciklinnel végzett kezelést azonnal abba kell hagyni, és meg kell kezdeni a megfelelő sürgősségi intézkedéseket.

Clostridioides difficile-fertőzéshez kapcsolódó hasmenés

Antibiotikummal összefüggő colitist és pseudomembranus colitist szinte valamennyi antibiotikum alkalmazásával kapcsolatban jelentettek, amely súlyossága az enyhétől az életveszélyesig terjedhet. Fontos mérlegelni ezt a diagnózist az olyan betegeknél, akiknél az eravaciklinnel végzett kezelés közben vagy azt követően hasmenés jelentkezik (lásd 4.8 pont). Ilyen körülmények között fontolóra kell venni az eravaciklin-kezelés megszakítását és szupportív intézkedések alkalmazását a *Clostridioides difficile* célzott kezelésével együtt. Perisztaltika-gátló gyógyszerek nem alkalmazhatók.

Az infúzió beadásának helyén kialakuló reakciók

Az infúzió beadásának helyén kialakuló reakciók kockázatának minimalizálása érdekében az eravaciklin körülbelül 1 óra alatt beadott intravénás infúzióként alkalmazható. A klinikai vizsgálatokban az eravaciklin intravénás adagolása mellett az infúzió beadásának helyén kialakuló erythema, fájdalom/érzékenység, phlebitis és thrombophlebitis előfordulását figyelték meg (lásd 4.8 pont). Súlyos reakciók esetén az eravaciklin adagolását mindaddig meg kell szakítani, amíg új intravénás hozzáférési helyet nem hoznak létre. Az infúzió beadásának helyén kialakuló reakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére irányuló további intézkedések közé tartozik az eravaciklin infúziós sebességének és/vagy koncentrációjának a csökkentése.

Nem érzékeny mikroorganizmusok

A hosszan tartó alkalmazás következtében a nem érzékeny mikroorganizmusok – így a gombák is – túlszaporodhatnak. Ha a kezelés során felülfertőződés alakul ki, szükséges lehet a kezelés megszakítása. Az alkalmazandó terápiás irányelveknek megfelelően egyéb, megfelelő intézkedéseket kell hozni, és alternatív antimikrobiális kezelést kell fontolóra venni.

Pancreatitis

Az eravaciklin alkalmazása mellett pancreatitist jelentettek, amely néhány esetben súlyos volt (lásd 4.8 pont). Ha pancreatitis gyanúja merül fel, az eravaciklin-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A fogak fejlődése alatt (a terhesség 2. és 3. trimesztere alatt és a 8 évnél fiatalabb gyermekeknél) a Xerava nem alkalmazható, mivel a fogak maradandó (sárga-szürke-barna) elszíneződését okozhatja (lásd 4.2 és 4.6 pont).

Erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása

A CYP3A4-induktorok várhatóan növelik az eravaciklin metabolizmusának sebességét és mértékét. A CYP3A4-induktorok időfüggő módon fejtik ki hatásukat, és legalább 2 hét szükséges lehet a maximális hatásuk kialakulásához. Ezzel szemben a kezelés abbahagyásakor a CYP3A4-indukció megszűnése legalább 2 hetet vehet igénybe. Erős CYP3A4-induktor (mint a fenobarbitál, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazásával az eravaciklin hatása várhatóan csökken (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Az expozíció nagyobb lehet a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium). Ennek következtében az ilyen betegeket monitorozni kell a mellékhatások tekintetében (lásd 4.8 pont), különösen, ha ezek a betegek elhízottak és/vagy erős CYP3A-inhibitorral végzett kezelésben részesülnek, amely közben az expozíció tovább növekedhet (lásd 4.5 és 5.2 pont). Ezekben az esetekben nem lehet az adagolásra vonatkozó ajánlást tenni.

A klinikai adatok korlátai

A szövődményes intraabdominalis fertőzések klinikai vizsgálataiban nem vettek részt immunkompromittált betegek, a betegek többségének (80%) a vizsgálat megkezdésekor az APACHE II-pontszáma < 10 volt, a vizsgálat megkezdésekor a betegek 5,4%-a egyidejű bacteraemiában szenvedett, és a betegek 34%-ának szövődményes appendicitise volt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az eravaciklin farmakokinetikáját esetlegesen befolyásoló más gyógyszerek hatása

Az erős CYP 3A4/3A5-induktor hatású rifampicin egyidejű alkalmazása megváltoztatta az eravaciklin farmakokinetikáját, körülbelül 32%-kal csökkentette az expozíciót, és körülbelül 54%-kal növelte a clearance-t. Rifampicinnel vagy más, erős CYP3A-induktorral, például fenobarbitállal, karbamazepinnel, fentoinnal vagy közönséges orbáncfűvel való egyidejű alkalmazása esetén az eravaciklin dózist körülbelül 50%-kal (1,5 mg/ttkg, intravénásan, 12 óránként) kell növelni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az erős CYP3A-inhibitor hatású itraconazol egyidejű alkalmazásakor megváltozott az eravaciklin farmakokinetikája, a C_{max} körülbelül 5%-kal, az AUC_{0-24} pedig körülbelül 23%-kal nőtt, a clearance pedig csökkent. A megnövekedett expozíció valószínűsíthetően klinikailag nem jelentős, ezért nincs szükség dózismódosításra, ha az eravaciklint CYP3A-inhibitorokkal együtt alkalmazzák. Azonban az erős CYP3A-inhibitorokat (például ritonavirt, itraconazolt, klaritromicint) kapó, és emellett az expozíciót esetlegesen növelő komplikáló tényezőkkel – mint például a súlyos májkárosodás és/vagy az elhízás – bíró betegek monitorozása szükséges a mellékhatások tekintetében (lásd 4.4 és 4.8 pont).

In vitro az eravaciklin a P-gp, az OATP1B1 és az OATP1B3 transzporterek szubsztrátjának bizonyult. *In vivo* gyógyszerkölsönhatás kialakulása nem zárható ki, és az eravaciklin és más, e transzportereket

gátló gyógyszerek (OATP1B1/3-inhibitorok, például atazanavir, ciklosporin, lopinavir és szakvinavir) együttes alkalmazása növelheti az eravaciklin plazmakoncentrációját.

Az eravaciklin más gyógyszerek farmakokinetikáját esetlegesen befolyásoló hatása

In vitro az eravaciklin és annak metabolitjai nem inhibitorai és nem induktorai a CYP enzimeknek vagy transzporter fehérjéknek (lásd 5.2 pont). Ebből következően az interakciók kialakulása olyan gyógyszerekkel, amelyek az említett enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai, nem valószínű.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az eravaciklin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberekre vonatkozó potenciális kockázat nem ismert.

Mint a többi, tetraciklinek csoportjába tartozó antibiotikum, az eravaciklin is maradandó fogkárosodást (elszíneződést és zománchibákat) okozhat, illetve a csontosodási folyamatok elhúzódását idézheti elő a 2. és 3. trimeszterben *in utero* expozíciónak kitett magzatoknál, a magas kalciumforgalmú szövetekben való felhalmozódás és a kalcium-kelát-komplexek képződése miatt (lásd 4.4 és 5.3 pont). A Xerava nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a Xerava-val történő kezelést.

Fogamzóképes korban lévő nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek el kell kerülniük a teherbeesést az eravaciklin-kezelés alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eravaciklin és a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták az eravaciklin és metabolitjainak kiválasztódását az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Más tetraciklinek szoptatás alatt történő, hosszú távú alkalmazása az anyatejjel táplált csecsemő általi jelentős abszorpciót eredményezhet, és a fogelszíneződés kockázata, valamint az anyatejjel táplált csecsemő csontosodási folyamatainak késleltetése miatt nem ajánlott.

A Xerava alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok az eravaciklin termékenységre gyakorolt hatásairól. Az eravaciklin klinikailag releváns expozíciónál hatással volt a hím patkányok párosodására és termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az eravaciklin kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az eravaciklin alkalmazása után szédülés léphet fel (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban a szövődményes intraabdominalis fertőzésben szenvedő, eravaciklinnel kezelt betegeknek (n = 576) a leggyakoribb mellékhatások a hányinger (3,0%), a hányás, az infúzió beadásának helyén kialakult phlebitis (mindegyik 1,9%), a phlebitis (1,4%), az infúzió beadásának helyén kialakult thrombosis (0,9%), a hasmenés (0,7%), az érszűrés helyén kialakult erythema (0,5%), a hyperhidrosis, a thrombophlebitis, az infúzió beadásának helyén kialakult hypaesthesia és a fejfájás (mindegyik 0,3%), melyek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az eravaciklin esetében azonosított mellékhatásokat az 1. táblázat mutatja be. A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszerenkénti besorolás és gyakoriság szerint osztályozzák. A gyakorisági csoportok a következők szerint vannak felosztva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Az eravaciklin klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásainak táblázatos felsorolása

Szervrendszerek	Gyakori	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Thrombophlebitis ^a Phlebitis ^b	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás	Pancreatitis Hasmenés
Máj- és epebetegségek illetve tünetek		Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) szint Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GOT) szint Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés Hyperhidrosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók ^c	

- A thrombophlebitis tartalmazza a thrombophlebitis és az infúzió beadásának helyén kialakult thrombosis preferált szakkifejezéseket is.
- A phlebitis tartalmazza a phlebitis, az infúzió beadásának helyén kialakult phlebitis, a superficialis phlebitis és a tú beszűrésének helyén kialakult phlebitis preferált szakkifejezéseket
- Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók tartalmazzák az infúzió beadásának helyén kialakult erythema, az infúzió beadásának helyén kialakult hypoaesthesia, az érszűrés helyén kialakult erythema és az érszűrés helyén kialakult fájdalom preferált szakkifejezéseket

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók

Az eravaciklinnel kezelt betegeknek enyhe és közepesen súlyos, az infúzió beadásának helyén kialakult reakciókat, így fájdalmat vagy kellemetlen érzést, a tú beszűrésének helyén helyén kialakult erythemát, illetve oedemát vagy gyulladást, valamint superficialis thrombophlebitist és/vagy phlebitist

jelentettek. Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók mérsékelhetőek az eravaciklin-infúzió koncentrációjának vagy sebességének csökkentésével.

Tetraciklinek csoportjába tartozó szerek hatásai

A tetraciklinek csoportjába tartozó szerek mellékhatásai közé tartozik a fényérzékenység, a *pseudotumor cerebri*, valamint az antianabolikus hatás, amelyek emelkedett vér-karbamidnitrogén-szinthez, azotaemiához, acidosishoz és hyperphosphataemiához vezettek.

Hasmenés

Az antibiotikumok csoportjába tartozó szerek mellékhatásai közé tartozik a pseudomembranosus colitis kialakulása és a rezisztens kórokozók – a gombákat is beleértve – elszaporodása (lásd 4.4 pont). A klinikai vizsgálatokban a betegek 0,7%-ánál alakult ki a kezeléssel összefüggő hasmenés, mely súlyossága minden esetben enyhe volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban legfeljebb 3 mg/ttkg eravaciklin alkalmazása mellett megfigyelték, hogy a javasoltnál magasabb dózis nagyobb arányban vezet hányingerhez és hányáshoz. Feltételezett túladagolás esetén a Xerava alkalmazását meg kell szakítani, és a beteget monitorozni kell a mellékhatások tekintetében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok szisztémás alkalmazásra, tetraciklinek, ATC kód: J01AA13.

Hatásmechanizmus

Az eravaciklin a 30S riboszomális alegységhez kapcsolódva a bakteriális fehérjeszintézis gátlásán keresztül fejt kihatását, ami megakadályozza, hogy az aminosav-maradékok beépüljenek a növekvő peptidláncok szerkezetébe.

Az eravaciklin C-7 és C-9 szubsztitúciói nincsenek jelen semmilyen, a természetben előforduló vagy félszintetikus tetraciklinben. Ez a szubsztitúciós mintázat olyan mikrobiológiai aktivitásokat alakít ki, mint a tetraciklin-specifikus rezisztencia-mechanizmust/mechanizmusokat (azaz a tet(A), a tet(B) és a tet(K) által közvetített efflux mechanizmus; tet(M) és tet(Q) által kódolt riboszóma-védelem) expresszálo Gram-pozitív és Gram-negatív törzsekkel szembeni *in vitro* hatékonyság megmaradása. Az eravaciklin nem szubsztrátja a *Staphylococcus aureus*ban megtalálható MepA pumpának, amelyet a tigeiciklin rezisztencia-mechanizmusaként írnak le. Az eravaciklint nem befolyásolják az olyan enzimek, amelyek inaktiválják vagy módosítják az aminoglikozidokat.

Rezisztencia-mechanizmus

Az eravaciklinnel szembeni rezisztenciát az rpsJ-mutációt hordozó *Enterococcus*nál észleltek. Az eravaciklin és más antibiotikumcsoportok, például a kinolonok, a penicillinek, a cefalosporinok és a karbapenemek között nincs célpont-alapú keresztrezisztencia.

Más, az eravaciklinre potenciálisan hatást gyakorló bakteriális rezisztencia-mechanizmusok a fokozott, nem specifikus, intrinsic multidrog-reszitens (MDR) effluxmechanizmussal állnak összefüggésben.

Érzékenységi vizsgálati határértékek

Az antimikrobiális érzékenységi vizsgálatokkal foglalkozó európai bizottság (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) által a minimális gátló koncentráció (MIC) tekintetében megállapított határértékek az eravaciklin esetében a következők:

2. táblázat Az eravaciklin minimális gátló koncentráció határértékei különböző patogének esetén

Kórokozó	MIC határértékek (µg/ml)	
	Érzékeny (S ≤)	Rezisztens (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

Farmakokinetikai/farmakodinamikai összefüggések

A plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az eravaciklin minimális gátló koncentrációval (MIC) elosztva a hatásosság legjobb *in vitro* előrejelzőjének bizonyult, a bioreaktorban mért humán dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciókat felhasználva, ami *in vivo* fertőzéses állatmodellekben is megerősítésre került.

Klinikai hatásosság meghatározott kórokozókkal szemben

A klinikai vizsgálatok során a szövődmenyes intraabdominalis fertőzések alább felsorolt, az eravaciklinre *in vitro* érzékeny kórokozóival szemben igazolták a hatásosságot:

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

Antibakteriális aktivitás más, releváns kórokozókkal szemben

In vitro adatok azt jelzik, hogy az alábbi kórokozó nem érzékeny az eravaciklinnel szemben:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Xerava vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően szövődmenyes intraabdominalis fertőzésekben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az eravaciklin alkalmazása intravénásan történik, ezért a biohasznosulás 100%-os.

Az eravaciklin átlagos farmakokinetikai paramétereit, amelyeket egészséges felnőtteknél 1 mg/ttkg dózisu, 60 perc alatt beadott intravénás infúzió (60 perces) egyszeri, valamint többszöri (12 óránkénti) alkalmazása után mértek, a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat Az eravaciklin plazma farmakokinetikai paramétereinek átlaga (% CV) egészséges felnőtteknek beadott egyszeri és többszöri intravénás infúzió után

Az eravaciklin adagolása		Farmakokinetikai paraméterek számtani átlaga (% CV)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng × h/ml)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/ttkg intravénásan, 12 óránként (n = 6)	1. nap	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. nap	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a Átlag (tartomány)

^b AUC az 1. napon = AUC₀₋₁₂ az első adag után és AUC a 10. nap esetében = dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC₀₋₁₂

Eloszlás

Az eravaciklin humán plazmaproteinekhez való *in vitro* kötődése a koncentrációk emelésével növekszik, 0,1 µg/ml-nél 79%, 1 µg/ml-nél 86% és 10 µg/ml-nél 90% (kötött). Egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapotbeli eloszlási térfogat középértéke (% CV) 1 mg/ttkg 12 óránkénti beadása mellett körülbelül 321 l [6,35], ami nagyobb, mint a test teljes víztartalma.

Biotranszformáció

Az eravaciklin leginkább változatlan formában van jelen az emberi plazmában és az emberi vizeletben. Az eravaciklin elsősorban a pirrolidin gyűrű CYP3A4- és FMO-mediált oxidációja révén TP-6208-cá történő alakulása, és a C-4-nél TP-498-cá történő kémiai epimerizációja révén metabolizálódik. További kisebb metabolitok képződnek glükuronidációval, oxidációval és hidrolízissel. A TP-6208 és a TP-498 nem tekinthetőek farmakológiailag aktívnak.

Az eravaciklin a P-gp, az OATP1B1 és az OATP1B3 szpporterek szubsztrátja, de a BCRP-é nem.

Elimináció

Az eravaciklin egyaránt kiválasztódik a vizelettel és a széklettel is. A renalis clearance, valamint a biliaris és a közvetlen intestinalis kiválasztás a teljesest-clearance sorrendben 35%-át és 48%-át teszik ki, 60 mg ¹⁴C-eravaciklin egyetlen, intravénás dózisának beadását követően.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges felnőtteknél az eravaciklin C_{max}- és AUC-értéke a dózis emelésével nagyjából arányosan nő. Körülbelül 45%-os akkumuláció figyelhető meg 1 mg/ttkg-os adag 12 óránkénti intravénás adását követően.

Az eravaciklin klinikailag vizsgált, többszöri intravénás dózisainak tartományán belül, az AUC és C_{max} farmakokinetikai paraméterek linearitást mutatnak, de emelkedő dózissal mind az AUC, mind a C_{max} a dózissal arányosnál valamivel kisebb mértékben növekedtek.

A gyógyszerkölcsonhatások lehetősége

Az eravaciklin és metabolitjai *in vitro* nem gátolják a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, illetve a CYP3A4 enzimeket. Az eravaciklin, a TP-498 és a TP-6208 nem induktorai a CYP1A2, a CYP2B6, illetve a CYP3A4 enzimeknek.

Az eravaciklin, a TP-498 és a TP-6208 nem inhibitorai a BCRP, a BSEP, az OATP1B1, az OATP1B3, az OAT1, az OAT3, az OCT1, az OTC2, a MATE1, illetve a MATE2-K transzportereknek. A TP-498 és a TP-6208 metabolitok *in vitro* nem inhibitorai a P-gp-nek.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az egészséges vizsgálati alanyokhoz képest a C_{max} legkisebb négyzetek mértani átlagának aránya az eravaciklin esetén 8,8%-kal növekedett a végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyoknál (ESRD), és a 90%-os CI -19,4–45,2 volt. Az egészséges vizsgálati alanyokhoz képest az AUC_{0-inf} legkisebb négyzetek mértani átlagának aránya az eravaciklin esetén 4,0%-kal csökkent a végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyoknál, és a 90%-os CI 14,0–12,3 volt.

Májkárosodás

Az egészséges vizsgálati alanyokhoz képest a C_{max} mértani átlaga az eravaciklin esetében 13,9%-kal nőtt enyhe (Child–Pugh A stádium), 16,3%-kal közepes (Child–Pugh B stádium) és 19,7%-kal súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknel. Az AUC_{0-inf} mértani átlaga az eravaciklin esetében 22,9%-kal nőtt enyhe, 37,9%-kal közepes és 110,3%-kal súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel az egészséges alanyokkal összehasonlítva.

Nem

Az eravaciklin populációs farmakokinetikai elemzése során nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a nemek között az AUC tekintetében.

Idősek (65 évesek és annál idősebbek)

Az eravaciklin populációs farmakokinetikai elemzése során nem figyeltek meg az életkorral összefüggő, klinikailag releváns eltéréseket az eravaciklin farmakokinetikájában.

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben kimutatták, hogy az eravaciklin eloszlása (clearance és térfogat) a testtömeg függvénye. A vizsgált testtömegetartományban az eravaciklin AUC-vel kifejezett expozíciójában észlelhető különbség azonban nem indokolja a dózis módosítását. 137 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknel nem állnak rendelkezésre adatok. A súlyos elhízás eravaciklin-expozícióra gyakorolt lehetséges hatásait nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett, ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban lymphoid depletiót/nyirokcsomó-, lép- és csecsemőmirigy-atrophiát, az erythrocyták, a reticulocyták, a leukocyták és a thrombocyták (kutyáknál és majmoknál) csontvelő-hypocellularitással összefüggő csökkenését, valamint gastrointestinalis káros hatásokat (kutyáknál és majmoknál) figyeltek meg az eravaciklin adagolása mellett. Ezek az eltérések egy 3–7 hetes regenerációs időszak alatt reverzibilisek vagy részben reverzibilisek voltak.

Patkányoknál és majmoknál 13 hetes adagolást követően csontelszíneződést figyeltek meg (szöveti elváltozások nélkül), ami nem volt teljesen reverzibilis a 7 hetes regenerációs időszakban.

Az eravaciklin magas dózisainak intravénás alkalmazását patkányokkal és kutyákkal végzett vizsgálatokban bőrreakciók (beleértve a csalánkiütést, vakaródzást, duzzanatot és/vagy bőr-erythemát is) kialakulásával hozták összefüggésbe.

A hím patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatokban (az AUC alapján) a klinikai expozíció körülbelül 5-szörösének megfelelő mennyiségben alkalmazott eravaciklin a vemhességek számának jelentős csökkenéséhez vezetett. Ezek az eltérések egy 70 napos (10 hetes) regenerációs időszak alatt reverzibilisek voltak, ami a patkányok spermatogenikus ciklusának felel meg. Az ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban, az AUC-n alapuló klinikai expozíció 10-szeresének, illetve 5-szörösének megfelelő expozíció mellett a patkányoknál 14 napig, illetve 13 hétig megfigyeltek a hím szaporítószervekre gyakorolt hatásokat is. A megfigyelések közé tartozott a tubuli seminiferi degenerációja, az oligospermia, a mellékherékben talált cellularis debris, a tubuli seminiferiben a spermatidák retentiója, a Sertoli-sejtekben a spermatida fej fokozott retentiója, a Sertoli-sejtek vacuolisatiója és a spermiumszám csökkenése. A nőstény patkányok párzására vagy termékenységére vonatkozóan semmilyen káros hatást nem figyelték meg.

Az embrio-foetalis vizsgálatokban patkányoknál a klinikai expozícióhoz hasonló mértékű expozíciók mellett, illetve nyulaknál az (AUC-n alapuló) klinikai expozíciót 1,9-szeresen meghaladó expozíciók mellett nem figyelték meg káros hatást. A klinikai expozíciónál (az AUC alapján) 2-szer vagy 4-szer nagyobb dózisok anyai toxicitással (klinikai megfigyelések és csökkent testtömeg-gyarapodás és táplálékfogyasztás), valamint mindkét fajnál csökkent magzati testtömeggel, kései skeletalis ossificációval és a nyulaknál vetéléssel jártak.

Az állatkísérletek azt jelzik, hogy az eravaciklin átjut a placentán, és megtalálható a magzati plazmában. Az eravaciklin (és a metabolitjai) kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe.

Az eravaciklin nem genotoxikus. Az eravaciklinnel kapcsolatban karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A Xerava potenciálisan nagyon perzisztens anyagként viselkedhet az édesvízi üledékben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
nátrium-hidroxid (pH beállításához)
sósav (pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Az injekciós üvegben történő feloldást követően az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 1 órán keresztül igazolt.

Hígítás után az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 8 °C-on 72 órán keresztül, illetve 25 °C-on 12 órán keresztül igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a készítményt nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó felelős, és általában 2 °C – 8 °C-on nem haladhatja meg a 72 órát, kivéve, ha a feloldási/hígítási eljárásra kontrollált, validáltan aszeptikus körülmények között került sor.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es I. típusú injekciós üveg, klórbutil gumidugóval és alumíniumkupakkal.

Kiszerelési egységek: 1 db injekciós üveg és gyűjtőcsomagolásban 12 db (12 egység, egységenként 1 db) injekciós üveg.

Nem mindegyik kiszerelési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

Minden injekciós üveg csak egyszeri felhasználásra szolgál.

Az oldatos infúzió elkészítésekor aseptikus technikát kell követni.

A feloldásra vonatkozó utasítások

Az előírt számú injekciós üvegek mindegyikének tartalmát 5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd addig kell óvatosan kevergetni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. A rázás vagy gyors mozdulatok kerülendőek, mivel habképződést okozhatnak.

A Xerava elkészített oldata tiszta, halványsárga vagy narancssárga színű kell, hogy legyen. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha bármilyen részecske észlelhető benne, vagy az oldat zavaros.

Az oldatos infúzió elkészítése

Alkalmazáshoz az elkészített oldatot 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani. A 0,2–0,6 mg/ml tartományon belüli 0,3 mg/ml-es célkoncentráció eléréséhez az elkészített oldat kiszámított térfogatát hozzá kell adni az infúziós zsákhoz. Lásd a 4. táblázatban szereplő példaszámításokat.

Óvatosan forgassa át a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen.

4. táblázat: Példaszámítások 40 és 200 kg közötti testtömegre¹

Beteg testtömege (kg)	Teljes dózis (mg)	Az oldatkészítéshez szükséges injekciós üvegek száma	Teljes hígítandó térfogat (ml)	Az infúziós zsák ajánlott mérete
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 A pontos dózist a beteg testtömege alapján kell kiszámítani.

40 kg – 49 kg testtömegű betegeknel:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 100 ml-es infúziós zsákba.

50 kg – 100 kg testtömegű betegeknel:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 250 ml-es infúziós zsákba.

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknel:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 500 ml-es infúziós zsákba.

Infúzió

A felhasználásra kész oldatot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket.

A látható részecskéket tartalmazó vagy megjelenésükben zavaros, elkészített és hígított oldatokat meg kell semmisíteni.

A hígítást követően a Xerava-t intravénásan, körülbelül 1 óra alatt kell beadni.

Az elkészített és hígított oldatot csak intravénás infúzióként szabad beadni. Intravénás bolus injekcióként tilos beadni.

Ha ugyanazt az intravénás szerelékét több, különböző gyógyszer egymás utáni beadására használják, a szerelékét az infúzió előtt és után 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xerava 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után 20 mg eravaciklint tartalmaz milliliterenként.
További hígítás után 1 ml 0,6 mg eravaciklint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátum készítéséhez).

Halványsárgától sötétsárgáig terjedő színű pogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xerava felnőttek szövődmenyes intraabdominalis fertőzéseinek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adagolási rend 1 mg/ttkg eravaciklin 12 óránként, 4-14 napig.

Erős CYP3A4-induktorok

Erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása esetén az ajánlott adagolási rend 1,5 mg/ttkg eravaciklin 12 óránként 4–14 napig (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Idősek (65 évesek és annál idősebbek)

Az idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő vagy hemodialízis-kezelésben részesülő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Az eravaciklin adagolásához nem szükséges figyelembe venni a hemodialízis-kezelések időzítését (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Xerava biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Xerava 8 évnél fiatalabb gyermekeknél a fogak elszíneződése miatt nem alkalmazható (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A Xerava alkalmazása kizárólag körülbelül 1 óra alatt beadott intravénás infúzióval történik (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Túlérzékenység a tetraciklinek csoportjába tartozó antibiotikumokkal szemben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Anaphylaxiás reakciók

Súlyos és esetenként akár halálos túlérzékenységi reakciók kialakulása lehetséges, és a tetraciklinek csoportjába tartozó más antibiotikumok esetében kerültek már bejelentésre (lásd 4.3 pont).

Túlérzékenységi reakciók esetén az eravaciklinnel végzett kezelést azonnal abba kell hagyni, és meg kell kezdeni a megfelelő sürgősségi intézkedéseket.

Clostridioides difficile fertőzéshez kapcsolódó hasmenés

Antibiotikummal összefüggő colitist és pseudomembranus colitist szinte valamennyi antibiotikum alkalmazásával kapcsolatban jelentettek, amely súlyossága az enyhétől az életveszélyesig terjedhet. Fontos mérlegelni ezt a diagnózist az olyan betegeknél, akiknél az eravaciklinnel végzett kezelés közben vagy azt követően hasmenés jelentkezik (lásd 4.8 pont). Ilyen körülmények között fontolóra kell venni az eravaciklin-kezelés megszakítását és szupportív intézkedések alkalmazását a *Clostridioides difficile* célzott kezelésével együtt. Perisztaltika-gátló gyógyszerek nem alkalmazhatók.

Az infúzió beadásának helyén kialakuló reakciók

Az infúzió beadásának helyén kialakuló reakciók kockázatának minimalizálása érdekében az eravaciklin körülbelül 1 óra alatt beadott intravénás infúzióként alkalmazható. A klinikai vizsgálatokban az eravaciklin intravénás adagolása mellett az infúzió beadásának helyén kialakuló erythema, fájdalom/érzékenység, phlebitis és thrombophlebitis előfordulását figyelték meg (lásd 4.8 pont). Súlyos reakciók esetén az eravaciklin adagolását mindaddig meg kell szakítani, amíg új intravénás hozzáférési helyet nem hoznak létre. Az infúzió beadásának helyén kialakuló reakciók előfordulási gyakoriságának és súlyosságának csökkentésére irányuló további intézkedések közé tartozik az eravaciklin infúziós sebességének és/vagy koncentrációjának a csökkentése.

Nem érzékeny mikroorganizmusok

A hosszan tartó alkalmazás következtében a nem érzékeny mikroorganizmusok – így a gombák is – túlszaporodhatnak. Ha a kezelés során felülfertőződés alakul ki, szükséges lehet a kezelés megszakítása. Az alkalmazandó terápiás irányelveknek megfelelően egyéb, megfelelő intézkedéseket kell hozni, és alternatív antimikrobiális kezelést kell fontolóra venni.

Pancreatitis

Az eravaciklin alkalmazása mellett pancreatitist jelentettek, amely néhány esetben súlyos volt (lásd 4.8 pont). Ha pancreatitis gyanúja merül fel, az eravaciklin-kezelést abba kell hagyni.

Gyermekek és serdülők

A fogak fejlődése alatt (a terhesség 2. és 3. trimesztere alatt és a 8 évnél fiatalabb gyermekeknél) a Xerava nem alkalmazható, mivel a fogak maradandó (sárga-szürke-barna) elszíneződését okozhatja (lásd 4.2 és 4.6 pont).

Erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása

A CYP3A4-induktorok várhatóan növelik az eravaciklin metabolizmusának sebességét és mértékét. A CYP3A4-induktorok időfüggő módon fejtik ki hatásukat, és legalább 2 hét szükséges lehet a maximális hatásuk kialakulásához. Ezzel szemben a kezelés abbahagyásakor a CYP3A4-indukció megszűnése legalább 2 hetet vehet igénybe. Erős CYP3A4-induktor (mint a fenobarbitál, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazásával az eravaciklin hatása várhatóan csökken (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Az expozíció nagyobb lehet a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium). Ennek következtében az ilyen betegeket monitorozni kell a mellékhatások tekintetében (lásd 4.8 pont), különösen, ha ezek a betegek elhízottak és/vagy erős CYP3A-inhibitorral végzett kezelésben részesülnek, amely közben az expozíció tovább növekedhet (lásd 4.5 és 5.2 pont). Ezekben az esetekben nem lehet az adagolásra vonatkozó ajánlást tenni.

A klinikai adatok korlátai

A szövődményes intraabdominalis fertőzések klinikai vizsgálataiban nem vettek részt immunkompromittált betegek, a betegek többségének (80%) a vizsgálat megkezdésekor az APACHE II pontszáma < 10 volt, a vizsgálat megkezdésekor a betegek 5,4%-a egyidejű bacteraemiában szenvedett, és a betegek 34%-ának szövődményes appendicitise volt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az eravaciklin farmakokinetikáját esetlegesen befolyásoló más gyógyszerek hatása

Az erős CYP 3A4/3A5-induktor hatású rifampicin egyidejű alkalmazása megváltoztatta az eravaciklin farmakokinetikáját, körülbelül 32%-kal csökkentette az expozíciót, és körülbelül 54%-kal növelte a clearance-t. Rifampicinnel vagy más, erős CYP3A induktorral, például fenobarbitállal, karbamazepinnel, fentoinnal vagy közönséges orbáncfűvel való egyidejű alkalmazása esetén az eravaciklin dózisének körülbelül 50%-kal (1,5 mg/ttkg, intravénásan, 12 óránként) kell növelni (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az erős-CYP3A inhibitor hatású itraconazol egyidejű alkalmazásakor megváltozott az eravaciklin farmakokinetikája, a C_{max} körülbelül 5%-kal, az AUC_{0-24} pedig körülbelül 23%-kal nőtt, a clearance pedig csökkent. A megnövekedett expozíció valószínűsíthetően klinikailag nem jelentős, ezért nincs szükség dózismódosításra, ha az eravaciklint CYP3A-inhibitorokkal együtt alkalmazzák. Azonban az erős CYP3A-inhibitorokat (például ritonavirt, itraconazolt, klaritromicint) kapó, és emellett az expozíciót esetlegesen növelő komplikáló tényezőkkel – mint például a súlyos májkárosodás és/vagy az elhízás – bíró betegek monitorozása szükséges a mellékhatások tekintetében (lásd 4.4 és 4.8 pont).

In vitro az eravaciklin a P-gp, az OATP1B1 és az OATP1B3 transzporterek szubsztrátjának bizonyult. *In vivo* gyógyszerkölsönhatás kialakulása nem zárható ki, és az eravaciklin és más, e transzportereket

gátló gyógyszerek (OATP1B1/3-inhibitorok, például atazanavir, ciklosporin, lopinavir és szakvinavir) együttes alkalmazása növelheti az eravaciklin plazmakoncentrációját.

Az eravaciklin más gyógyszerek farmakokinetikáját esetlegesen befolyásoló hatása

In vitro az eravaciklin és annak metabolitjai nem inhibitorai és nem induktorai a CYP enzimeknek vagy transzporter fehérjéknek (lásd 5.2 pont). Ebből következően az interakciók kialakulása olyan gyógyszerekkel, amelyek az említett enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai, nem valószínű.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az eravaciklin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberekre vonatkozó potenciális kockázat nem ismert.

Mint a többi, tetraciklinek csoportjába tartozó antibiotikum, az eravaciklin is maradandó fogkárosodást (elszíneződést és zománchibákat) okozhat, illetve a csontosodási folyamatok elhúzódását idézheti elő a 2. és 3. trimeszterben *in utero* expozíciónak kitett magzatoknál, a magas kalciumforgalmú szövetekben való felhalmozódás és a kalcium-kelát-komplexek képződése miatt (lásd 4.4 és 5.3 pont). A Xerava nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a Xerava-val történő kezelést.

Fogamzóképes korban lévő nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek el kell kerülniük a teherbeesést az eravaciklin-kezelés alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eravaciklin és a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletek kimutatták az eravaciklin és metabolitjainak kiválasztódását az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Más tetraciklinek szoptatás alatt történő, hosszú távú alkalmazása az anyatejjel táplált csecsemő általi jelentős abszorpciót eredményezhet, és a fogelszíneződés kockázata, valamint az anyatejjel táplált csecsemő csontosodási folyamatainak késleltetése miatt nem ajánlott.

A Xerava alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől-figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok az eravaciklin termékenységre gyakorolt hatásairól. Az eravaciklin klinikailag releváns expozíciónál hatással volt a hím patkányok párosodására és termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az eravaciklin kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az eravaciklin alkalmazása után szédülés léphet fel (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban a szövődményes intraabdominalis fertőzésben szenvedő, eravaciklinnel kezelt betegeknel (n = 576) a leggyakoribb mellékhatások a hányinger (3,0%), a hányás, az infúzió beadásának helyén kialakult phlebitis (mindegyik 1,9%), a phlebitis (1,4%), az infúzió beadásának helyén kialakult thrombosis (0,9%), a hasmenés (0,7%), az érszűrés helyén kialakult erythema (0,5%), a hyperhidrosis, a thrombophlebitis, az infúzió beadásának helyén kialakult hypaesthesia és a fejfájás (mindegyik 0,3%), melyek általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az eravaciklin esetében azonosított mellékhatásokat az 1. táblázat mutatja be. A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszerenkénti besorolás és gyakoriság szerint osztályozzák. A gyakorisági csoportok a következők szerint vannak felosztva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Az eravaciklin klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásainak táblázatos felsorolása

Szervrendszerek	Gyakori	Nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Thrombophlebitis ^a Phlebitis ^b	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás	Pancreatitis Hasmenés
Máj- és epebetegségek illetve tünetek		Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) szint Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GOT) szint Hyperbilirubinaemia
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés Hyperhidrosis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók ^c	

- A thrombophlebitis tartalmazza a thrombophlebitis és az infúzió beadásának helyén kialakult thrombosis preferált szakkifejezéseket is.
- A phlebitis tartalmazza a phlebitis, az infúzió beadásának helyén kialakult phlebitis, a superficialis phlebitis és a tú beszűrésének helyén kialakult phlebitis preferált szakkifejezéseket
- Az infúzió beadásának helyén kialakult reakció tartalmazza az infúzió beadásának helyén kialakult erythema, az infúzió beadásának helyén kialakult hypoaesthesia, az érszűrés helyén kialakult erythema és az érszűrés helyén kialakult fájdalom preferált szakkifejezéseket

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók

Az eravaciklinnel kezelt betegeknel enyhe és közepesen súlyos, az infúzió beadásának helyén kialakult reakciókat, így fájdalmat vagy kellemetlen érzést, a tú beszűrésének helyén kialakult erythemát, illetve oedemát vagy gyulladást, valamint superficialis thrombophlebitist és/vagy phlebitist

jelentettek. Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók mérsékelhetőek az eravaciklin infúzió koncentrációjának vagy sebességének csökkentésével.

Tetraciklinek csoportjába tartozó szerek hatásai

A tetraciklinek csoportjába tartozó szerek mellékhatásai közé tartozik a fényérzékenység, a *pseudotumor cerebri*, valamint az antianabolikus hatás, amelyek emelkedett vér-karbamidnitrogén-szinthez, azotaemiához, acidosishoz és hyperphosphataemiához vezettek.

Hasmenés

Az antibiotikumok csoportjába tartozó szerek mellékhatásai közé tartozik a pseudomembranosus colitis kialakulása és a rezisztens kórokozók — a gombákat is beleértve — elszaporodása (lásd 4.4 pont). A klinikai vizsgálatokban a betegek 0,7%-ánál alakult ki a kezeléssel összefüggő hasmenés, mely súlyossága minden esetben enyhe volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban legfeljebb 3 mg/ttkg eravaciklin alkalmazása mellett megfigyelték, hogy a javasoltnál magasabb dózis nagyobb arányban vezet hányingerhez és hányáshoz. Feltételezett túladagolás esetén a Xerava alkalmazását meg kell szakítani, és a beteget monitorozni kell a mellékhatások tekintetében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antibiotikumok szisztémás alkalmazásra, tetraciklinek, ATC kód: J01AA13.

Hatásmechanizmus

Az eravaciklin a 30S riboszomális alegységhez kapcsolódva a bakteriális fehérjeszintézis gátlásán keresztül fejt kihatását, ami megakadályozza, hogy az aminosav-maradékok beépüljenek a növekvő peptidláncok szerkezetébe.

Az eravaciklin C-7 és C-9 szubsztitúciói nincsenek jelen semmilyen, a természetben előforduló vagy félszintetikus tetraciklinben. Ez a szubsztitúciós mintázat olyan mikrobiológiai aktivitásokat alakít ki, mint a tetraciklin-specifikus rezisztencia-mechanizmusokat (azaz a tet(A), a tet(B) és a tet(K) által közvetített efflux mechanizmus; tet(M) és tet(Q) által kódolt riboszóma-védelem) expresszáló Gram-pozitív és Gram-negatív törzsekkel szembeni *in vitro* hatékonyság megmaradása. Az eravaciklin nem szubsztrátja a *Staphylococcus aureus*ban megtalálható MepA pumpának, amelyet a tigeiciklin rezisztencia-mechanizmusaként írnak le. Az eravaciklint nem befolyásolják az olyan enzimek, amelyek inaktíválják vagy módosítják az aminoglikozidokat.

Rezisztencia-mechanizmus

Az eravaciklinnel szembeni rezisztenciát az rpsJ-mutációt hordozó *Enterococcus*nál észleltek. Az eravaciklin és más antibiotikumcsoportok, például a kinolonok, a penicillinek, a cefalosporinok és a karbapenemek között nincs célpont-alapú keresztrezisztencia.

Más, az eravaciklinre potenciálisan hatást gyakorló bakteriális rezisztencia-mechanizmusok a fokozott, nem specifikus, intrinsic multidrog-reszitens (MDR) effluxmechanizmussal állnak összefüggésben.

Érzékenységi vizsgálati határértékek

Az antimikrobiális érzékenységi vizsgálatokkal foglalkozó európai bizottság (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) által a minimális gátló koncentráció (MIC) tekintetében megállapított határértékek az eravaciklin esetében a következők:

2. táblázat Az eravaciklin minimális gátló koncentráció határértékei különböző patogének esetén

Kórokozó	MIC határértékek (µg/ml)	
	Érzékeny (S ≤)	Rezisztens (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

Farmakokinetikai/farmakodinamikai összefüggések

A plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az eravaciklin minimális gátló koncentrációval (MIC) elosztva a hatásosság legjobb *in vitro* előrejelzőjének bizonyult, a bioreaktorban mért humán dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciókat felhasználva, ami *in vivo* fertőzéses állatmodellekben is megerősítésre került.

Klinikai hatásosság meghatározott kórokozókkal szemben

A klinikai vizsgálatok során a szövődényes intraabdominalis fertőzések alább felsorolt, az eravaciklinre *in vitro* érzékeny kórokozóival szemben igazolták a hatásosságot:

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

Antibakteriális aktivitás más, releváns kórokozókkal szemben

In vitro adatok azt jelzik, hogy az alábbi kórokozó nem érzékeny az eravaciklinnel szemben:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Xerava vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően szövődényes intraabdominalis fertőzésekben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az eravaciklin alkalmazása intravénásan történik, ezért a biohasznosulás 100%-os.

Az eravaciklin átlagos farmakokinetikai paramétereit, amelyeket egészséges felnőtteknél 1 mg/ttkg dózisével, 60 perc alatt beadott intravénás infúzió (60 perces) egyszeri, valamint többszöri (12 óránkénti) alkalmazása után mértek, a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat Az eravaciklin plazma farmakokinetikai paramétereinek átlaga (% CV) egészséges felnőtteknek beadott egyszeri és többszöri intravénás infúzió után

Az eravaciklin adagolása		Farmakokinetikai paraméterek számtani átlaga (% CV)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng × h/ml)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/ttkg intravénásan, 12 óránként (n = 6)	1. nap	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. nap	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a Átlag (tartomány)

^b AUC az 1. napon = AUC₀₋₁₂ az első adag után és AUC a 10. nap esetében = dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC₀₋₁₂

Eloszlás

Az eravaciklin humán plazmaproteinekhez való *in vitro* kötődése a koncentrációk emelésével növekszik, 0,1 µg/ml-nél 79%, 1 µg/ml-nél 86% és 10 µg/ml-nél 90% (kötött) Egészséges önkénteseknél a dinamikus egyensúlyi állapotbeli eloszlási térfogat középértéke (% CV) 1 mg/ttkg 12 óránkénti beadása mellett körülbelül 321 l [6,35], ami nagyobb, mint a test teljes víztartalma.

Biotranszformáció

Az eravaciklin leginkább változatlan formában van jelen az emberi plazmában és az emberi vizeletben. Az eravaciklin elsősorban a pirrolidin gyűrű CYP3A4- és FMO-mediált oxidációja révén TP-6208-cá történő alakulása, és a C-4-nél TP-498-cá történő kémiai epimerizációja révén metabolizálódik. További kisebb metabolitok képződnek glükuronidációval, oxidációval és hidrolízissel. A TP-6208 és a TP-498 nem tekinthetőek farmakológiailag aktívnak.

Az eravaciklin a P-gp, az OATP1B1 és az OATP1B3 transzporterek szubsztrátja, de a BCRP-é nem.

Elimináció

Az eravaciklin egyaránt kiválasztódik a vizelettel és a széklettel is. A renális clearance, valamint a biliaris és a közvetlen intestinalis kiválasztás a teljes clearance sorrendben 35%-át és 48%-át teszik ki, 60 mg ¹⁴C-eravaciklin egyetlen, intravénás dózisának beadását követően.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges felnőtteknél az eravaciklin C_{max}- és AUC-értéke a dózis emelésével nagyjából arányosan nő. Körülbelül 45%-os akkumuláció figyelhető meg 1 mg/ttkg-os adag 12 óránkénti intravénás adását követően.

Az eravaciklin klinikailag vizsgált, többszöri intravénás dózisainak tartományán belül, az AUC és C_{max} farmakokinetikai paraméterek linearitást mutatnak, de emelkedő dózissal mind az AUC, mind a C_{max} a dózissal arányosnál valamivel kisebb mértékben növekedtek.

A gyógyszerkölesönhatások lehetősége

Az eravaciklin és metabolitjai *in vitro* nem gátolják a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6, illetve a CYP3A4 enzimeket. Az eravaciklin, a TP-498 és a TP-6208 nem induktorai a CYP1A2, a CYP2B6, illetve a CYP3A4 enzimeknek.

Az eravaciklin, a TP-498 és a TP-6208 nem inhibitorai a BCRP, a BSEP, az OATP1B1, az OATP1B3, az OAT1, az OAT3, az OCT1, az OTC2, a MATE1, illetve a MATE2-K transzportereknek. A TP-498 és a TP-6208 metabolitok *in vitro* nem inhibitorai a P-gp-nek.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az egészséges vizsgálati alanyokhoz képest a C_{max} legkisebb négyzetek mértani átlagának aránya az eravaciklin esetén 8,8%-kal növekedett a végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyoknál (ESRD), és a 90%-os CI -19,4—45,2 volt. Az egészséges vizsgálati alanyokhoz képest az AUC_{0-inf} legkisebb négyzetek mértani átlagának aránya az eravaciklin esetén 4,0%-kal csökkent a végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyoknál, és a 90%-os CI 14,0—12,3 volt.

Májkárosodás

Az egészséges vizsgálati alanyokhoz képest a C_{max} mértani átlaga az eravaciklin esetében 13,9%-kal nőtt enyhe (Child–Pugh A stádium), 16,3%-kal közepes (Child–Pugh B stádium) és 19,7%-kal súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az AUC_{0-inf} mértani átlaga az eravaciklin esetében 22,9%-kal nőtt enyhe, 37,9%-kal közepes és 110,3%-kal súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az egészséges alanyokkal összehasonlítva.

Nem

Az eravaciklin populációs farmakokinetikai elemzése során nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a nemek között az AUC tekintetében.

Idősek (65 évesek és annál idősebbek)

Az eravaciklin populációs farmakokinetikai elemzése során nem figyeltek meg az életkorral összefüggő, klinikailag releváns eltéréseket az eravaciklin farmakokinetikájában.

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben kimutatták, hogy az eravaciklin eloszlása (clearance és térfogat) a testtömeg függvénye. A vizsgált testtömegetartományban az eravaciklin AUC-vel kifejezett expozíciójában észlelhető különbség azonban nem indokolja a dózis módosítását. 137 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok. A súlyos elhízás eravaciklin expozícióra gyakorolt lehetséges hatásait nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végzett, ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban lymphoid depletiót/nyirokcsomó-, lép- és csecsemőmirigy-atrophiát, az erythrocyták, a reticulocyták, a leukocyták és a thrombocyták (kutyáknál és majmoknál) csontvelő hypocellularitással összefüggő csökkenését, valamint gastrointestinalis káros hatásokat (kutyáknál és majmoknál) figyeltek meg az eravaciklin adagolása mellett. Ezek az eltérések egy 3–7 hetes regenerációs időszak alatt reverzibilisek vagy részben reverzibilisek voltak.

Patkányoknál és majmoknál 13 hetes adagolást követően csontelszíneződést figyeltek meg (szövetteni elváltozások nélkül), ami nem volt teljesen reverzibilis a 7 hetes regenerációs időszakban.

Az eravaciklin magas dózisainak intravénás alkalmazását patkányokkal és kutyákkal végzett vizsgálatokban bőrreakciók (beleértve a csalánkiütést, vakaródzást, duzzanatot és/vagy bőr-erythemát is) kialakulásával hozták összefüggésbe.

A hím patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatokban (az AUC alapján) a klinikai expozíció körülbelül 5-szörösének megfelelő mennyiségben alkalmazott eravaciklin a vemhességek számának jelentős csökkenéséhez vezetett. Ezek az eltérések egy 70 napos (10 hetes) regenerációs időszak alatt reverzibilisek voltak, ami a patkányok spermatogenikus ciklusának felel meg. Az ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban, az AUC-n alapuló klinikai expozíció 10-szeresének, illetve 5-szörösének megfelelő expozíció mellett a patkányoknál 14 napig, illetve 13 hétig megfigyeltek a hím

szaporítószervekre gyakorolt hatásokat is. A megfigyelések közé tartozott a tubuli seminiferi degenerációja, az oligospermia, a mellékherékben talált cellularis debris, a tubuli seminiferiben a spermatidák retentiója, a Sertoli-sejtekben a spermatida fej fokozott retentiója, a Sertoli-sejtek vacuolisatíciója és a spermiumszám csökkenése. A nőstény patkányok párzására vagy termékenységre vonatkozóan semmilyen káros hatást nem figyeltek meg.

Az embrio-foetalis vizsgálatokban patkányoknál a klinikai expozícióhoz hasonló mértékű expozíciók mellett, illetve nyulaknál az (AUC-n alapuló) klinikai expozíciót 1,9-szeresen meghaladó expozíciók mellett nem figyeltek meg káros hatást. A klinikai expozíciónál (az AUC alapján) 2-szer vagy 4-szer nagyobb dózisok anyai toxicitással (klinikai megfigyelések és csökkent testtömeg-gyarapodás és táplálékfogyasztás), valamint mindkét fajnál csökkent magzati testtömeggel, kései skeletalis ossificációval és a nyulaknál vetéléssel jártak.

Az állatkísérletek azt jelzik, hogy az eravaciklin átjut a placentán, és megtalálható a magzati plazmában. Az eravaciklin (és a metabolitjai) kiválasztódik a szoptató patkányok tejébe.

Az eravaciklin nem genotoxikus. Az eravaciklinnel kapcsolatban karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A Xerava potenciálisan nagyon perzisztens anyagként viselkedhet az édesvízi üledékben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
nátrium-hidroxid (pH beállításához)
sósav (pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Az injekciós üvegben történő feloldást követően az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 1 órán keresztül igazolt.

Hígítás után az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 8 °C-on 72 órán keresztül, illetve 25 °C-on 12 órán keresztül igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha a készítményt nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és a felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, és általában 2 °C – 8 °C-on nem haladhatja meg a 72 órát kivéve, ha a feloldási/hígítási eljárásra kontrollált, validáltan aseptikus körülmények között került sor.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es I. típusú injekciós üveg, butil gumidugóval és alumíniumkupakkal.

Kiszerelési egységek: 1 db injekciós üveg, 10 db injekciós üveg és gyűjtőcsomagolásban 12 db (12 egység, egységenként 1 db) injekciós üveg.

Nem mindegyik kiszerelési egység kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

Minden injekciós üveg csak egyszeri felhasználásra szolgál.

Az oldatos infúzió elkészítésekor aseptikus technikát kell követni.

A feloldásra vonatkozó utasítások

Az előírt számú injekciós üvegek mindegyikének tartalmát 5 ml injekcióhoz való vízzel vagy 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, majd addig kell óvatosan kevergetni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. A rázás vagy gyors mozdulatok kerülendőek, mivel habképződést okozhatnak.

A Xerava elkészített oldata tiszta, halványsárga vagy narancssárga színű kell, hogy legyen. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha bármilyen részecske észlelhető benne, vagy az oldat zavaros.

Az oldatos infúzió elkészítése

Alkalmazáshoz az elkészített oldatot 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani. A 0,2–0,6 mg/ml tartományon belüli 0,3 mg/ml-es célkoncentráció eléréséhez az elkészített oldat kiszámított térfogatát hozzá kell adni az infúziós zsákhoz. Lásd a 4. táblázatban szereplő példaszámításokat.

Óvatosan forgassa át a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen.

4. táblázat Példaszámítások 40 és 200 kg közötti testtömegre¹

Beteg testtömege (kg)	Teljes dózis (mg)	Az oldatkészítéshez szükséges injekciós üvegek száma	Teljes hígítandó térfogat (ml)	Az infúziós zsák ajánlott mérete
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

¹ A pontos dózist a beteg testtömege alapján kell kiszámítani.

40 kg – 49 kg testtömegű betegeknél:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 100 ml-es infúziós zsákba.

50 kg – 100 kg testtömegű betegeknel:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 250 ml-es infúziós zsákba.

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknel:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 500 ml-es infúziós zsákba.

Infúzió

A felhasználásra kész oldatot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket.

A látható részecskéket tartalmazó vagy megjelenésükben zavaros, elkészített és hígított oldatokat meg kell semmisíteni.

A hígítást követően a Xerava-t intravénásan, körülbelül 1 óra alatt kell beadni.

Az elkészített és hígított oldatot csak intravénás infúzióként szabad beadni. Intravénás bolus injekcióként tilos beadni.

Ha ugyanazt az intravénás szerelékét több, különböző gyógyszer egymás utáni beadására használják, a szerelékét az infúzió előtt és után 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Xerava 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Hollandia

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

Xerava 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ: 1 INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xerava 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
eravaciklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként,
Feloldás után 1 ml oldat 10 mg eravaciklint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421), nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1312/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ: GYŰJTŐCSOMAGOLÁS, BLUE BOX-OT TARTALMAZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xerava 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
eravaciklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként,
Feloldás után 1 ml oldat 10 mg eravaciklint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421), nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Gyűjtőcsomagolás: 12 db (12×1 db) injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a belső dobozban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1312/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ: GYŰJTŐCSOMAGOLÁS, BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xerava 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
eravaciklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként,
Feloldás után 1 ml oldat 10 mg eravaciklint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421), nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg. A gyűjtőcsomagolás egységei önállóan nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1312/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xerava 50 mg por koncentrátumhoz
eravaciklin
iv. feloldás és hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ: 1 INJEKCIÓS ÜVEG, 10 DB INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xerava 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
eravaciklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként,
Feloldás után 1 ml oldat 20 mg eravaciklint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421), nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

10 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1312/003 1 injekciós üveg
EU/1/18/1312/005 10 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ: GYŰJTŐCSOMAGOLÁS, BLUE BOX-OT TARTALMAZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xerava 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
eravaciklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként,
Feloldás után 1 ml oldat 20 mg eravaciklint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421), nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
Gyűjtőcsomagolás: 12 db (12 × 1 db) injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a belső dobozban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1312/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ DOBOZ: GYŰJTŐCSOMAGOLÁS, BLUE BOX NÉLKÜL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xerava 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
eravaciklin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként,
Feloldás után 1 ml oldat 20 mg eravaciklint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

mannit (E421), nátrium-hidroxid, sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg. A gyűjtőcsomagolás egységei önállóan nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1312/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xerava 100 mg por koncentrátumhoz
eravaciklin
iv. feloldás és hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xerava 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz eravaciklin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xerava és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xerava alkalmazása előtt
3. Hogyan fogja kapni a Xerava-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xerava-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xerava és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Xerava?

A Xerava az eravaciklin nevű hatóanyagot tartalmazó antibiotikum. A „tetraciklin” nevű antibiotikumok csoportjába tartozik, amelyek hatásukat bizonyos fertőző baktériumok elszaporodásának megállításával fejtik ki.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Xerava?

A Xerava-t felnőtteknél a szövődmenyes hasi fertőzések kezelésére alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Xerava alkalmazása előtt

Nem kaphat Xerava-t

- ha allergiás az eravaciklinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha allergiás bármely tetraciklin antibiotikumra (például minociklin és doxiciklin), mert így allergiás lehet az eravaciklinre is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Xerava alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre:

Anafilaxiás reakciók

Anafilaxiás (allergiás) reakciókat jelentettek más tetraciklin antibiotikumokkal kapcsolatban. Ezek hirtelen kialakulhatnak, és akár életveszélyesek is lehetnek. **Sürgősen forduljon orvoshoz**, ha a Xerava-kezelés alatt anafilaxiás reakció kialakulására gyanakszik. A fokozott figyelmet igénylő

tünetek közé tartoznak a kiütések, az arc feldagadása, a szédelés vagy erőtlenné válás, a szorító mellkasi érzés, a nehézlégzés, a gyors szívverés vagy az eszméletvesztés (lásd még 4. pont).

Hasmenés

A Xerava alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha hasmenése van. Ha a kezelés alatt vagy azt követően hasmenést tapasztal, **haladéktalanul számoljon be erről kezelőorvosának**. Ne vegyen be semmilyen gyógyszert a hasmenés kezelésére anélkül, hogy erről beszélne kezelőorvosával (lásd még 4. pont).

Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók

A Xerava adagolása infúzió formájában, közvetlenül a vénájába történik. **Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel**, ha a kezelés alatt vagy azt követően az infúzió beadásának helyén az alábbi tüneteket észleli: bőrpír, kiütés, gyulladás, illetve fájdalom vagy érzékenység.

Új fertőzés

Bár a Xerava is, egyes baktériumok ellen küzdenek, más baktériumok és gombák növekedése folytatódhat. Ezt nevezik „elszaporodásnak” vagy „felülfertőződésnek”. Kezelőorvosa fokozott megfigyelés alatt fogja Önt tartani az új fertőzések kialakulása tekintetében, illetve szükség esetén megszakítja a Xerava-val végzett kezelést, és más kezelést ad Önnek.

Hasnyálmirigy-gyulladás

A lázzal járó erős hasfájás vagy hátfájás a hasnyálmirigy gyulladásának jele lehet. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a Xerava-kezelés alatt e mellékhatásokat tapasztalja.

Májbetegségek

Beszéljen kezelőorvosával, ha májbetegségben szenved vagy túlsúlyos, különösen akkor, ha egyidejűleg itakonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer), ritonavirt (vírusos fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy klaritromicint (antibiotikum) is szed, hogy a kezelőorvosa megfigyelés alatt tartsa Önt a mellékhatások kialakulása tekintetében.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és 18 évnél fiatalabb serdülők esetében, mivel ezeknél a betegcsoportoknál nem áll rendelkezésre elegendő vizsgálati adat. A Xerava alkalmazása tilos 8 évnél fiatalabb gyermekeknél, mivel olyan maradandó hatása lehet a fogaikra, mint például az elszíneződés.

Egyéb gyógyszerek és a Xerava

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a következőket: rifampicin és klaritromicin (antibiotikumok), fenobarbitál, karbamazepin és fenitoin (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek), közönséges orbáncfű (a depresszió és a szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövény), itakonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer), ritonavir, atazanavir, lopinavir és szakvinavir (vírusos fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) és ciklosporin (az immunrendszer gyengítésére alkalmazott gyógyszer).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Xerava alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, mivel:

- maradandóan elszínezheti születendő gyermeke fogait;
- késleltetheti születendő gyermeke csontjainak természetes fejlődését.

Nem ismert, hogy a Xerava bejut-e az anyatejbe. Más, hasonló antibiotikumok hosszú távú alkalmazása szoptató anyáknál maradandóan elszínezheti a szoptatott gyermek fogait. Kérjen tanácsot kezelőorvosától, mielőtt elkezdi szoptatni gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xerava hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek biztonságos kezeléséhez szükséges képességére. Ne vezessen gépjárművet és ne használjon gépeket, ha a gyógyszer alkalmazása után szédül, szédeleg vagy bizonytalan mozgásúnak érzi magát.

3. Hogyan fogja kapni a Xerava-t?

A Xerava-t orvos vagy egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

A felnőttek ajánlott adagja a testsúlyon alapul: 12 óránként 1 mg/testtömegkilogramm. Kezelőorvosa növelheti az Ön adagját (12 óránként 1,5 mg/testtömegkilogramm-ra), ha olyan gyógyszereket is szed, mint a rifampicin, a fenobarbitál, a karbamazepin, a fenitoin vagy a közönséges orbáncfű.

A gyógyszert infúzióként, közvetlenül vénába (intravénásan) adják be Önnek, körülbelül 1 óra alatt.

A kezelés időtartama általában 4–14 nap. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mennyi ideig fog tartani a kezelés.

Ha az előírtnál több Xerava-t kapott

A Xerava-t kórházi körülmények között orvos vagy egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért nem valószínű, hogy többet kapjon a kellenél. Haladéktalanul közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha úgy gondolja, hogy több Xerava-t kapott, mint kellett volna.

Ha kihagyott egy adag Xerava-t

A Xerava-t kórházi körülmények között orvos vagy egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért nem valószínű, hogy egy adag kimarad. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha úgy gondolja, hogy kimaradt egy adag.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha a Xerava-kezelés alatt anafilaxiás reakció kialakulására gyanakszik, vagy a következő tüneteket tapasztalja:

- bőrkivetés;
- az arc feldagadása;
- szédülés vagy erőtlenné válás;
- szorító mellkasi érzés;
- légzési nehézség;
- gyors szívverés;
- eszméletvesztés.

Beszéljen azonnal kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a kezelés alatt vagy után hasmenést tapasztal. Ne vegyen be semmilyen gyógyszert a hasmenése kezelésére anélkül, hogy erről beszélne kezelőorvosával.

További mellékhatások:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- hányinger;
- hányás;
- az infúzió beadásának helyén kialakult vérrögök okozta gyulladás és fájdalom (tromboflebitisz);
- fájdalmat és duzzanatot okozó vénagyulladás (flebitisz);
- bőrpír vagy duzzanat a tű beszúrásának helyén.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- hasmenés;
- allergiás reakciók;
- a hasnyálmirigy gyulladása, amely a has vagy hát súlyos fájdalmát okozza (pankreatitisz);
- bőrkkiütés;
- szédülés;
- fejfájás;
- fokozott izzadás;
- kóros májfunkciós vérvizsgálati eredmények.

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha e mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Más tetraciklin antibiotikumok

Egyéb tetraciklin antibiotikumok, így a minociklin és a doxiciklin mellett más mellékhatásokat is jelentettek. Ezek közé tartozik a fényérzékenység, a fejfájás, a látásproblémák vagy a kóros vérvizsgálati eredmények. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a Xerava-val végzett kezelés alatt ezek bármelyikét tapasztalja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xerava-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

Amint a por feloldásra és hígításra kerül, és alkalmazásra készen áll, azonnal be kell adni Önnek. Ha nem adják be, szobahőmérsékleten tárolható, és 12 órán belül felhasználható.

A Xerava elkészített oldata tiszta, halványsárga vagy narancssárga színű oldat. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha úgy tűnik, hogy részecskéket tartalmaz, vagy az oldat zavaros.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xerava?

- A hatóanyag az eravaciklin. 50 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a mannit (E421), a sósav (a pH beállításához) és a nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

Milyen a Xerava külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xerava halványsárga vagy sötétsárga színű pogácsa egy 10 ml-es üveg injekciós üvegben. A por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz) az injekciós üvegben kerül feloldásra 5 ml injekcióhoz való vízzel. Az elkészített oldatot fel kell szívni az injekciós üvegből, és kórházi körülmények között egy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákhhoz kell hozzáadni.

A Xerava 1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelesben vagy 12 db dobozt, dobozonként 1 db injekciós üveget tartalmazó gyűjtőcsomagolásban érhető el.

Nem mindegyik kiszerelesi egység kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	Magyarország PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	Malta PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Nederland PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: A gyógyszer felírása előtt olvassa el az alkalmazási előírást.

A Xerava-t injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd ezt követően 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani.

A Xerava nem keverhető más gyógyszerekkel. Ha ugyanazt az intravénás szerelékelt több, különböző gyógyszer egymás utáni beadására használják, az infúzió előtt és után a szerelékelt 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

A dózist a beteg testtömege alapján kell kiszámítani; 1 mg/ttkg.

A feloldásra vonatkozó utasítások

Az oldatos infúzió elkészítésekor aseptikus technikát kell követni. Minden injekciós üveg tartalmát 5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, majd addig kell óvatosan kevergetni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. A rázás vagy gyors mozdulatok kerülendőek, mivel habképződést okozhatnak.

A Xerava elkészített oldata tiszta, halványsárga vagy narancssárga színű kell, hogy legyen. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha bármilyen részecske észlelhető benne, vagy az oldat zavaros.

Az oldatos infúzió elkészítése

Alkalmazáshoz az elkészített oldatot 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani. A 0,2–0,6 mg/ml tartományon belüli 0,3 mg/ml-es célkoncentráció eléréséhez az elkészített oldat kiszámított térfogatát hozzá kell adni az infúziós zsákhoz. Lásd az 1. táblázatban szereplő példaszámításokat.

Óvatosan forgassa át a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen.

1. táblázat: Példaszámítások 40 és 200 kg közötti testtömegre¹

Beteg testtömege (kg)	Teljes dózis (mg)	A feloldandó injekciós üvegek száma	Teljes hígítandó térfogat (ml)	Az infúziós zsák ajánlott mérete
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 A pontos dózist a beteg testtömege alapján kell kiszámítani.

40 kg – 49 kg testtömegű betegeknél:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 100 ml-es infúziós zsákba.

50 kg – 100 kg testtömegű betegeknél:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 250 ml-es infúziós zsákba.

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 500 ml-es infúziós zsákba.

Infúzió

A felhasználásra kész oldatot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket.

A látható részecskéket tartalmazó vagy megjelenésükben zavaros, elkészített és hígított oldatokat meg kell semmisíteni.

A hígítást követően a Xerava-t intravénásan, körülbelül 1 óra alatt kell beadni. A Xerava ajánlott adagolási rendje 12 óránként 1 mg/ttkg 4–14 napig.

Az elkészített és hígított oldatot csak intravénás infúzióként szabad beadni. Intravénás bolus injekcióként tilos beadni.

Csak egyszeri alkalmazásra. Minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xerava 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz eravaciklin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xerava és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xerava alkalmazása előtt
3. Hogyan fogja kapni a Xerava-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xerava-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xerava és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Xerava?

A Xerava az eravaciklin nevű hatóanyagot tartalmazó antibiotikum. A „tetraciklin” nevű antibiotikumok csoportjába tartozik, amelyek hatásukat bizonyos fertőző baktériumok elszaporodásának megállításával fejtik ki.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Xerava?

A Xerava-t felnőtteknél a szövődmenyes hasi fertőzések kezelésére alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Xerava alkalmazása előtt

Nem kaphat Xerava-t

- ha allergiás az eravaciklinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha allergiás bármely tetraciklin-antibiotikumra (például minociklin és doxiciklin), mert így allergiás lehet az eravaciklinre is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Xerava alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike vonatkozik Önre:

Anafilaxiás reakciók

Anafilaxiás (allergiás) reakciókat jelentettek más tetraciklin-antibiotikumokkal kapcsolatban. Ezek hirtelen kialakulhatnak, és akár életveszélyesek is lehetnek. **Sürgősen forduljon orvoshoz**, ha a Xerava-kezelés alatt anafilaxiás reakció kialakulására gyanakszik. A fokozott figyelmet igénylő

tünetek közé tartoznak a kiütések, az arc feldagadása, a szédelés vagy erőtlenné válás, a szorító mellkasi érzés, a nehézlégzés, a gyors szívverés vagy az eszméletvesztés (lásd még 4. pont).

Hasmenés

A Xerava alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha hasmenése van. Ha a kezelés alatt vagy azt követően hasmenést tapasztal, **haladéktalanul számoljon be erről kezelőorvosának**. Ne vegyen be semmilyen gyógyszert a hasmenés kezelésére anélkül, hogy erről beszélne kezelőorvosával (lásd még 4. pont).

Az infúzió beadásának helyén kialakult reakciók

A Xerava adagolása infúzió formájában, közvetlenül a vénájába történik. **Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel**, ha a kezelés alatt vagy azt követően az infúzió beadásának helyén az alábbi tüneteket észleli: bőrpír, kiütés, gyulladás, illetve fájdalom vagy érzékenység.

Új fertőzés

Bár a Xerava is, egyes baktériumok ellen küzdenek, más baktériumok és gombák növekedése folytatódhat. Ezt nevezik „elszaporodásnak” vagy „felülfertőződésnek”. Az Ön kezelőorvosa fokozott megfigyelés alatt fogja Önt tartani az új fertőzések kialakulása tekintetében, illetve szükség esetén megszakítja a Xerava-val végzett kezelést, és más kezelést ad Önnek.

Hasnyálmirigy-gyulladás

A lázzal járó erős hasfájás vagy hátfájás a hasnyálmirigy gyulladásának jele lehet. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a Xerava-kezelés alatt e mellékhatásokat tapasztalja.

Májbetegségek

Beszéljen kezelőorvosával, ha májbetegségben szenved vagy túlsúlyos, különösen akkor, ha egyidejűleg itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer), ritonavirt (vírusos fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer) vagy klaritromicint (antibiotikum) is szed, hogy a kezelőorvosa megfigyelés alatt tartsa Önt a mellékhatások kialakulása tekintetében.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható gyermekek és 18 évnél fiatalabb serdülők esetében, mivel ezeknél a betegcsoportoknál nem áll rendelkezésre elegendő vizsgálati adat. A Xerava alkalmazása tilos 8 évnél fiatalabb gyermekeknél, mivel olyan maradandó hatása lehet a fogaikra, mint például az elszíneződés.

Egyéb gyógyszerek és a Xerava

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a következőket: rifampicin és klaritromicin (antibiotikumok), fenobarbitál, karbamazepin és fenitoin (epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek), közönséges orbáncfű (a depresszió és a szorongás kezelésére alkalmazott gyógynövény), itraconazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszer), ritonavir, atazanavir, lopinavir és szakvinavir (vírusos fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek) és ciklosporin (az immunrendszer gyengítésére alkalmazott gyógyszer).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Xerava alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, mivel:

- maradandóan elszínezheti születendő gyermeke fogait;
- késleltetheti születendő gyermeke csontjainak természetes fejlődését.

Nem ismert, hogy a Xerava bejut-e az anyatejbe. Más, hasonló antibiotikumok hosszú távú alkalmazása szoptató anyáknál maradandóan elszínezheti a szoptatott gyermek fogait. Kérjen tanácsot kezelőorvosától, mielőtt elkezdi szoptatni gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xerava hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek biztonságos kezeléséhez szükséges képességére. Ne vezessen gépjárművet és ne használjon gépeket, ha a gyógyszer alkalmazása után szédül, szédeleg vagy bizonytalan mozgásúnak érzi magát.

3. Hogyan fogja kapni a Xerava-t?

A Xerava-t orvos vagy egészségügyi szakember fogja Önnek beadni.

A felnőttek ajánlott adagja a testsúlyon alapul: 12 óránként 1 mg/testtömegkilogramm. Kezelőorvosa növelheti az Ön adagját (12 óránként 1,5 mg/ testtömegkilogramm-ra), ha olyan gyógyszereket is szed, mint a rifampicin, a fenobarbitál, a karbamazepin, a fenitoin vagy a közönséges orbáncfű.

A gyógyszert infúzióként, közvetlenül vénába (intravénásan) adják be Önnek, körülbelül 1 óra alatt.

A kezelés időtartama általában 4–14 nap. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mennyi ideig fog tartani a kezelés.

Ha az előírtnál több Xerava-t kapott

A Xerava-t kórházi körülmények között orvos vagy egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért nem valószínű, hogy többet kapjon a kellenél. Haladéktalanul közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha úgy gondolja, hogy több Xerava-t kapott, mint kellett volna.

Ha kihagyott egy adag Xerava-t

A Xerava-t kórházi körülmények között orvos vagy egészségügyi szakember adja be Önnek, ezért nem valószínű, hogy egy adag kimarad. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha úgy gondolja, hogy kimaradt egy adag.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Sürgősen forduljon orvoshoz, ha a Xerava-kezelés alatt anafilaxiás reakció kialakulására gyanakszik, vagy a következő tüneteket tapasztalja:

- bőrkivetés;
- az arc feldagadása;
- szédülés vagy erőtlenné válás;
- szorító mellkasi érzés;
- légzési nehézség;
- gyors szívverés;
- eszméletvesztés.

Beszéljen azonnal kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a kezelés alatt vagy után hasmenést tapasztal. Ne vegyen be semmilyen gyógyszert a hasmenése kezelésére anélkül, hogy erről beszélne kezelőorvosával.

További mellékhatások:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- hányinger
- hányás;
- az infúzió beadásának helyén kialakult vérrögök okozta gyulladás és fájdalom (tromboflebitisz);
- fájdalmat és duzzanatot okozó vénagyulladás (flebitisz);
- bőrpír vagy duzzanat a tú beszúrásának helyén.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- hasmenés;
- allergiás reakciók;
- a hasnyálmirigy gyulladása, amely a has vagy hát súlyos fájdalmát okozza (pankreatitisz);
- kiütés;
- szédülés;
- fejfájás;
- fokozott izzadás;
- kóros májfunkciós vérvizsgálati eredmények.

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha e mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Más tetraciklin-antibiotikumok

Egyéb tetraciklin antibiotikumok, így a minociklin és a doxiciklin mellett más mellékhatásokat is jelentettek. Ezek közé tartozik a fényérzékenység, a fejfájás, a látásproblémák vagy a kóros vérvizsgálati eredmények. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a Xerava-val végzett kezelés alatt ezek bármelyikét tapasztalja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xerava-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozban.

Amint a por feloldásra és hígításra kerül, és alkalmazásra készen áll, azonnal be kell adni Önnel. Ha nem adják be, szobahőmérsékleten tárolható, és 12 órán belül felhasználható.

A Xerava elkészített oldata tiszta, halványsárga vagy narancssárga színű oldat. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha úgy tűnik, hogy részecskéket tartalmaz vagy az oldat zavaros.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xerava?

- A hatóanyag az eravaciklin. 100 mg eravaciklint tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a mannit (E421), a sósav (a pH beállításához) és a nátrium-hidroxid (a pH beállításához).

Milyen a Xerava külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xerava halványsárga vagy sötétsárga színű pogácsa egy 10 ml-es üveg injekciós üvegben. A por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz) az injekciós üvegben kerül feloldásra 5 ml injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval. Az elkészített oldatot fel kell szívni az injekciós üvegből, és kórházi körülmények között egy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót tartalmazó infúziós zsákhoz kell hozzáadni.

A Xerava 1 db injekciós üveget, 10 db injekciós üveg tartalmazó kiszerelesben vagy 12 db dobozt, dobozonként 1 db injekciós üveget tartalmazó gyűjtőcsomagolásban érhető el.

Nem mindegyik kiszerelesi egység kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

Gyártó

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Hollandia

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	Magyarország PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	Malta PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: A gyógyszer felírása előtt olvassa el az alkalmazási előírást.

A Xerava-t injekcióhoz való vízzel vagy 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, majd ezt követően 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani.

A Xerava nem keverhető más gyógyszerekkel. Ha ugyanazt az intravénás szerelékkel több, különböző gyógyszer egymás utáni beadására használják, az infúzió előtt és után a szerelékkel 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell öblíteni.

A dózist a beteg testtömege alapján kell kiszámítani; 1 mg/ttkg.

A feloldásra vonatkozó utasítások

Az oldatos infúzió elkészítésekor aseptikus technikát kell követni. Minden injekciós üveg tartalmát 5 ml injekcióhoz való vízzel vagy 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feloldani, majd addig kell óvatosan kevergetni, amíg a por teljesen fel nem oldódik. A rázás vagy gyors mozdulatok kerülendőek, mivel habképződést okozhatnak.

A Xerava elkészített oldata tiszta, halványsárga vagy narancssárga színű kell, hogy legyen. Az oldatot nem szabad felhasználni, ha bármilyen részecske észlelhető benne, vagy az oldat zavaros.

Az oldatos infúzió elkészítése

Alkalmazáshoz az elkészített oldatot 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval tovább kell hígítani. A 0,2–0,6 mg/ml tartományon belüli 0,3 mg/ml-es célkoncentráció eléréséhez az elkészített oldat kiszámított térfogatát hozzá kell adni az infúziós zsákhoz. Lásd az 1. táblázatban szereplő példaszámításokat.

Óvatosan forgassa át a zsákot, hogy az oldat összekeveredjen.

1. táblázat Példaszámítások 40 és 200 kg közötti tömegre¹

Beteg testtömege (kg)	Teljes dózis (mg)	Az oldatkészítéshez szükséges injekciós üvegek száma	Teljes hígítandó térfogat (ml)	Ajánlott infúziós zsák méret
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

¹ A pontos dózist a beteg testtömege alapján kell kiszámítani.

40 kg – 49 kg testtömegű betegeknél:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 100 ml-es infúziós zsákba.

50 kg – 100 kg testtömegű betegeknél:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 250 ml-es infúziós zsákba.

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknél:

Számítsa ki az oldat előírt térfogatát a beteg testtömege alapján, és fecskendezze be egy 500 ml-es infúziós zsákba.

Infúzió

A felhasználásra kész oldatot az alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e részecskéket.

A látható részecskéket tartalmazó vagy megjelenésükben zavaros, elkészített és hígított oldatokat meg kell semmisíteni.

A hígítást követően a Xerava-t intravénásan, körülbelül 1 óra alatt kell beadni. A Xerava ajánlott adagolási rendje 12 óránként 1 mg/ttkg 4–14 napig.

Az elkészített és hígított oldatot csak intravénás infúzióként szabad beadni. Intravénás bolus injekcióként nem szabad beadni.

Csak egyszeri alkalmazásra való. Minden fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.