

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xerava 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af eravasyklíni.

Hver ml inniheldur 10 mg af eravasyklíni eftir blöndun.

1 ml inniheldur 0,3 mg af eravasyklíni eftir frekari þynningu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Fölgul eða dökkgul kaka.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xerava er ætlað til meðferðar við flóknum sýkingum í kviðarholi hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Íhuga skal opinber tilmæli um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun er 1 mg/kg af eravasyklíni á 12 klst. fresti í 4 til 14 daga.

Öflugir CYP3A4 virkjar

Hjá sjúklingum sem fengu samhliða öfluga CYP3A4 virkja er ráðlögð skammtaáætlun 1,5 mg/kg af eravasyklíni á 12 klst. fresti í 4 til 14 daga (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin þörf er á skammtaáætlun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á skammtaáætlun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun. Eravasyklín má gefa burtséð frá tímasetningu blóðskilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á skammtaáætlun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Xerava hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Xerava skal ekki nota handa börnum yngri en 8 ára þar sem það veldur mislitun á tönnum (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Xerava er eingöngu gefið með innrennsli í bláæð í u.þ.b. 1 klst. (sjá kafla 4.4).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir flokki sýklalyfja sem nefnast tetrasýklín.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Bráðaofnæmisviðbrögð

Alvarleg og stöku sinnum banvæn ofnæmisviðbrögð geta komið fram og tilkynnt hefur verið um slíkt með öðrum sýklalyfjum sem tilheyra flokki tetrasýklína (sjá kafla 4.3). Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð þarf að hætta meðferð með eravasyklíni tafarlaust og hefja viðeigandi neyðarráðstafanir.

Niðurgangur í tengslum við *Clostridioides difficile*

Tilkynnt hefur verið um ristilbólgu í tengslum við notkun sýklalyfja og sýndarhimmuristilbólgu við notkun nánast allra sýklalyfja, sem getur verið allt frá því að teljast væg til þess að teljast lífshættuleg. Mikilvægt er að íhuga þessa sjúkdómsgeiningu ef um er að ræða sjúklinga sem fá niðurgang meðan á meðferð stendur með eravasyklíni eða eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8). Við slíkar aðstæður skal íhuga að hætta notkun eravasyklíns og veita stuðningsmeðferð auk þess að veita sérstaka meðferð við *Clostridioides difficile*. Ekki skal gefa lyf sem hamla iðrahreyfingum.

Viðbrögð á innrennslisstað

Eravasyklín er gefið með innrennsli í bláæð og innrennslitíminn er u.þ.b. 1 klst. til þess að draga úr hættu á viðbrögðum á stungustað. Vart varð við roða á stungustað, verki/eymsli, bláæðabólgu og bláæðabólgu með segamyndun við notkun eravasyklíns í bláæð í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Ef alvarleg viðbrögð koma fram skal hætta notkun eravasyklíns þar til búið er að finna nýjan stað fyrir aðkomu að bláæð. Frekari ráðstafanir til þess að draga úr tíðni og alvarleika viðbragða á innrennslisstað eru m.a. að draga úr hraða og/eða styrkleika innrennslis með eravasyklíni.

Ónæmar örverur

Langvarandi notkun getur valdið offjölgun ónæmra örvera, þ.m.t. sveppa. Ef ofanísýking á sér stað meðan á meðferð stendur getur það krafist þess að hlé sé gert á meðferð. Viðhafa skal aðrar viðeigandi aðgerðir og íhuga skal aðra örverueyðandi meðferð í samræmi við gildandi viðmiðunarreglur um meðferð.

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu við notkun eravasyklíns og hún hefur í sumum tilvikum reynst alvarleg (sjá kafla 4.8). Ef grunur leikur á um brisbólgu skal hætta notkun eravasyklíns.

Börn

Xerava skal ekki nota meðan tennur eru að þroskast (á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og hjá börnum yngri en 8 ára) þar sem það getur valdið varanlegri mislitun á tönnum (gulri, grárrí eða brúnni) (sjá kafla 4.2 og 4.6).

Samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja

Búist er við að lyf sem virkja CYP3A4 auki hraða og vægi umbrota eravasyklíns. CYP3A4 virkjar hafa tímaháð áhrif og það getur tekið a.m.k. 2 vikur að ná hámarks árangri eftir að notkun þeirra er hafin. Á hinn bóginn getur það tekið a.m.k. 2 vikur fyrir virkjun CYP3A4 að dvína þegar notkun er hætt. Búist er við að öflugur CYP3A4 virkir (svo sem fenóbarbítal, rifampisín, karbamasepín, fenýtóín, jóhannesarjurt) dragi úr áhrifum eravasyklíns (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi

Útsetning kann að aukast hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Þess vegna skal hafa eftirlit með þessum sjúklingum hvað varðar aukaverkanir (sjá kafla 4.8), einkum ef þeir eru í yfirþyngd og/eða fá einnig meðferð með öflugum CYP3A hemlum þar sem slíkt getur aukið útsetningu enn frekar (sjá kafla 4.5 og 5.2). Í slíkum tilfellum er ekki hægt að veita ráðleggingar um skömmtun.

Takmarkanir klínískra upplýsinga

Í klínískum rannsóknum á flóknum sýkingum í kviðarholi tóku engir sjúklingar með skerta ónæmissvörun þátt og flestir sjúklingarnir (80%) voru með APACHE II skor sem námu <10 í upphafi; 5,4% sjúklinganna voru einnig með blóðsýkingu í upphafi; 34% sjúklinganna voru með flókna botnlangabólgu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf eravasyklíns

Samhliða gjöf öfluga CYP 3A4/3A5 virkjans rifampisíns breytti lyfjahvörfum eravasyklíns og dró úr útsetningu um u.þ.b. 32% og jók úthreinsun sem nam u.þ.b. 54%. Auka skal skammtinn af eravasyklíni um u.þ.b. 50% (1,5 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti) þegar það er gefið ásamt rifampisíni eða öðrum öflugum CYP3A örvum á borð við fenóbarbítal, karbamasepín, fenýtóín og jóhannesarjurt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samhliða gjöf öfluga CYP3A hemilsins itrakónasóls breytti lyfjahvörfum eravasyklíns og jók C_{max} um u.þ.b. 5% og AUC_{0-24} um u.þ.b. 23% auk þess að draga úr úthreinsun. Ólíklegt er að aukin útsetning hafi klíníska þýðingu; því er engin þörf á aðlögun skammta þegar eravasyklín er gefið samhliða CYP3A hemlum. Hins vegar skal fylgjast vel með aukaverkunum hjá sjúklingum sem fá öfluga CYP3A hemla (til dæmis ritónavír, itrakónasól, klaritromysín) samhliða þáttum sem geta aukið útsetningu, svo sem verulega skertri lifrarstarfsemi og/eða offitu (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Eravasyklín reyndist vera hvarfefni flutningsefnanna P-gp, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Ekki er hægt að útiloka lyfjamilliverkanir *in vivo* og samhliða lyfjagjöf eravasyklíns og annarra lyfja sem hamla þessum ferjum (dæmi um OATP1B1/3 hemla eru; atasanavír, sýklósporín, lópinavír og sakínavír) getur aukið þéttni eravasyklíns í blóðvökva.

Möguleg áhrif eravasyklíns á lyfjahvörf annarra lyfja

Eravasyklín og umbrotsefni þess eru hvorki hemlar né virkjar CYP ensíma eða flutningspróteina *in vitro* (sjá kafla 5.2). Milliverkanir við lyf sem eru hvarfefni þessara ensíma eða flutningspróteina eru því ólíklegar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eravasyklíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Eins og á við um önnur sýklalyf sem tilheyra flokki tetrasýklína getur eravasyklín valdið varanlegum skemmdum á tönnum (mislitun og skemmdum á glerungi) og seinkað beinmyndun hjá fósturum sem eru útsett fyrir lyfinu í móðurkviði á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu, vegna uppsöfnunar í vefjum þar sem mikil kalkumsetning og myndun kalsíum klósambanda eiga sér stað (sjá kafla 4.4 og 5.3). Ekki má nota Xerava á meðgöngu nema meðferð með eravasyklíni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að forðast þungun meðan þær fá eravasyklín.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort eravasyklín og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að eravasyklín og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Langvarandi notkun annarra tetrasýklína við brjóstgjöf getur valdið marktæku frásogi hjá barni sem er á brjósti og er ekki ráðlögð vegna hættu á mislitun á tönnum og seinkun á beinmyndun hjá barni sem er á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Xerava.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eravasyklíns á frjósemi hjá mönnum. Eravasyklín hafði áhrif á mökun og frjósemi hjá karlkyns rottum við klínískt marktæka útsetningu (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eravasyklín getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vart getur orðið við sundl eftir gjöf eravasyklíns (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisatriða

Í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með flóknar sýkingar í kviðarholi sem fengu meðferð með eravasyklíni (n=576) ógleði (3,0%), uppköst, bláæðabólga á innrennslisstað (1,9% hver), bláæðabólga (1,4%), segamyndun á innrennslisstað (0,9%), niðurgangur (0,7%), roði á ástungustað æðar (0,5%), óhófleg svitamyndun, bláæðabólga með segamyndun, skert húðskyn á innrennslisstað og höfuðverkur (0,3% hver) og þær voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komið hafa í ljós við notkun eravasyklíns koma fram í töflu 1. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkun er sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir vegna eravasyklíns í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð
Taugakerfi		Sundl Höfuðverkur
Æðar	Bláæðabólga með segamyndun ^a Bláæðabólga ^b	
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst	Brisbólga Niðurgangur
Lifur og gall		Hækkaður aspartat amínótransferasi (ASAT) Hækkaður alanín amínótransferasi (ALAT) Gallrauðadreyri
Húð og undirhúð		Útbrot Óhófleg svitamyndun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á innrennslisstað ^c	

- Bláæðabólga með segamyndun felur í sér kjörheitin bláæðabólgu með segamyndun og segamyndun á innrennslisstað
- Bláæðabólga felur í sér kjörheitin bláæðabólgu, bláæðabólgu á innrennslisstað, yfirborðsbláæðabólgu og bláæðabólgu á stungustað
- Viðbrögð á innrennslisstað felur í sér kjörheitin roða á stungustað, skert húðskyn á innrennslisstað, roða á ástungustað æðar og verk á ástungustað æðar

Lýsing á völdum aukaverknum

Viðbrögð á innrennslisstað

Tilkynnt hefur verið um væg eða í meðallagi alvarleg viðbrögð á innrennslisstað, þ.m.t. verki eða óþægindi, roða og þrota eða bólgu á stungustað auk yfirborðsbláæðabólgu með segamyndun og/eða bláæðabólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eravasyklíni. Hægt er að milda aukaverkanir á innrennslisstað með því að minnka styrkleika eravasyklíns innrennslisins eða draga úr hraða þess.

Áhrif lyfja af flokki tetrasýklína

Aukaverkanir lyfja af flokki tetrasýklína eru m.a. ljósnæmi, fölsk heilaæxli (hækkaður innankúpuþrýstingur (*pseudotumor cerebri*)) og minnkuð vefjauppbygging (anti-anabolic action) sem hafa valdið hækkuð þvagefnis í blóði, blóðniturhækkun, blóðsýring og óhóflegri hækkuð fosfats í blóði.

Niðurgangur

Aukaverkanir af völdum sýklalyfja eru m.a. sýndarhimmuristilbólga og offjölgun ónæmra örvera, þ.m.t. sveppa (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum kom meðferðartengdur niðurgangur fram hjá 0,7% sjúklinga; öll tilfelli reyndust væg.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Í rannsóknum þar sem heilbrigðum sjálfbóðaliðum var gefið allt að 3 mg/kg af eravasyklíni kom í ljós að stærri skammtar en ráðlagður skammtur ollu aukinni tíðni ógleði og uppkasta.

Ef grunur leikur á um ofskömmun skal hætta notkun Xerava og hafa eftirlit með sjúklingi hvað varðar aukaverkanir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, tetrasýklín, ATC-flokkur: J01AA13.

Verkunarháttur

Verkunarháttur eravasyklíns felur í sér truflun á nýmyndun bakteríupróteina með bindingu við 30S byggingareiningu ríbósóma og þannig er komið í veg fyrir innlimun amínósýruleifa í vaxandi polýpeptíðkeðjur.

Sethópar í stöðum C-7 og C-9 á eravasyklíni eru ekki til staðar á öðrum náttúrulegum eða hálftilbúnum tetrasýklínum, og mynstur sethópanna hefur í för með sér virkni gegn örverum, þ.m.t. að viðhalda virkni gegn Gram-jákvæðum og Gram-neikvæðum stofnum *in vitro* sem tjá sértækan verkunarhátt ónæmis gagnvart tetrasýklínum (þ.e. útlæði fyrir tilstilli tet(A), tet(B) og tet(K); verndun ríbósóma kóðuð af tet(M) og tet(Q)). Eravasyklín er ekki hvarfefni MepA-dælnnar í *Staphylococcus aureus*, sem hefur verið lýst sem verkunarhætti ónæmis gagnvart tigesýklíni. Eravasyklín verður heldur ekki fyrir áhrifum af óvirkjun amínóglýkósíða eða af ensímum sem valda breytingum.

Verkunarhættir ónæmis

Ónæmi gagnvart eravasyklíni hefur sést hjá *Enterococcus* sem ber með sér stökkbreytingar í rpsJ. Ekkert víxlónæmi tengt bindisetum (target-based) er á milli eravasyklíns og annarra flokka sýklalyfja á borð við kínólón, penisillín, sefalósporín og karbapenem.

Aðrir verkunarhættir bakteríuónæmis sem gætu hugsanlega haft áhrif á eravasyklín tengjast auknu, ósértæku og eðlislægu, fjölónæmu (MDR) útlæði.

Viðmiðunarmörk við næmisprófun

Viðmiðunarmörk lágmarks heftistyrks (MIC) samkvæmt ákvörðun EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) fyrir eravasyklín eru:

Tafla 1 Viðmiðunarmörk lágmarks heftistyrks eravasyklíns fyrir mismunandi sýkingarvalda

Sjúkdómssvaldur	MIC viðmiðunarmörk (µg/ml)	
	Næmar (S ≤)	Ónæmar (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> spp.	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus</i> spp.	0,125	0,125

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Besta forspárgildi verkunar *in vitro* fékkst með því að deila flatarmálinu undir þéttni-tímaferli í blóðvökva (AUC) með lágmarks heftistyrk (MIC) eravasyklíns, en notast var við útsetningargildi manna við jafnvægi í efnastilli og síðan staðfest *in vivo* í dýralíkönunum fyrir sýkingu.

Klínísk verkun gegn tilteknum sjúkdómsvöldum

Sýnt hefur verið fram á verkun í klínískum rannsóknum gegn skráðum sjúkdómsvöldum alvarlegra sýkinga í kviðarholi sem voru næmir fyrir eravasyklíni *in vitro*:

- *Escherichia coli*

- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- Viridans *Streptococcus anginosus ssp.*

Bakteríuhindrandi virkni gegn öðrum viðkomandi sjúkdómsvöldum

In vitro gögn gefa til kynna að eftirfarandi sjúkdómsvaldur sé ekki næmur fyrir eravasyklíni:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Xerava hjá einum eða fleiri undirhópum barna við alvarlegar sýkingar í kviðarholi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eravasyklín er gefið í bláæð og hefur því 100% aðgengi.

Meðal lyfjahvarfabreytur fyrir eravasyklín eftir stök og mörg innrennsli í bláæð (60 mínútur) með 1 mg/kg sem gefin voru heilbrigðum fullorðnum einstaklingum á 12 klst. fresti koma fram í töflu 3.

Tafla 3 Meðal (%CV) lyfjahvarfabreytur fyrir eravasyklín í blóðvökva eftir stök og mörg innrennsli í bláæð hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum

Skömmtun eravasyklíns		Hreint meðaltal lyfjahvarfabreyta (%CV)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (klst.)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*klst./ml)	t _{1/2} (klst.)
1,0 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti (n=6)	Dagur 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dagur 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a Táknað meðaltal (bil)

^b AUC á degi 1 = AUC₀₋₁₂ eftir fyrsta skammtinn og AUC á degi 10 = AUC₀₋₁₂ við jafnvægi

Dreifing

Binding eravasyklíns *in vitro* við blóðvökvaprótein manna eykst með aukinni þéttni, sem nemur 79%, 86% og 90% (bundin) við 0,1, 1 og 10 µg/ml í þessari röð. Meðal (%CV) dreifingarrúmmálið hjá heilbrigðum einstaklingum við jafnvægi eftir 1 mg/kg á 12 klst. fresti er u.þ.b. 321 l (6,35), sem er meira en heildar vatnsmagn líkamans.

Umbrot

Óbreytt eravasyklín er helsti lyfjatengdi hlutinn í blóðvökva og þvagi manna. Eravasyklín umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4- og FMO-miðlaðrar oxunar pyrrólídín hringins yfir í TP-6208 og efnafræðilegar epímerhverfingar (chemical epimerisation) við C-4 yfir í TP-498. Önnur minniháttar umbrotsefni myndast fyrir tilstilli glúkúróníðtengingar, oxunar og vatnsrofs. TP-6208 og TP-498 eru ekki talin hafa lyfjafræðilega virkni.

Eravasyklín er hvarfefni ferjanna P-gp, OATP1B1 og OATP1B3 en ekki BCRP.

Brotthvarf

Eravasyklín skilst bæði út í þvagi og hægðum. Úthreinsun um nýru og útskilnaður með galli og beint um meltingarveg samsvara u.þ.b. 35% og 48% af heildarúthreinsun líkamans eftir gjöf staks skammts í bláæð með 60 mg af ¹⁴C-eravasyklíni, í þessari röð.

Línulegt/ólínulegt samband

C_{max} og AUC gildi eravasyklíns hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum aukast um það bil í réttu hlutfalli við stækkun skammts. U.þ.b. 45% uppsöfnun á sér stað eftir skömmtun 1 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti.

Lyfjahvarfabreyturnar AUC og C_{max} sýna línulegt samband á því skammtabili sem rannsakað var í klínískum rannsóknum með gjöf margra skammta eravasyklíns í bláæð, en eftir því sem stærri skammtar eru gefnir aukast bæði AUC og C_{max} gildi örlítið minna en í réttu hlutfalli við skammta.

Möguleikar á lyfjamilliverkunum

Eravasyklín og umbrotsefni þess eru ekki hemlar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 *in vitro*. Eravasyklín, TP-498 og TP-6208 eru ekki virkjar CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

Eravasyklín, TP-498 og TP-6208 eru ekki hemlar BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 eða MATE2-K ferjanna. Umbrotsefnin TP-498 og TP-6208 eru ekki hemlar P-gp *in vitro*.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Hlutfall margfeldis meðaltals minnstu fervika C_{max} fyrir eravasyklín jókst um 8,8% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) samanborið við heilbrigða einstaklinga með 90% CI -19,4; 45,2. Hlutfall margfeldis meðaltals minnstu fervika AUC_{0-inf} fyrir eravasyklín minnkaði um 4,0% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi samanborið við heilbrigða einstaklinga með 90% CI -14,0; 12,3.

Skert lifrarstarfsemi

Margfeldis meðaltal C_{max} fyrir eravasyklín jókst um 13,9%, 16,3% og 19,7% hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A), í meðallagi (Child-Pugh flokkur B) og verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga, í þessari röð. Margfeldis meðaltal AUC_{0-inf} fyrir eravasyklín jókst um 22,9%, 37,9% og 110,3% hjá einstaklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga, í þessari röð.

Kyn

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eravasyklíns varð ekki vart við neinn klínískt marktækan mun á AUC gildum eftir kyni hvað varðar eravasyklín.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eravasyklíns varð ekki vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum eravasyklíns eftir aldri.

Líkamsþyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom í ljós að dreifing og brotthvarf eravasyklíns (úthreinsun og rúmmál) fóru eftir líkamsþyngd. Hins vegar kallar þessi munur á útsetningu fyrir eravasyklíni með tilliti til AUC gildis ekki á aðlögun skammta hjá sjúklingum í þeim þyngdarflokki sem var rannsakaður. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga vögu meira en 137 kg. Hugsanleg áhrif mikillar offitu á útsetningu fyrir eravasyklíni hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum varð vart við eitileyðingu/rýrnun eitla, milta og hóstakirtils, fækkun rauðra blóðkorna, grisjurauðkorna og blóðflagna (hundar og apar) samfara frumufæð í blóðmerg og aukaverkunum í meltingarvegi (hundar og apar) við noktun eravasyklíns. Þetta reyndist fyllilega eða að hluta til afturkræft á batatímabilinu sem stóð í 3 til 7 vikur.

Vart varð við mislitun beina (án vefjafræðilegra einkenna) sem var ekki að fullu afturkræft, á batatímabilinu sem stóð í allt að 7 vikur, hjá rottum og öpum eftir 13 vikna skömmun.

Gjöf stórra skammta af eravasyklíni í bláæð tengist viðbrögðum á húð (þ.m.t. ofsakláða, klór, þrota og/eða húðroða) í rannsóknum á rottum og hundum.

Í frjósemisrannsóknum hjá karlkyns rottum olli eravasyklín gefið í skömmum sem námu u.þ.b. 5 sinnum klínískri útsetningu (byggt á AUC gildi) verulegri fækkun þungana. Þessar niðurstöður voru afturkræfar að loknu 70 daga (10 vikna) batatímabili sem jafngildir einum sæðismyndunarhring hjá rottum. Einnig varð vart við einkenni tengd karlkyns æxlunarferum hjá rottum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í 14 daga eða 13 vikur við útsetningu sem nam meira en 10- eða 5-faldri klínískri útsetningu byggt á AUC gildi. Meðal annars varð vart við hrörnun sáðpípla, sæðisfrumnaeklu og frumuhrat í eistnalyppum, teppu forsæðisfrumna í sáðpíplum, aukna teppu á höfðum forsæðisfrumna í Sertoli frumum og frymisbólumyndun í Sertoli frumum auk fækkunar sæðisfrumna. Engar aukaverkanir komu fram á mökun eða frjósemi hjá kvenkyns rottum.

Í rannsóknum á fósturum og fósturvísu varð ekki vart við neinar aukaverkanir hjá rottum við svipaða útsetningu og klíníska útsetningu eða hjá kanínum við útsetningu sem var 1,9-falt meiri en klínísk útsetning (byggt á AUC gildi) hjá rottum og kanínum í þessari röð. Skammtar sem voru meira en 2- eða 4-falt stærri en klínísk útsetning (byggt á AUC gildi) tengdust eiturverkunum hjá móður (klínísk einkenni, minnkuð þyngdaraukning og minnkuð neysla fæðu) og minni fósturþyngd auk seinkunar á beinmyndun í beinagrind hjá báðum tegundum og fósturláts hjá kanínum.

Dýrarannsóknir gefa til kynna að eravasyklín berist yfir fylgju og komi fyrir í blóðvökva fóstura. Eravasyklín (og umbrotsefni þess) skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Eravasyklín veldur ekki eiturverkunum á erfðaeefni. Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum með eravasyklíni.

Xerava kann að reynast mjög þrávirkt í ferskvatnsseti.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)
Saltsýra (til pH aðlögunar)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun eftir blöndun í hettuglasinu í 1 klst. við 25 °C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun eftir þynningu í 72 klst. við 2 °C–8 °C og 12 klst. við 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki lengri en 72 klst. við 2 °C–8 °C, nema blöndun/þynning hafi farið fram undir eftirliti og við gildar aðstæður með smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml hettuglas úr gleri af gerð I með klóróbútýl gúmmítappa og álloki.

Pakkningastærðir: 1 hettuglas og fjölpakkning með 12 hettuglösum (12 pakkar með 1 hettuglasi).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Gæta skal smitgátar við undirbúning innrennslislausnarinnar.

Leiðbeiningar fyrir blöndun

Blanda skal innihald víðeigandi fjölda af hettuglösum við 5 ml af vatni fyrir stungulyf og snúa varlega í hringi þar til stofninn hefur leyst alveg upp. Forðast skal að hrista hettuglasið eða hreyfa það hratt þar sem slíkt getur valdið froðumyndun.

Eftir blöndun á Xerava að vera tær, fölgul eða appelsínugul lausn. Ekki skal nota lausnina ef vart verður við agnir eða ef lausnin er gruggug.

Undirbúningur innrennslislausnarinnar

Fyrir gjöf þarf að þynna lausnina enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Bæta skal útreiknuðu magni af blandaðri lausn í innrennslispokann þannig að endanlegur styrkleiki verði 0,3 mg/ml, á bilinu 0,2 til 0,6 mg/ml. Sjá dæmi um útreikninga í töflu 4.

Hvolfið pokanum varlega til þess að blanda lausnina.

Tafla 4 Dæmi um útreikninga fyrir þyngd á bilinu 40 kg til 200 kg¹

Þyngd sjúklings (kg)	Heildarskammtur (mg)	Nauðsynlegur fjöldi hettuglása til blöndunar	Heildarrúmmál til þynningar (ml)	Ráðlögð stærð innrennslispoka
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 Reikna þarf út nákvæman skammt byggt á þyngd viðkomandi sjúklings.

Fyrir sjúklinga sem vega ≥ 40 kg – **49 kg**:

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 100 ml innrennslispoka.

Fyrir sjúklinga sem vega **50 kg – 100 kg**:

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 250 ml innrennslispoka.

Fyrir sjúklinga sem vega > 100 kg:

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 500 ml innrennslispoka.

Innrennsli

Skoða skal lausnina sem tilbúin er til innrennslis með tilliti til agna fyrir gjöf.

Fleygja skal blönduðum og þynntum lausnum sem innihalda agnir eða eru gruggugar.

Eftir þynningu er Xerava gefið í bláæð á u.þ.b. 1 klst.

Aðeins má gefa blandaða og þynnta lausn með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa lyfið með inndælingu (bolus) í bláæð.

Ef sama bláæðarslanga er notuð fyrir innrennsli margra mismunandi lyfja í röð skal skola slönguna fyrir og eftir innrennsli með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Xerava 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af eravasyklíni.

Hver ml inniheldur 20 mg af eravasyklíni eftir blöndun.

1 ml inniheldur 0,6 mg af eravasyklíni eftir frekari þynningu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Fölgul eða dökkgul kaka.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xerava er ætlað til meðferðar við flóknum sýkingum í kviðarholi hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Íhuga skal opinber tilmæli um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun er 1 mg/kg af eravasyklíni á 12 klst. fresti í 4 til 14 daga.

Öflugir CYP3A4 virkjar

Hjá sjúklingum sem fengu samhliða öfluga CYP3A4 virkja er ráðlögð skammtaáætlun 1,5 mg/kg af eravasyklíni á 12 klst. fresti í 4 til 14 daga (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Engin þörf er á skammtaáætlögun hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á skammtaáætlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun. Eravasyklín má gefa burtséð frá tímasetningu blóðskilunar (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á skammtaáætlögun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Xerava hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Xerava skal ekki nota handa börnum yngri en 8 ára þar sem það veldur mislitun á tönnum (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Xerava er eingöngu gefið með innrennsli í bláæð í u.þ.b. 1 klst. (sjá kafla 4.4).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir flokki sýklalyfja sem nefnast tetrasyklín.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Bráðaofnæmisviðbrögð

Alvarleg og stöku sinnum banvæn ofnæmisviðbrögð geta komið fram og tilkynnt hefur verið um slíkt með öðrum sýklalyfjum sem tilheyra flokki tetrasyklína (sjá kafla 4.3). Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð þarf að hætta meðferð með eravasyklíni tafarlaust og hefja viðeigandi neyðarráðstafanir.

Niðurgangur í tengslum við *Clostridioides difficile*

Tilkynnt hefur verið um ristilbólgu í tengslum við notkun sýklalyfja og sýndarhimmuristilbólgu við notkun nánast allra sýklalyfja, sem getur verið allt frá því að teljast væg til þess að teljast lífshættuleg. Mikilvægt er að íhuga þessa sjúkdómsgeiningu ef um er að ræða sjúklinga sem fá niðurgang meðan á meðferð stendur með eravasyklíni eða eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.8). Við slíkar aðstæður skal íhuga að hætta notkun eravasyklíns og veita stuðningsmeðferð auk þess að veita sérstaka meðferð við *Clostridioides difficile*. Ekki skal gefa lyf sem hamla iðrahreyfingum.

Viðbrögð á innrennslisstað

Eravasyklín er gefið með innrennsli í bláæð og innrennslitíminn er u.þ.b. 1 klst. til þess að draga úr hættu á viðbrögðum á stungustað. Vart varð við roða á stungustað, verki/eymsli, bláæðabólgu og bláæðabólgu með segamyndun við notkun eravasyklíns í bláæð í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Ef alvarleg viðbrögð koma fram skal hætta notkun eravasyklíns þar til búið er að finna nýjan stað fyrir aðkomu að bláæð. Frekari ráðstafanir til þess að draga úr tíðni og alvarleika viðbragða á innrennslisstað eru m.a. að draga úr hraða og/eða styrkleika innrennslis með eravasyklíni.

Ónæmar örverur

Langvarandi notkun getur valdið offjölgun ónæmra örvera, þ.m.t. sveppa. Ef ofanísýking á sér stað meðan á meðferð stendur getur það krafist þess að hlé sé gert á meðferð. Viðhafa skal aðrar viðeigandi aðgerðir og íhuga skal aðra örverueyðandi meðferð í samræmi við gildandi viðmiðunarreglur um meðferð.

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu við notkun eravasyklíns og hún hefur í sumum tilvikum reynst alvarleg (sjá kafla 4.8). Ef grunur leikur á um brisbólgu skal hætta notkun eravasyklíns.

Börn

Xerava skal ekki nota meðan tennur eru að þroskast (á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og hjá börnum yngri en 8 ára) þar sem það getur valdið varanlegri mislitun á tönnum (gulri, grárrí eða brúnni) (sjá kafla 4.2 og 4.6).

Samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja

Búist er við að lyf sem virkja CYP3A4 auki hraða og vægi umbrota eravasyklíns. CYP3A4 virkjar hafa tímaháð áhrif og það getur tekið a.m.k. 2 vikur að ná hámarks árangri eftir að notkun þeirra er hafin. Á hinn bóginn getur það tekið a.m.k. 2 vikur fyrir virkjun CYP3A4 að dvína þegar notkun er hætt. Búist er við að öflugur CYP3A4 virkir (svo sem fenóbarbítal, rifampisín, karbamasepín, fenýtóín, jóhannesarjurt) dragi úr áhrifum eravasyklíns (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi

Útsetning kann að aukast hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Þess vegna skal hafa eftirlit með þessum sjúklingum hvað varðar aukaverkanir (sjá kafla 4.8), einkum ef þeir eru í yfirþyngd og/eða fá einnig meðferð með öflugum CYP3A hemlum þar sem slíkt getur aukið útsetningu enn frekar (sjá kafla 4.5 og 5.2). Í slíkum tilfellum er ekki hægt að veita ráðleggingar um skömmtun.

Takmarkanir klínískra upplýsinga

Í klínískum rannsóknum á flóknum sýkingum í kviðarholi tóku engir sjúklingar með skerta ónæmissvörun þátt og flestir sjúklingarnir (80%) voru með APACHE II skor sem námu <10 í upphafi; 5,4% sjúklinganna voru einnig með blóðsýkingu í upphafi; 34% sjúklinganna voru með flókna botnlangabólgu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf eravasyklíns

Samhliða gjöf öfluga CYP 3A4/3A5 virkjans rifampisíns breytti lyfjahvörfum eravasyklíns og dró úr útsetningu um u.þ.b. 32% og jók úthreinsun sem nam u.þ.b. 54%. Auka skal skammtinn af eravasyklíni um u.þ.b. 50% (1,5 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti) þegar það er gefið ásamt rifampisíni eða öðrum öflugum CYP3A örvum á borð við fenóbarbítal, karbamasepín, fenýtóín og jóhannesarjurt (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samhliða gjöf öfluga CYP3A hemilsins itrakónasóls breytti lyfjahvörfum eravasyklíns og jók C_{max} um u.þ.b. 5% og AUC_{0-24} um u.þ.b. 23% auk þess að draga úr úthreinsun. Ólíklegt er að aukin útsetning hafi klíníska þýðingu; því er engin þörf á aðlögun skammta þegar eravasyklín er gefið samhliða CYP3A hemlum. Hins vegar skal fylgjast vel með aukaverkunum hjá sjúklingum sem fá öfluga CYP3A hemla (til dæmis ritónavír, itrakónasól, klaritromysín) samhliða þáttum sem geta aukið útsetningu, svo sem verulega skertri lifrarstarfsemi og/eða offitu (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Eravasyklín reyndist vera hvarfefni flutningsefnanna P-gp, OATP1B1 og OATP1B3 *in vitro*. Ekki er hægt að útiloka lyfjamilliverkanir *in vivo* og samhliða lyfjagjöf eravasyklíns og annarra lyfja sem hamla þessum ferjum (dæmi um OATP1B1/3 hemla eru; atasanavír, sýklósporín, lópinavír og sakínavír) getur aukið þéttni eravasyklíns í blóðvökva.

Möguleg áhrif eravasyklíns á lyfjahvörf annarra lyfja

Eravasyklín og umbrotsefni þess eru hvorki hemlar né virkjar CYP ensíma eða flutningspróteina *in vitro* (sjá kafla 5.2). Milliverkanir við lyf sem eru hvarfefni þessara ensíma eða flutningspróteina eru því ólíklegar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eravasyklíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Eins og á við um önnur sýklalyf sem tilheyra flokki tetrasýklína getur eravasyklín valdið varanlegum skemmdum á tönnum (mislitun og skemmdum á glerungi) og seinkað beinmyndun hjá fósturum sem eru útsett fyrir lyfinu í móðurkviði á 2. og 3. þriðjungi meðgöngu, vegna uppsöfnunar í vefjum þar sem mikil kalkumsetning og myndun kalsíum klósambanda eiga sér stað (sjá kafla 4.4 og 5.3). Ekki má nota Xerava á meðgöngu nema meðferð með eravasyklíni sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri ættu að forðast þungun meðan þær fá eravasyklín.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort eravasyklín og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að eravasyklín og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Langvarandi notkun annarra tetrasýklína við brjóstgjöf getur valdið marktæku frásogi hjá barni sem er á brjósti og er ekki ráðlögð vegna hættu á mislitun á tönnum og seinkun á beinmyndun hjá barni sem er á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Xerava.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif eravasyklíns á frjósemi hjá mönnum. Eravasyklín hafði áhrif á mökun og frjósemi hjá karlkyns rottum við klínískt marktæka útsetningu (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eravasyklín getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vart getur orðið við sundl eftir gjöf eravasyklíns (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisatriða

Í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með flóknar sýkingar í kviðarholi sem fengu meðferð með eravasyklíni (n=576) ógleði (3,0%), uppköst, bláæðabólga á innrennslisstað (1,9% hver), bláæðabólga (1,4%), segamyndun á innrennslisstað (0,9%), niðurgangur (0,7%), roði á ástungustað æðar (0,5%), óhófleg svitamyndun, bláæðabólga með segamyndun, skert húðskyn á innrennslisstað og höfuðverkur (0,3% hver) og þær voru yfirleitt vægar eða í meðallagi alvarlegar.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komið hafa í ljós við notkun eravasyklíns koma fram í töflu 1. Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkun er sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir vegna eravasyklíns í klínískum rannsóknum

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð
Taugakerfi		Sundl Höfuðverkur
Æðar	Bláæðabólga með segamyndun ^a Bláæðabólga ^b	
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst	Brisbólga Niðurgangur
Lifur og gall		Hækkaður aspartat amínótransferasi (ASAT) Hækkaður alanín amínótransferasi (ALAT) Gallrauðadreyri
Húð og undirhúð		Útbrot Óhófleg svitamyndun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á innrennslisstað ^c	

- Bláæðabólga með segamyndun felur í sér kjörheitin bláæðabólgu með segamyndun og segamyndun á innrennslisstað
- Bláæðabólga felur í sér kjörheitin bláæðabólgu, bláæðabólgu á innrennslisstað, yfirborðsbláæðabólgu og bláæðabólgu á stungustað
- Viðbrögð á innrennslisstað felur í sér kjörheitin roða á stungustað, skert húðskyn á innrennslisstað, roða á ástungustað æðar og verk á ástungustað æðar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Viðbrögð á innrennslisstað

Tilkynnt hefur verið um væg eða í meðallagi alvarleg viðbrögð á innrennslisstað, þ.m.t. verki eða óþægindi, roða og þrota eða bólgu á stungustað auk yfirborðsbláæðabólgu með segamyndun og/eða bláæðabólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eravasyklíni. Hægt er að milda aukaverkanir á innrennslisstað með því að minnka styrkleika eravasyklíns innrennslisins eða draga úr hraða þess.

Áhrif lyfja af flokki tetrasýklína

Aukaverkanir lyfja af flokki tetrasýklína eru m.a. ljósnæmi, fölsk heilaæxli (hækkaður innankúpuþrýstingur (*pseudotumor cerebri*)) og minnkuð vefjauppbygging (anti-anabolic action) sem hafa valdið hækkuð þvagefnis í blóði, blóðniturhækkun, blóðsýring og óhóflegri hækkuð fosfats í blóði.

Niðurgangur

Aukaverkanir af völdum sýklalyfja eru m.a. sýndarhimmuristilbólga og offjölgun ónæmra örvera, þ.m.t. sveppa (sjá kafla 4.4). Í klínískum rannsóknum kom meðferðartengdur niðurgangur fram hjá 0,7% sjúklinga; öll tilfelli reyndust væg.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í rannsóknum þar sem heilbrigðum sjálfbóðaliðum var gefið allt að 3 mg/kg af eravasyklíni kom í ljós að stærri skammtar en ráðlagður skammtur ollu aukinni tíðni ógleði og uppkasta.

Ef grunur leikur á um ofskömmun skal hætta notkun Xerava og hafa eftirlit með sjúklingi hvað varðar aukaverkanir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, tetrasýklín, ATC-flokkur: J01AA13.

Verkunarháttur

Verkunarháttur eravasyklíns felur í sér truflun á nýmyndun bakteríupróteina með bindingu við 30S byggingareiningu ríbósóma og þannig er komið í veg fyrir innlimun amínósýruleifa í vaxandi polýpeptíðkeðjur.

Sethópar í stöðum C-7 og C-9 á eravasyklíni eru ekki til staðar á öðrum náttúrulegum eða hálftilbúnum tetrasýklínum, og mynstur sethópanna hefur í för með sér virkni gegn örverum, þ.m.t. að viðhalda virkni gegn Gram-jákvæðum og Gram-neikvæðum stofnum *in vitro* sem tjá sértækan verkunarhátt ónæmis gagnvart tetrasýklínum (þ.e. útlæði fyrir tilstilli tet(A), tet(B) og tet(K); verndun ríbósóma kóðuð af tet(M) og tet(Q)). Eravasyklín er ekki hvarfefni MepA-dællunnar í *Staphylococcus aureus*, sem hefur verið lýst sem verkunarhætti ónæmis gagnvart tígesyklíni. Eravasyklín verður heldur ekki fyrir áhrifum af óvirkjun amínoglýkósíða eða af ensímum sem valda breytingum.

Verkunarhættir ónæmis

Ónæmi gagnvart eravasyklíni hefur sést hjá *Enterococcus* sem ber með sér stökkbreytingar í rpsJ. Ekkert víxlónæmi tengt bindisetum (target-based) er á milli eravasyklíns og annarra flokka sýklalyfja á borð við kínólón, penísillín, sefalósporín og karbapenem.

Aðrir verkunarhættir bakteríuónæmis sem gætu hugsanlega haft áhrif á eravasyklín tengjast auknu, ósértæku og eðlislægu, fjölonæmu (MDR) útlæði.

Viðmiðunarmörk við næmisprófun

Viðmiðunarmörk lágmarks heftistyrks (MIC) samkvæmt ákvörðun EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) fyrir eravasyklín eru:

Tafla 2 Viðmiðunarmörk lágmarks heftistyrks eravasyklíns fyrir mismunandi sýkingarvalda

Sjúkdómssvaldur	MIC viðmiðunarmörk (µg/ml)	
	Næmar (S ≤)	Ónæmar (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

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Besta forspárgildi verkunar *in vitro* fékkst með því að deila flatarmálinu undir þéttni-tímaferli í blóðvökva (AUC) með lágmarks heftistyrk (MIC) eravasyklíns, en notast var við útsetningargildi manna við jafnvægi í efnastilli og síðan staðfest *in vivo* í dýralíkönnum fyrir sýkingu.

Klínísk verkun gegn tilteknum sjúkdómsvöldum

Sýnt hefur verið fram á verkun í klínískum rannsóknum gegn skráðum sjúkdómsvöldum alvarlegra sýkinga í kviðarholi sem voru næmir fyrir eravasyklíni *in vitro*:

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

Bakteríuhindrandi virkni gegn öðrum viðkomandi sjúkdómsvöldum

In vitro gögn gefa til kynna að eftirfarandi sjúkdómsvaldur sé ekki næmur fyrir eravasyklíni:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Xerava hjá einum eða fleiri undirhópum barna við alvarlegar sýkingar í kviðarholi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eravasyklín er gefið í bláæð og hefur því 100% aðgengi.

Meðal lyfjahvarfabreytur fyrir eravasyklín eftir stök og mörg innrennsli í bláæð (60 mínútur) með 1 mg/kg sem gefin voru heilbrigðum fullorðnum einstaklingum á 12 klst. fresti koma fram í töflu 3.

Tafla 3 Meðal (%CV) lyfjahvarfabreytur fyrir eravasyklín í blóðvökva eftir stök og mörg innrennsli í bláæð hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum

Skömmtun eravasyklíns		Hreint meðaltal lyfjahvarfabreyta (%CV)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (klst.)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*klst./ml)	t _{1/2} (klst.)
1,0 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti (n=6)	Dagur 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dagur 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a Táknað meðaltal (bil)

^b AUC á degi 1 = AUC₀₋₁₂ eftir fyrsta skammtinn og AUC á degi 10 = AUC₀₋₁₂ við jafnvægi

Dreifing

Binding eravasyklíns *in vitro* við blóðvökvaprótein manna eykst með aukinni þéttni, sem nemur 79%, 86% og 90% (bundin) við 0,1, 1 og 10 µg/ml í þessari röð. Meðal (%CV) dreifingarrúmmálið hjá heilbrigðum einstaklingum við jafnvægi eftir 1 mg/kg á 12 klst. fresti er u.þ.b. 321 l (6,35), sem er meira en heildar vatnsmagn líkamans.

Umbrot

Óbreytt eravasyklín er helsti lyfjatengdi hlutinn í blóðvökva og þvagi manna. Eravasyklín umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4- og FMO-miðlaðrar oxunar pyrrólídín hringsins yfir í TP-6208 og efnafræðilegar epímerhverfingar (chemical epimerisation) við C-4 yfir í TP-498. Önnur minniháttar umbrotsefni myndast fyrir tilstilli glúkúróníðtengingar, oxunar og vatnsrofs. TP-6208 og TP-498 eru ekki talin hafa lyfjafraðilega virkni.

Eravasyklín er hvarfefni ferjanna P-gp, OATP1B1 og OATP1B3 en ekki BCRP.

Brotthvarf

Eravasyklín skilst bæði út í þvagi og hægðum. Úthreinsun um nýru og útskilnaður með galli og beint um meltingarveg samsvara u.þ.b. 35% og 48% af heildarúthreinsun líkamans eftir gjöf staks skammts í bláæð með 60 mg af ¹⁴C-eravasyklíni, í þessari röð.

Línulegt/ólínulegt samband

C_{max} og AUC gildi eravasyklíns hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum aukast um það bil í réttu hlutfalli við stækkun skammts. U.þ.b. 45% uppsöfnun á sér stað eftir skömmtun 1 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti.

Lyfjahvarfabreyturnar AUC og C_{max} sýna línulegt samband á því skammtabili sem rannsakað var í klínískum rannsóknum með gjöf margra skammta eravasyklíns í bláæð, en eftir því sem stærri skammtar eru gefnir aukast bæði AUC og C_{max} gildi örlítið minna en í réttu hlutfalli við skammta.

Möguleikar á lyfjamilliverkunum

Eravasyklín og umbrotsefni þess eru ekki hemlar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4 *in vitro*. Eravasyklín, TP-498 og TP-6208 eru ekki virkjar CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4.

Eravasyklín, TP-498 og TP-6208 eru ekki hemlar BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 eða MATE2-K ferjanna. Umbrotsefnin TP-498 og TP-6208 eru ekki hemlar P-gp *in vitro*.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Hlutfall margfeldis meðaltals minnstu fervika C_{max} fyrir eravasyklín jókst um 8,8% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) samanborið við heilbrigða einstaklinga með 90% CI -19,4; 45,2. Hlutfall margfeldis meðaltals minnstu fervika AUC_{0-inf} fyrir eravasyklín minnkaði um 4,0% hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi samanborið við heilbrigða einstaklinga með 90% CI -14,0; 12,3.

Skert lifrarstarfsemi

Margfeldis meðaltal C_{max} fyrir eravasyklín jókst um 13,9%, 16,3% og 19,7% hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A), í meðallagi (Child-Pugh flokkur B) og verulega (Child-Pugh flokkur C) skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga, í þessari röð. Margfeldis meðaltal AUC_{0-inf} fyrir eravasyklín jókst um 22,9%, 37,9% og 110,3% hjá einstaklingum með vægt, í meðallagi og verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga, í þessari röð.

Kyn

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eravasyklíns varð ekki vart við neinn klínískt marktækan mun á AUC gildum eftir kyni hvað varðar eravasyklín.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eravasyklíns varð ekki vart við neinn klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum eravasyklíns eftir aldri.

Líkamsþyngd

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom í ljós að dreifing og brotthvarf eravasyklíns (úthreinsun og rúmmál) fóru eftir líkamsþyngd. Hins vegar kallar þessi munur á útsetningu fyrir eravasyklíni með tilliti til AUC gildis ekki á aðlögun skammta hjá sjúklingum í þeim þyngdarflokki sem var rannsakaður. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga vögu meira en 137 kg. Hugsanleg áhrif mikillar offitu á útsetningu fyrir eravasyklíni hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, hundum og öpum varð vart við eitileyðingu/rýrnun eitla, milta og hóstakirtils, fækkun rauðra blóðkorna, grisjurauðkorna og blóðflagna (hundar og apar) samfara frumufæð í blóðmerg og aukaverkunum í meltingarvegi (hundar og apar) við noktun eravasyklíns. Þetta reyndist fyllilega eða að hluta til afturkræft á batatímabilinu sem stóð í 3 til 7 vikur.

Vart varð við mislitun beina (án vefjafræðilegra einkenna) sem var ekki að fullu afturkræft, á batatímabilinu sem stóð í allt að 7 vikur, hjá rottum og öpum eftir 13 vikna skömmun.

Gjöf stórra skammta af eravasyklíni í bláæð tengist viðbrögðum á húð (þ.m.t. ofsakláða, klór, þrota og/eða húðroða) í rannsóknum á rottum og hundum.

Í frjósemisrannsóknum hjá karlkyns rottum olli eravasyklín gefið í skömmum sem námu u.þ.b. 5 sinnum klínískri útsetningu (byggt á AUC gildi) verulegri fækkun þungana. Þessar niðurstöður voru afturkræfar að loknu 70 daga (10 vikna) batatímabili sem jafngildir einum sæðismyndunarhring hjá rottum. Einnig varð vart við einkenni tengd karlkyns æxlunarferum hjá rottum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta í 14 daga eða 13 vikur við útsetningu sem nam meira en 10- eða 5-faldri klínískri útsetningu byggt á AUC gildi. Meðal annars varð vart við hrörnun sáðpípla, sæðisfrumnaeklu og frumuhrat í eistnalyppum, teppu forsæðisfrumna í sáðpíplum, aukna teppu á höfðum forsæðisfrumna í Sertoli frumum og frymisbólumyndun í Sertoli frumum auk fækkunar sæðisfrumna. Engar aukaverkanir komu fram á mökun eða frjósemi hjá kvenkyns rottum.

Í rannsóknum á fósturum og fósturvísu varð ekki vart við neinar aukaverkanir hjá rottum við svipaða útsetningu og klíníska útsetningu eða hjá kanínum við útsetningu sem var 1,9-falt meiri en klínísk útsetning (byggt á AUC gildi) hjá rottum og kanínum í þessari röð. Skammtar sem voru meira en 2- eða 4-falt stærri en klínísk útsetning (byggt á AUC gildi) tengdust eiturverkunum hjá móður (klínísk einkenni, minnkuð þyngdaraukning og minnkuð neysla fæðu) og minni fósturþyngd auk seinkunar á beinmyndun í beinagrind hjá báðum tegundum og fósturláts hjá kanínum.

Dýrarannsóknir gefa til kynna að eravasyklín berist yfir fylgju og komi fyrir í blóðvökva fóstura. Eravasyklín (og umbrotsefni þess) skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Eravasyklín veldur ekki eiturverkunum á erfðaeefni. Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum með eravasyklíni.

Xerava kann að reynast mjög þrávirkt í ferskvatnsseti.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)
Natríumhýdroxíð (til pH aðlögunar)
Saltsýra (til pH aðlögunar)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun eftir blöndun í hettuglasinu í 1 klst. við 25°C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun eftir þynningu í 72 klst. við 2 °C–8 °C og 12 klst. við 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notanda og venjulega ekki lengri en 72 klst. við 2 °C–8 °C, nema blöndun/þynning hafi farið fram undir eftirliti og við gildar aðstæður með smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml hettuglas úr gleri af gerð I með bútýl gúmmítappa og álloki.

Pakkningastærðir: 1 hettuglas, 10 hettuglös og fjölpakkning með 12 hettuglösum (12 pakkar með 1 hettuglasi).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Gæta skal smitgátar við undirbúning innrennslislausnarinnar.

Leiðbeiningar fyrir blöndun

Blanda skal innihald víðeigandi fjölda af hettuglösum við 5 ml af vatni fyrir stungulyf eða 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, og snúa varlega í hringi þar til stofninn hefur leyst alveg upp. Forðast skal að hrista hettuglasið eða hreyfa það hratt þar sem slíkt getur valdið froðumyndun.

Eftir blöndun á Xerava að vera tær, fölgul eða appelsínugul lausn. Ekki skal nota lausnina ef vart verður við agnir eða ef lausnin er gruggug.

Undirbúningur innrennslislausnarinnar

Fyrir gjöf þarf að þynna lausnina enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Bæta skal útreiknuðu magni af blandaðri lausn í innrennslispokann þannig að endanlegur styrkleiki verði 0,3 mg/ml, á bilinu 0,2 til 0,6 mg/ml. Sjá dæmi um útreikninga í töflu 4.

Hvolfið pokanum varlega til þess að blanda lausnina.

Tafla 4 Dæmi um útreikninga fyrir þyngd á bilinu 40 kg til 200 kg¹

Þyngd sjúklings (kg)	Heildarskammtur (mg)	Nauðsynlegur fjöldi hettuglása til blöndunar	Heildarrúmmál til þynningar (ml)	Ráðlögð stærð innrennslispoka
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 Reikna þarf út nákvæman skammt byggt á þyngd viðkomandi sjúklings.

Fyrir sjúklinga sem vega **≥ 40 kg – 49 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 100 ml innrennslispoka.

Fyrir sjúklinga sem vega **50 kg – 100 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 250 ml innrennslispoka.

Fyrir sjúklinga sem vega **> 100 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 500 ml innrennslispoka.

Innrennsli

Skoða skal lausnina sem tilbúin er til innrennslis með tilliti til agna fyrir gjöf.

Fleygja skal blönduðum og þynntum lausnum sem innihalda agnir eða eru gruggugar.

Eftir þynningu er Xerava gefið í bláæð á u.þ.b. 1 klst.

Aðeins má gefa blandaða og þynnta lausn með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa lyfið með inndælingu (bolus) í bláæð.

Ef sama bláæðarslanga er notuð fyrir innrennsli margra mismunandi lyfja í röð skal skola slönguna fyrir og eftir innrennsli með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Xerava 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Xerava 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA: 1 HETTUGLAS****1. HEITI LYFS**

Xerava 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eravasyklín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af eravasyklíni, 1 ml inniheldur 10 mg af eravasyklíni eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

mannitól (E421), natríumhýdroxíð, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1312/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA: FJÖLPAKKNING, MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xerava 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eravasyklín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af eravasyklíni, 1 ml inniheldur 10 mg af eravasyklíni eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

mannitól (E421), natríumhýdroxíð, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Fjölpakkning: 12 hettuglös (12 x 1)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í innri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1312/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA: FJÖLPAKKNING, ÁN BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xerava 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eravasyklín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af eravasyklíni, 1 ml inniheldur 10 mg af eravasyklíni eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

mannitól (E421), natríumhýdroxíð, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1312/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xerava 50 mg þykkisstofn
eravasyklín
i.v. eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA: 1 HETTUGLAS, 10 HETTUGLÖS

1. HEITI LYFS

Xerava 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eravasyklín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af eravasyklíni, 1 ml inniheldur 20 mg af eravasyklíni eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

mannitól (E421), natríumhýdroxíð, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
tíl notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1312/003 1 hettuglas
EU/1/18/1312/005 10 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA: FJÖLPAKKNING, MEÐ BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xerava 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eravasyklín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af eravasyklíni, 1 ml inniheldur 20 mg af eravasyklíni eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

mannitól (E421), natríumhýdroxíð, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Fjölpakkning: 12 hettuglös (12 x 1)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í innri öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1312/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA: FJÖLPAKKNING, ÁN BLUE BOX

1. HEITI LYFS

Xerava 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eravasyklín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af eravasyklíni, 1 ml inniheldur 20 mg af eravasyklíni eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

mannitól (E421), natríumhýdroxíð, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas. Hluti fjölpakkningar, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1312/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xerava 100 mg þykkisstofn
eravasyklín
i.v. eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xerava 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eravasyklín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xerava og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Xerava
3. Hvernig gefa á Xerava
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xerava
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xerava og við hverju það er notað

Upplýsingar um Xerava

Xerava er sýklalyf sem inniheldur virka innihaldsefnið eravasyklín. Það tilheyrir flokki sýklalyfja sem kallast „tetrasýklín“ og virka þannig að þau stöðva vöxt tiltekinnar baktería sem valda sýkingum.

Við hverju Xerava er notað

Xerava er notað til að meðhöndla fullorðna með flókna sýkingu í kvið.

2. Áður en byrjað er að gefa Xerava

Þú mátt ekki fá Xerava

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eravasyklíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tetrasýklín sýklalyfjum (t.d. mínósýklíni og doxýsýklíni) vegna þess að þú getur einnig verið með ofnæmi fyrir eravasyklíni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við lækninn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð Xerava ef þú hefur áhyggjur af einhverju af eftirfarandi:

Bráðaofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð (ofnæmisviðbrögð) við notkun annarra tetrasýklín sýklalyfja. Viðbrögðin geta komið skyndilega fram og geta reynst lífshættuleg. **Leitaðu tafarlaust læknishjálpar** ef þig grunar að þú sért með bráðaofnæmisviðbrögð meðan þú færð Xerava. Þau einkenni sem fylgjast skal með eru m.a. útbrot, þroti í andliti, vönkun eða yfirliðstilfinning, þrengsli fyrir brjósti, öndunarferiðleikar, hraður hjartsláttur eða meðvitundarleysi (sjá einnig kafla 4).

Niðurgangur

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú þjáist af niðurgangi áður en þér verður gefið Xerava. Ef þú færð niðurgang meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur **skaltu láta lækinn vita tafarlaust**. Ekki taka nein lyf til að meðhöndla niðurgang nema spyrja lækinn fyrst (sjá einnig kafla 4).

Viðbrögð á innrennslisstað

Xerava er gefið með innrennslisli (dreypi) beint í æð. **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita** ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi á innrennslisstaðnum meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur: húðroði, útbrot, bólga, verkir eða eymsli.

Ný sýking

Þótt Xerava vinni gegn tilteknum bakteríum geta aðrar bakteríur og sveppir haldið áfram að vaxa. Þetta nefnist „ofvöxtur“ eða „ofanísýking“. Læknirinn mun hafa náði eftirlit með þér með tilliti til nýrra sýkinga eða hætta meðferð með Xerava og veita þér aðra meðferð ef á þarf að halda.

Brisbólga

Miklir verkir í kvið og baki ásamt hita geta verið merki um bólgu í brisi. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við einhverjar af þessu aukaverkunum meðan á meðferð stendur með Xerava.

Lifrarkvillar

Ræddu við lækinn ef þú ert með lifrarkvilla eða ef þú ert í yfirþyngd, einkum ef þú tekur einnig itrakónasól (lyf til að meðhöndla sveppasýkingar), ritónavír (lyf til að meðhöndla veirusýkingar) eða klaritrómýsín (sýklalyf) þar sem læknirinn mun hafa eftirlit með þér með tilliti til aukaverkana.

Börn og unglingar

Þetta lyf skal ekki nota handa börnum og unglungum sem eru yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið nægilega vel rannsakað hjá þessum hópi sjúklinga. Xerava má ekki nota handa börnum yngri en 8 ára þar sem það getur valdið varanlegum áhrifum á tönnum á borð við mislitun.

Notkun annarra lyfja samhliða Xerava

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. rifampisín og klaritrómýsín (sýklalyf), fenóbarbítal, karbamasepín og fenýtóín (notað til að meðhöndla flogaveiki), jóhannesarjurt (jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi og kvíða), itrakónasól (lyf til að meðhöndla sveppasýkingar), ritónavír, atasanavír, lópínavír og sakínavír (lyf til að meðhöndla veirusýkingar) og sýklósporín (lyf til að bæla ónæmiskerfið).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Xerava er ekki ráðlagt til notkunar á meðgöngu þar sem það getur:

- valdið varanlegum blettum á tönnum ófædds barns
- seinkað náttúrulegri beinmyndun ófædds barns.

Ekki er þekkt hvort Xerava berst í brjóstamjólk. Langtíma notkun annarra svipaðra sýklalyfja hjá konum með börn á brjósti getur valdið varanlegum blettum á tönnum barnsins. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú gefur barninu brjóst.

Akstur og notkun véla

Xerava getur haft áhrif á hæfni til aksturs og öruggrar notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sundli, vönkun eða ójafnvægi eftir töku lyfsins.

3. Hvernig gefa á Xerava

Xerava verður gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er byggður á líkamsþyngd og er 1 mg/kg á 12 klst. fresti.

Læknirinn eykur hugsanlega skammtinn (1,5 mg/kg á 12 klst. fresti) ef þú tekur önnur lyf, svo sem rifampisín, fenóbarbítal, karbamasepín, fenýtóín eða jóhannesarjurt.

Lyfið verður gefið með dreypi í æð (í bláæð) í u.þ.b. 1 klst.

Meðferðarlotan tekur venjulega 4 til 14 daga. Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú eigir að fá meðferð.

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þér verður gefið Xerava af lækni eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi. Því er ólíklegt að þú fái af mikið af lyfinu. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú hefur áhyggjur af því að þú hafir fengið of mikið af Xerava.

Ef gleymist að nota Xerava

Þér verður gefið Xerava af lækni eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi. Því er ólíklegt að þú missir af skammti. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú hefur áhyggjur af því að þú hafir kannski misst af einum skammti.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leita skal tafarlaust til læknis ef grunur leikur á um bráðaofnæmisviðbrögð eða ef eftirfarandi einkenni koma fram við meðferð með Xerava:

- Útbrot
- Þroti í andliti
- Vönkun eða yfirlíðstilfinning
- Þrengsli fyrir brjósti
- Öndunarerfiðleikar
- Hraður hjartsláttur
- Meðvitundarleysi

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú færð niðurgang meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur. Ekki taka nein lyf til þess að meðhöndla niðurgang nema ráðfæra þig fyrst við lækinn.

Aðrar aukaverkanir geta m.a. verið eftirfarandi:

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ógleði
- Uppköst
- Bólga og verkir af völdum blóðtappa á stungustað (bláæðabólga með segamyndun)
- Bólga í bláæð sem veldur verkjum og þrota (bláæðabólga)
- Roði eða þroti á stungustað

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Niðurgangur

- Ofnæmisviðbrögð
- Bólga í brisi sem veldur miklum verk í kvið eða baki (brísbólga)
- Útbrot
- Sundl
- Höfuðverkur
- Aukin svítamyndun
- Óeðlilegar lifrarniðurstöður á blóðrannsóknnum

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar af þessum aukaverkunum.

Önnur tetrasýklín sýklalyf

Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir með öðrum tetrasýklín sýklalyfjum, þ.m.t. mínósýklíni og doxýsýklíni. Þær eru m.a. ljósnæmi, höfuðverkir, sjóntruflanir eða óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við slíkt meðan á meðferð stendur með Xerava.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xerava

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Þegar lausn hefur verið útbúin með stofninum og stofninn þynntur þannig að hann sé tilbúinn til notkunar skal gefa hann tafarlaust. Ef það er ekki gert má geyma lyfið við stofuhita og nota innan 12 klst.

Eftir blöndun á Xerava að vera tær, fölgul eða appelsínugul lausn. Ekki skal nota lausnina ef vart verður við agnir eða ef lausnin er gruggug.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xerava inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eravasýklín. Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af eravasýklíni.
- Önnur innihaldsefni eru mannitol (E421), saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

Lýsing á útliti Xerava og pakkningastærðir

Xerava fölgul eða dökkgul kaka í 10 ml hettuglas úr gleri. Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykkisstofn) er blandaður við 5 ml af vatni fyrir stungulyf í hettuglasinu. Blandaða lausnin er dregin upp úr hettuglasinu og henni er bætt í innrennslispoka með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn á sjúkrahúsinu.

Xerava er fáanlegt í pakkningum með 1 hettuglasi og fjölpakkningu sem inniheldur 12 öskjur, sem hver inniheldur 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt: Lesið samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) áður en lyfinu er ávísað.

Xerava þarf að blanda með vatni fyrir stungulyf og þynna síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Xerava má ekki blanda við önnur lyf. Ef sama bláæðarslanga er notuð fyrir innrennsli mismunandi lyfja í röð skal skola slönguna fyrir og eftir innrennsli með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Skammtinn skal reikna út byggt á þyngd sjúklings; 1 mg/kg líkamsþyngdar.

Leiðbeiningar fyrir blöndun

Gæta skal smitgátar við undirbúning innrennsli lausnarinnar. Blanda skal innihald hvers hettuglass við 5 ml af vatni fyrir stungulyf og snúa varlega í hringi þar til stofninn hefur leyst alveg upp. Forðast skal að hrísta hettuglasið eða hreyfa það hratt þar sem slíkt getur valdið froðumyndun.

Eftir blöndun á Xerava að vera tær, fölgul eða appelsínugul lausn. Ekki skal nota lausnina ef vart verður við agnir eða ef lausnin er gruggug.

Undirbúningur innrennslislausnarinnar

Fyrir gjöf þarf að þynna lausnina enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Bæta skal útreiknuðu magni af blandaðri lausn í innrennslispokann þannig að endanlegur styrkleiki verði 0,3 mg/ml, á bilinu 0,2 til 0,6 mg/ml. Sjá dæmi um útreikninga í töflu 1.

Hvolfið pokaum varlega til þess að blanda lausnina.

Tafla 1 Dæmi um útreikninga fyrir þyngd á bilinu 40 kg til 200 kg¹

Þyngd sjúklings (kg)	Heildarskammtur (mg)	Nauðsynlegur fjöldi hettuglasa til blöndunar	Heildarrúmmál til þynningar (mL)	Ráðlögð stærð innrennslispoka
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 Reikna þarf út nákvæman skammt byggt á þyngd viðkomandi sjúklings.

Fyrir sjúklinga sem vega **≥ 40 kg – 49 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 100 ml innrennslispoka.

Fyrir sjúklinga sem vega **50 kg – 100 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 250 ml innrennslispoka.

Fyrir sjúklinga sem vega **> 100 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 500 ml innrennslispoka.

Innrennsli

Skoða skal lausnina sem tilbúin er til innrennslis með tilliti til agna fyrir gjöf.

Fleygja skal blönduðum og þynntum lausnum sem innihalda agnir eða eru gruggugar.

Eftir þynningu er Xerava gefið í bláæð á u.þ.b. 1 klst. Ráðlögð skammtaáætlun er 1 mg/kg af Xerava á 12 klst. fresti í 4 til 14 daga.

Aðeins má gefa blandaða og þynnta lausn með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa lyfið með inndælingu (bolus) í bláæð.

Lausnin er aðeins einnota og farga skal ónotaðri lausn.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xerava 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn eravasyklín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xerava og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Xerava
3. Hvernig gefa á Xerava
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xerava
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xerava og við hverju það er notað

Upplýsingar um Xerava

Xerava er sýklalyf sem inniheldur virka innihaldsefnið eravasyklín. Það tilheyrir flokki sýklalyfja sem kallast „tetrasýklín“ og virka þannig að þau stöðva vöxt tiltekinnar baktería sem valda sýkingum.

Við hverju Xerava er notað

Xerava er notað til að meðhöndla fullorðna með flókna sýkingu í kvið.

2. Áður en byrjað er að gefa Xerava

Þú mátt ekki fá Xerava

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir eravasyklíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tetrasýklín sýklalyfjum (t.d. mínósýklíni og doxýsýklíni) vegna þess að þú getur einnig verið með ofnæmi fyrir eravasyklíni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við lækninn eða hjúkrunarfræðing áður en þú færð Xerava ef þú hefur áhyggjur af einhverju af eftirfarandi:

Bráðaofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð (ofnæmisviðbrögð) við notkun annarra tetrasýklín sýklalyfja. Viðbrögðin geta komið skyndilega fram og geta reynst lífshættuleg. **Leitaðu tafarlaust læknishjálpar** ef þig grunar að þú sért með bráðaofnæmisviðbrögð meðan þú færð Xerava. Þau

einkenni sem fylgjast skal með eru m.a. útbrot, þroti í andliti, vönkun eða yfirlíðstilfinning, þrængsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar, hraður hjartsláttur eða meðvitundarleysi (sjá einnig kafla 4).

Niðurgangur

Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú þjáist af niðurgangi áður en þér verður gefið Xerava. Ef þú færð niðurgang meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur **skaltu láta lækinn vita tafarlaust**. Ekki taka nein lyf til að meðhöndla niðurgang nema spyrja lækinn fyrst (sjá einnig kafla 4).

Viðbrögð á innrennslisstað

Xerava er gefið með innrennslis (dreypi) beint í æð. **Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita** ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi á innrennslisstaðnum meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur: húðroði, útbrot, bólga, verkir eða eymsli.

Ný sýking

Þótt Xerava vinni gegn tilteknum bakteríum geta aðrar bakteríur og sveppir haldið áfram að vaxa. Þetta nefnist „ofvöxtur“ eða „ofaná sýking“. Læknirinn mun hafa náði eftirlit með þér með tilliti til nýrra sýkinga eða hætta meðferð með Xerava og veita þér aðra meðferð ef á þarf að halda.

Brisbólga

Miklir verkir í kvið og baki ásamt hita geta verið merki um bólgu í brisi. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við einhverjar af þessu aukaverkunum meðan á meðferð stendur með Xerava.

Liffrarkvillar

Ræddu við lækinn ef þú ert með liffrarkvilla eða ef þú ert í yfirþyngd, einkum ef þú tekur einnig itrakónasól (lyf til að meðhöndla sveppasýkingar), ritónavír (lyf til að meðhöndla veirusýkingar) eða klaritrómýsín (sýklalyf) þar sem læknirinn mun hafa eftirlit með þér með tilliti til aukaverkana.

Börn og unglingar

Þetta lyf skal ekki nota handa börnum og unglungum sem eru yngri en 18 ára þar sem það hefur ekki verið nægilega vel rannsakað hjá þessum hópi sjúklinga. Xerava má ekki nota handa börnum yngri en 8 ára þar sem það getur valdið varanlegum áhrifum á tönnum á borð við mislitun.

Notkun annarra lyfja samhliða Xerava

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. rifampisín og klaritrómýsín (sýklalyf), fenóbarbítal, karbamasepín og fenýtóín (notað til að meðhöndla flogaveiki), jóhannesarjurt (jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi og kvíða), itrakónasól (lyf til að meðhöndla sveppasýkingar), ritónavír, atasanavír, lópínavír og sakínavír (lyf til að meðhöndla veirusýkingar) og sýklósporín (lyf til að bæla ónæmiskerfið).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Xerava er ekki ráðlagt til notkunar á meðgöngu þar sem það getur:

- valdið varanlegum blettum á tönnum ófædds barns
- seinkað náttúrulegri beinmyndun ófædds barns.

Ekki er þekkt hvort Xerava berst í brjóstamjólk. Langtíma notkun annarra svipaðra sýklalyfja hjá konum með börn á brjósti getur valdið varanlegum blettum á tönnum barnsins. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú gefur barninu brjóst.

Akstur og notkun véla

Xerava getur haft áhrif á hæfni til aksturs og öruggrar notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir sundli, vönkun eða ójafnvægi eftir töku lyfsins.

3. Hvernig gefa á Xerava

Xerava verður gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er byggður á líkamsþyngd og er 1 mg/kg á 12 klst. fresti.

Læknirinn eykur hugsanlega skammtinn (1,5 mg/kg á 12 klst. fresti) ef þú tekur önnur lyf, svo sem rifampisín, fenóbarbítal, karbamasepín, fenýtóín eða jóhannesarjurt.

Lyfið verður gefið með dreypi í æð (í bláæð) í u.þ.b. 1 klst.

Meðferðarlotan tekur venjulega 4 til 14 daga. Læknirinn mun ákveða hversu lengi þú eigir að fá meðferð.

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þér verður gefið Xerava af lækni eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi. Því er ólíklegt að þú fái af mikið af lyfinu. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú hefur áhyggjur af því að þú hafir fengið of mikið af Xerava.

Ef gleymist að nota Xerava

Þér verður gefið Xerava af lækni eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi. Því er ólíklegt að þú missir af skammti. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust ef þú hefur áhyggjur af því að þú hafir kannski misst af einum skammti.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leita skal tafarlaust til læknis ef grunur leikur á um bráðaofnæmisviðbrögð eða ef eftirfarandi einkenni koma fram við meðferð með Xerava:

- Útbrot
- Þroti í andliti
- Vönkun eða yfirliðstilfinning
- Þrengsli fyrir brjósti
- Öndunarerfiðleikar
- Hraður hjartsláttur
- Meðvitundarleysi

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust ef þú færð niðurgang meðan á meðferð stendur eða eftir að henni lýkur. Ekki taka nein lyf til þess að meðhöndla niðurgang nema ráðfæra þig fyrst við lækninn.

Aðrar aukaverkanir geta m.a. verið eftirfarandi:

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ógleði
- Uppköst

- Bólga og verkir af völdum blóðtappa á stungustað (bláæðabólga með segamyndun)
- Bólga í bláæð sem veldur verkjum og þrota (bláæðabólga)
- Roði eða þroti á stungustað

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Niðurgangur
- Ofnæmisviðbrögð
- Bólga í brisi sem veldur miklum verk í kvið eða baki (brisbólga)
- Útbrot
- Sundl
- Höfuðverkur
- Aukin svitamyndun
- Óeðlilegar lifrarniðurstöður á blóðrannsóknunum

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar af þessum aukaverkunum.

Önnur tetrasýklín sýklalyf

Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir með öðrum tetrasýklín sýklalyfjum, þ.m.t. mínósýklíni og doxýsýklíni. Þær eru m.a. ljósnæmi, höfuðverkir, sjóntruflanir eða óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður við slíkt meðan á meðferð stendur með Xerava.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xerava

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Þegar lausn hefur verið útbúin með stofninum og stofninn þynntur þannig að hann sé tilbúinn til notkunar skal gefa hann tafarlaust. Ef það er ekki gert má geyma lyfið við stofuhita og nota innan 12 klst.

Eftir blöndun á Xerava að vera tær, fölgul eða appelsínugul lausn. Ekki skal nota lausnina ef vart verður við agnir eða ef lausnin er gruggug.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xerava inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eravasýklín. Hvert hettuglas inniheldur 100 mg af eravasýklíni.
- Önnur innihaldsefnin eru mannítól (E421), saltsýra (til að stilla pH) og natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

Lýsing á útliti Xerava og pakkningastærðir

Xerava fölgul eða dökkgul kaka í 10 ml hettuglas úr gleri. Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn) er blandaður við 5 ml af vatni fyrir stungulyf eða 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, í hettuglasinu. Blandaða lausnin er dregin upp úr hettuglasinu og henni er bætt í innrennslispoka með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn á sjúkrahúsinu.

Xerava er fáanlegt í pakkningum með 1 hettuglasi, 10 hettuglös og fjölpakkningu sem inniheldur 12 öskjur, sem hver inniheldur 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Framleiðandi

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt: Lesið samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) áður en lyfinu er ávísað.

Xerava þarf að blanda með vatni fyrir stungulyf eða af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, og þynna síðan með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Xerava má ekki blanda við önnur lyf. Ef sama bláæðarslanga er notuð fyrir innrennsli mismunandi lyfja í röð skal skola slönguna fyrir og eftir innrennsli með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Skammtinn skal reikna út byggt á þyngd sjúklings; 1 mg/kg líkamsþyngdar.

Leiðbeiningar fyrir blöndun

Gæta skal smitgátar við undirbúning innrennslislausnarinnar. Blanda skal innihald hvers hettuglass við 5 ml af vatni fyrir stungulyf eða 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, og snúa varlega í hringi þar til stofninn hefur leyst alveg upp. Forðast skal að hrista hettuglasið eða hreyfa það hratt þar sem slíkt getur valdið froðumyndun.

Eftir blöndun á Xerava að vera tær, fölgul eða appelsínugul lausn. Ekki skal nota lausnina ef vart verður við agnir eða ef lausnin er gruggug.

Undirbúningur innrennslislausnarinnar

Fyrir gjöf þarf að þynna lausnina enn frekar með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Bæta skal útreiknuðu magni af blandaðri lausn í innrennslispokann þannig að endanlegur styrkleiki verði 0,3 mg/ml, á bilinu 0,2 til 0,6 mg/ml. Sjá dæmi um útreikninga í töflu 1.

Hvolfið pokanum varlega til þess að blanda lausnina.

Tafla 1 Dæmi um útreikninga fyrir þyngd á bilinu 40 kg til 200 kg¹

Þyngd sjúklings (kg)	Heildarskammtur (mg)	Nauðsynlegur fjöldi hettuglása til blöndunar	Heildarrúmmál til þynningar (mL)	Ráðlögð stærð innrennslispoka
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 Reikna þarf út nákvæman skammt byggt á þyngd viðkomandi sjúklings.

Fyrir sjúklinga sem vega **≥ 40 kg – 49 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 100 ml innrennslispoka.

Fyrir sjúklinga sem vega **50 kg – 100 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 250 ml innrennslispoka.

Fyrir sjúklinga sem vega **> 100 kg:**

Reikna skal nauðsynlegt rúmmál af blandaðri lausn byggt á þyngd sjúklings og sprauta í 500 ml innrennslispoka.

Innrennsli

Skoða skal lausnina sem tilbúin er til innrennslis með tilliti til agna fyrir gjöf.

Fleygja skal blönduðum og þynntum lausnum sem innihalda agnir eða eru gruggugar.

Eftir þynningu er Xerava gefið í bláæð á u.þ.b. 1 klst. Ráðlögð skammtaáætlun er 1 mg/kg af Xerava á 12 klst. fresti í 4 til 14 daga.

Aðeins má gefa blandaða og þynnta lausn með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa lyfið með inndælingu (bolus) í bláæð.

Lausnin er aðeins einnota og farga skal ónotaðri lausn.