

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xerava 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kunjett fih 50 mg ta' eravacycline.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 10 mg ta' eravacycline.

Wara dilwizzjoni ulterjuri, kull 1 mL fih 0.3 mg ta' eravacycline.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Kejk isfar ċar għal isfar skur.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Xerava huwa indikat għall-kura ta' infezzjonijiet intra-addominali komplikati (cIAI) fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' aġenti antibatteriči.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoloġija

L-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata hija ta' 1 mg/kg ta' eravacycline kull 12-il siegħa għal bejn 4 u 14-il jum.

#### *Indutturi qawwija ta' CYP3A4*

F'pazjenti li jkunu qed jingħataw indutturi qawwija ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata hija ta' 1.5 mg/kg ta' eravacycline kull 12-il siegħa għal bejn 4 u 14-il jum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

#### *Anzjani (≥ 65 sena)*

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew f'pazjenti li tkun qed issirillhom emodijalisi. Eravacycline jista' jingħata irrispettivament mill-ħin tal-emodijalisi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xerava fit-tfal u fl-adolesxenti taht l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Xerava m'għandux jintuża fit-tfal taht it-8 snin minhabba telf ta' kulur tas-snien (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Xerava jingħata biss permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' madwar 60 minuta (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal antibijotiċi tal-klassi ta' tetracyclines.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Reazzjonijiet anafilattiċi

Reazzjonijiet serji u kultant fatali ta' sensittività eċċessiva huma possibbli u ġew irrapportata b'antibijotiċi oħrajn tal-klassi ta' tetracyclines (ara sezzjoni 4.3). F'każ ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, il-kura b'eravacycline għandha titwaqqaf minnufih u għandhom jinbdew miżuri xierqa ta' emerġenza.

#### Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile*

Kolite assoċjata mal-antibijotiċi u kolite psewdomembrana ġew irrapportati bl-użu ta' kważi l-antibijotiċi kollha u jistgħu jvarjaw minn severità hafifa sa severità ta' periklu għal hajja. Huwa importanti li din id-dijanjozi tiġi meqjusa f'pazjenti li jkollhom id-dijarea waqt jew wara l-kura b'eravacycline (ara sezzjoni 4.8). F'ċirkostanzi bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta' eravacycline u l-użu ta' miżuri ta' appoġġ flimkien mal-għoti ta' kura speċifika għal *Clostridioides difficile*. Ma għandhomx jingħataw prodotti mediċinali li jinibixxu l-peristalsi.

#### Reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni

Eravacycline jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini, fuq medda ta' ħin għall-infużjoni ta' madwar 60 minuta sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni. Fi provi kliniċi ġew osservati eritema, uġiġh/sensittività, flebite u tromboflebite fis-sit tal-infużjoni b'eravacycline fil-vini (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjonijiet serji, eravacycline għandu jitwaqqaf sakemm jiġi stabbilit sit ġdid għall-aċċess tal-vini. Miżuri addizzjonali għat-tnaqqis tal-okkorrenza u tas-severità ta' reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni jinkludu tnaqqis tar-rata ta' infużjoni u/jew tal-koncentrazzjoni ta' eravacycline.

#### Mikro-organizmi mhux suxxettibbli

L-użu fit-tul jista' jwassal għat-*tkabbir* eċċessiv ta' mikro-organizmi mhux suxxettibbli, inklużi fungi. F'każ ta' superinfezzjoni waqt it-terapija, din tista' tehtieg interruzzjoni tal-kura. Għandhom jittiehdu miżuri xierqa oħra u għandha tiġi kkunsidrata kura antimikrobika alternattiva skont il-linji gwida terapewtiċi eżistenti.

## Pankreatite

Kien hemm rapporti ta' pankreatite b'eravacycline u f'xi każijiet kienet severa (ara sezzjoni 4.8). Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, eravacycline għandu jitwaqqaf.

## Popolazzjoni pedjatrika

Xerava m'għandux jintuża waqt l-iżvilupp tas-snien (matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala, u fi tfal taħt it-8 snin) peress li jista' jikkawża telf ta' kulur permanenti tas-snien (isfar-griż-kannella) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.6).

## Użu konkomitanti ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4

Mediċini li jinduċu s-CYP3A4 huma mistennija li jżidu r-rata u l-firxa tal-metaboliżmu ta' eravacycline. Indutturi ta' CYP3A4 jeżerċitaw l-effett tagħhom f'mod dipendenti fuq il-hin, u jistgħu jiehdu mill-inqas ġimgħatejn biex jilhqgħu l-effett massimu wara l-introduzzjoni. Bil-maqlub, meta jitwaqqaf, l-induzzjoni ta' CYP3A4 tista' tieħu mill-inqas ġimgħatejn biex tonqos. L-għoti konkomitanti ta' induttur qawwi ta' CYP3A4 (bħal phenobarbital, rifampicin, carbamazepine, phenytoin, St. John's Wort) huwa mistenni li jnaqqas l-effett ta' eravacycline (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

## Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied

L-esponiment jista' jiżdied f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh tal-Klassi Ċ). Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi (ara Sezzjoni 4.8), b'mod partikolari jekk dawn il-pazjenti jkunu obeżi u/jew ikunu qed jingħataw kura konkomitanti b'inibituri qawwija ta' CYP3A4 fejn l-esponiment jista' jiżdied aktar (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). F'dawn il-każijiet, ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

## Limitazzjonijiet tad-data klinika

Fi provi kliniċi dwar cIAI, ma kienx hemm pazjenti immunokompromessi, u l-maġġoranza tal-pazjenti (80%) kellhom punteġġi APACHE II ta' <10 fil-linja bażi; 5.4% tal-pazjenti kellhom batterimja konkurrenti fil-linja bażi; 34% tal-pazjenti kellhom appendiċite komplikata.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Potenzjal li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw il-farmakokinetika ta' eravacycline

L-għoti konkomitanti tal-induttur qawwi ta' CYP 3A4/3A5 rifampicin biddel il-farmakokinetika ta' eravacycline, billi naqqas l-esponiment b'madwar 32% u żied l-eliminazzjoni b'madwar 54%. Id-doża ta' eravacycline għandha tiżdied b'madwar 50% (1.5 mg/kg ġol-vina q12h) meta jingħataw flimkien ma' rifampicin jew ma' indutturi qawwija oħra ta' CYP3A4 bħal phenobarbital, carbamazepine, phenytoin u St. John's Wort (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-għoti konkomitanti tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 itraconazole biddel il-farmakokinetika ta' eravacycline, billi żied is- $C_{max}$  b'madwar 5% u l-AUC<sub>0-24</sub> b'madwar 23%, u naqqas l-eliminazzjoni. Iż-żieda fl-esponiment mhijiex probabbli li tkun klinikament sinifikanti; għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ meta eravacycline jingħataw flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4. Madankollu, pazjenti li jkunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A4 (pereżempju ritonavir, itraconazole, clarithromycin) b'kombinazzjoni ta' fatturi li jistgħu jżidu l-esponiment, bħal indeboliment sever tal-fwied u/jew obeżità għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

*In vitro*, eravacycline ntwera li huwa substrat għat-trasportaturi P-gp, OATP1B1 u OATP1B3. Ma tistax tiġi eskluża interazzjoni mediċinali *in vivo* u l-għoti flimkien ta' eravacycline u prodotti mediċinali oħra li jinibixxu dawn it-trasportaturi (eżempji ta' inibituri ta' OATP1B1/3; atazanavir, cyclosporine, lopinavir, u saquinavir) jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' eravacycline fil-plażma.

## Potenzjal li eravacycline jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

*In vitro*, eravacycline u l-metaboliti tiegħu mhumiex inibituri jew indutturi ta' enzimi jew ta' proteini tat-trasport ta' CYP (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li huma substrati għal dawn l-enzimi jew trasportaturi huma improbabbli.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' eravacycline f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Fir-rigward ta' antibijotiċi oħra tal-klassi ta' tetracyclines, eravacycline jista' jwassal għal difetti permanenti fis-sniien (telf ta' kulur u difetti fl-enamel) u dewmien fil-proċessi ta' ossifikazzjoni fil-feti esposti *in utero* waqt it-tieni u t-tielet trimestru, minħabba l-akkumulazzjoni fit-tessuti b'rata għolja ta' formazzjoni u ta' telf ta' kalċju u l-formazzjoni ta' kumplessi ta' kelat tal-kalċju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Xerava ma għandux jintuza waqt it-tqala ħlief jekk il-kondizzjoni klinika tal-mara teħtieġ kura b'eravacycline.

#### Nisa li jista' jkollhom it-tfal

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li jinqabdu tqal meta jkunu qegħdin jingħataw eravacycline.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk eravacycline u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali wrew li eravacycline u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

L-użu fit-tul ta' tetracyclines oħra waqt it-treddigh jista' jwassal għal assorbiment sinifikanti mit-tarbija li tkun qed titredda' u mhuwiex rakkomandat minħabba r-riskju ta' telf ta' kulur tas-sniien u dewmien fil-proċessi ta' ossifikazzjoni tat-tarbija li tkun qed titredda'.

Għandha tittieħed deċiżjoni dwar jekk jitkompliex/jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'Xerava, filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

#### Fertilità

Ma hemm ebda data dwar l-effett ta' eravacycline fuq il-fertilità tal-bniedem. Eravacycline ma affettwax it-tgħammir u l-fertilità fil-firien irġiel f'esponimenti klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Eravacycline jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm sturdament wara l-għoti ta' eravacycline (ara sezzjoni 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni f'pazjenti b'cIAI li kienu qed jingħataw kura b'eravacycline (n=576) kienu dardir (3.0%), rimettar, flebite fis-sit tal-infuzjoni (1.9% kull waħda), flebite (1.4%), trombozi fis-sit tal-infuzjoni (0.9%), dijarea (0.7%), eritema fis-sit tat-titqib tal-

vina (0.5%), iperidroži, tromboflebite, ipoestesija fis-sit tal-infuzjoni, u uġiġh ta' ras (0.3% kull waħda), li ġeneralment kienu ta' severità ħafifa jew moderata.

### Tabella b'lista tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati b'eravacycline huma ppreżentati fit-Tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MEDRA u skont il-frekwenza II-kategoriji tal-frekwenzi huma derivati skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

**Tabella 1** Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi għal eravacycline fi provi kliniċi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament Uġiġh ta' ras
Disturbi vaskulari	Tromboflebite <sup>a</sup> Flebite <sup>b</sup>	
Disturbi gastrointestinali	Dardir Rimettar	Pankreatite Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx Iperidroži
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni <sup>c</sup>	

- Tromboflebite tinkludi t-termini preferuti tromboflebite u tromboži fis-sit tal-infuzjoni
- Flebite tinkludi t-termini preferuti flebite, flebite fis-sit tal-infuzjoni, flebite superfiċjali u flebite fis-sit tal-injezzjoni
- Reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni jinkludu t-termini preferuti eritema fis-sit tal-infuzjoni, ipoestesija fis-sit tal-infuzjoni, eritema fis-sit tat-titqiba u uġiġh fis-sit tat-titqiba

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet fis-sit tal-infuzjoni*

Reazzjonijiet minn ħfief sa moderati fis-sit tal-infuzjoni, inkluż uġiġh jew skonfort, eritema u nefħa jew infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni kif ukoll tromboflebite superfiċjali u/jew flebite ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jingħataw kura b'eravacycline. Reazzjonijiet fis-sit tal-infuzjoni jistgħu jittaffew billi titnaqqas il-koncentrazzjoni tal-infuzjoni jew ir-rata tal-infuzjoni ta' eravacycline.

#### *Effetti tal-klassi ta' tetracyclines*

Reazzjonijiet avversi tal-klassi ta' tetracyclines jinkludu fotosensittività, *pseudotumor cerebri*, u azzjoni antianabolika li wasslu għal żieda ta' nitroġenu tal-urea fid-dem, azotemija, aċidoži, u iperfosfatemja.

#### *Dijarea*

Reazzjonijiet avversi tal-klassi ta' antibijotiċi jinkludu kolite psewdomembrana u tkabbir eċċessiv ta' organiżmi mhux suxxettibbli, inklużi fungi (ara sezzjoni 4.4). Fi provi kliniċi, dijarea relatata mal-kura seħħet f'0.7% tal-pazjenti; il-każijiet kollha kienu ta' severità ħafifa.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Fi provi bl-ġhoti sa 3 mg/kg ta' eravacycline lil voluntiera b'saħħithom ġie osservat li doži oġhla mid-doża rakkomandata jwasslu għal rata oġhla ta' dardir u rimettar.

Fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva Xerava għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet avversi.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriči għal użu sistemiku, tetracyclines, Kodiċi ATC: J01AA13.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' eravacycline jinvolvi t-tfixkil tas-sintezi tal-proteini batteriči billi jehel mas-subunità ribosomali 30S u b'hekk jimpedixxi l-inkorporazzjoni ta' residwi amminoaciđi fi ktajjen ta' peptidi elongati.

Is-sostituzzjonijiet C-7 u C-9 f'eravacycline mhuma preżenti f'ebda tetraciklin li jseħh b'mod naturali jew semisintetiku u l-mudell ta' sostituzzjoni juri l-attivitajiet mikrobijoloġiči inkluż iż-żamma ta' potenza *in vitro* kontra razez Gram-pożittivi u Gram-negattivi li jesprimu mekkaniżmu(i) ta' rezistenza speċifika għat-tetracyclines (jiġifieri, effluss medjat minn tet(A), tet(B), u tet(K); protezzjoni ribosomali kif ikkodifikat minn tet(M) u tet(Q)). Eravacycline mhuwiex substrat għall-pompa ta' MepA fi *Staphylococcus aureus* li ġie deskritt bħala mekkaniżmu ta' rezistenza għal tigecycline. Eravacycline lanqas mhuwa affettwat minn enzimi li jiddiżattivaw jew li jimmodifikaw l-aminoglikosidi.

#### Mekkaniżmu ta' rezistenza

Reżistenza għal eravacycline ġiet osservata f' mutazzjonijiet li fihom *Enterococcus* f' rpsJ. Ma hemm l-ebda reżistenza inkroċjata bbażata fuq il-mira bejn eravacycline u klassijiet oħrajn ta' antibijotiċi bħal quinolones, penicillins, cephalosporins, u carbapenems.

Mekkaniżmi oħra ta' reżistenza batterika li potenzjalment jistgħu jaffettwaw lil eravacycline huma assoċjati ma' effluss supraregolat, mhux speċifiku u intrinsiku reżistenti għal diversi prodotti mediċinali (MDR).

#### Valuri kritiči għall-ittejtjar tas-suxxettibilità

Il-valuri kritiči tal-konċentrazzjoni minima inibitorja (MIC) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibilità Antimikrobika (EUCAST) għal eravacycline huma:

**Tabella 2 Valuri kritiċi minimi ta' konċentrazzjoni inibitorja ta' eravacycline għal patoġeni differenti**

Patoġenu	Valuri kritiċi tal-MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	Suxxettibbli ( $S \leq$ )	Reżistenti ( $R >$ )
<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

#### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

L-erja taħt il-kurva li tirrapreżenta l-konċentrazzjoni fil-plasma (AUC) diviża bil-konċentrazzjoni minima inibitorja (MIC) ta' eravacycline ntweriet li hija l-aħjar mod kif tiġi prevista l-effikaċja *in vitro*, bl-użu ta' esponimenti umani fi stat fiss f'kimostat u kkonfermata *in vivo* f'mudelli ta' infezzjoni fuq l-animali.

#### Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

Fi provi kliniċi ntweriet effikaċja kontra l-patoġeni elenkati għal cIAI li kienu suxxettibbli għal eravacycline *in vitro*.

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

#### Attività antibatterika kontra patoġeni rilevanti oħrajn

Data *in vitro* tindika li l-patoġenu li ġej mhuwiex suxxettibbli għal eravacycline:

- *Pseudomonas aeruginosa*

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-provi b'Xerava f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'cIAI (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Eravacycline jingħata ġol-vini u għalhekk għandu bijodisponibilità ta' 100%.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi medji ta' eravacycline wara infużjoni unika u wara diversi infużjonijiet fil-vina (60 minuta) ta' 1 mg/kg mogħtija lil adulti b'saħħithom kull 12-il siegħa huma ppreżentati fit-Tabella 3.



**Tabella 3 Proprietajiet farmakokinetiċi medji (%CV) ta' eravacycline fil-plażma wara infużjoni unika u wara diversi infużjonijiet fil-vina lil adulti b'saħħithom**

Doża ta' eravacycline		Parametri PK medja aritmetika (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1.0 mg/kg ġol-vina kull 12-il siegħa (n=6)	Jum 1	2125 (15)	1.0 (1.0-1.0)	4305 (14)	9 (21)
	Jum 10	1825 (16)	1.0 (1.0-1.0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Medja (medda) rappreżentata

<sup>b</sup> L-AUC tal-Jum 1 = AUC<sub>0-12</sub> wara l-ewwel doża u l-AUC għall-Jum 10 = l-AUC<sub>0-12</sub> fi stat fiss

### Distribuzzjoni

L-irbit *in vitro* ta' eravacycline mal-proteini tal-plażma tal-bniedem jizdied b'żieda fil-koncentrazzjonijiet, b'79%, 86% u 90% (marbut) f'doża ta' 0.1, 1 u ta' 10 µg/mL, rispettivament. Il-volum medju (%CV) ta' distribuzzjoni fi stat fiss f'voluntiera normali b'saħħithom wara 1 mg/kg kull 12-il siegħa huwa ta' madwar 321 L (6.35), li huwa akbar mit-total ta' ilma fil-ġisem.

### Bijotrasformazzjoni

Eravacycline mhux mibdul huwa l-komponent mediċinali ewlieni relatat mal-prodott fil-plażma tal-bniedem u fl-awrina tal-bniedem. Eravacycline huwa metabolizzat primarjament minn ossidazzjoni medjata minn CYP3A4 u minn FMO taċ-ċirku pirrolidin għal TP-6208, u minn epimerizzazzjoni kimika fis-C-4 għal TP-498. Metaboliti minuri addizzjonali jiġu ffurmati minn glukuronidazzjoni, ossidazzjoni u idroliżi. TP-6208 u TP-498 mhumiex meqjusa li huma farmakoloġikament attivi.

Eravacycline huwa substrat għat-trasportaturi ta' P-gp, OATP1B1 u OATP1B3 iżda mhux għal BCRP.

### Eliminazzjoni

Eravacycline jiġi eliminat kemm fl-awrina u fl-ippurgar. L-eliminazzjoni mill-kliewi u biljari u eskrezzjoni intestinali diretta jirrappreżentaw madwar 35% u 48% tal-eliminazzjoni totali mill-ġisem wara l-għoti ta' doża unika ġol-vina ta' 60 mg ta' <sup>14</sup>C-eravacycline, rispettivament.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' eravacycline f'adulti b'saħħithom jizdiedu b'mod kważi proporzjonat għal żieda fid-doża. Wara l-għoti ta' doża ta' 1 mg/kg kull 12-il siegħa fil-vini l-akkumulazzjoni hija ta' madwar 45%.

Fil-medda ta' doži multipli ta' eravacycline fil-vini li ġew studjati klinikament, l-AUC u s-C<sub>max</sub> tal-proprietajiet farmakokinetiċi juru linearità, iżda b'żieda fid-doži ż-żieda kemm fl-AUC u fis-C<sub>max</sub> hija kemxejn inqas minn proporzjonali għad-doża.

### Potenzjal għal interazzjonijiet mediċinali

Eravacycline u l-metaboliti tiegħu mhumiex inibituri ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew ta' CYP3A4 *in vitro*. Eravacycline, TP-498 u TP-6208 mhumiex indutturi ta' CYP1A2, CYP2B6 jew ta' CYP3A4.

Eravacycline, TP-498 u TP-6208 mhumiex inibituri tat-trasportaturi ta' BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 jew ta' MATE2-K. Il-metaboliti TP-498 u TP-6208 mhumiex inibituri ta' P-gp *in vitro*.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-medja tal-inqas kwadru ġeometriku tas- $C_{max}$  għal eravacycline żdiedet bi 8.8% għal individwi b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom b'CI ta' 90% ta' -19.4, 45.2. Il-medja tal-inqas kwadru ġeometriku tal-AUC<sub>0-inf</sub> għal eravacycline naqset b'4.0% għal individwi b'ESRD meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom b'CI ta' 90% ta' -14.0, 12.3.

### *Indeboliment tal-fwied*

Il-medja ġeometrika tas- $C_{max}$  għal eravacycline żdiedet bi 13.9%, 16.3%, u 19.7% għal individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh tal-Klassi A), moderat (Child-Pugh tal-Klassi B), u sever (Child-Pugh tal-Klassi Ċ) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom, rispettivament. Il-medja ġeometrika tal-AUC<sub>0-inf</sub> għal eravacycline żdiedet bi 22.9%, 37.9%, u 110.3% għal individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat, u sever meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom, rispettivament.

### *Sess*

F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' eravacycline, ma kienet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-AUC abbażi tas-sess għal eravacycline.

### *Anzjani (> 65 sena)*

F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' eravacycline, ma kienet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' eravacycline fir-rigward tal-età.

### *Piż tal-ġisem*

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ntwera li d-dispożizzjoni ta' eravacycline (tneħħija u volum) kienet tiddependi fuq il-piż tal-ġisem. Madankollu, id-differenza riżultanti fl-esponiment għal eravacycline f'termini tal-AUC ma tiġġustifikax agġustamenti fid-doża fil-medda ta' piżijiet studjati. Ma hemm l-ebda data disponibbli għal pazjenti b'piż ta' aktar minn 137 kg. L-influenza potenzjali ta' obeżità severa fuq l-esponiment għal eravacycline ma ġietx studjata.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studji dwar it-tossicità b'doži ripetuti fil-firien, fil-klieb u fix-xadini, kien osservat tnaqqis tal-limfojde/atrofija tal-glandoli limfatiċi tal-milsa u tal-glandola fit-toraċi tnaqqis fl-eritroċiti, fir-retikulociti, fil-lewkoċiti, u fil-plejtlits (klieb u xadini), b'rabta ma' ipoċellularità tal-mudullun, u effetti gastrointestinali avversi (klieb u xadini) b'eravacycline. Dawn is-sejbiet kienu riversibbli jew parzjalment riversibbli tul perjodi ta' rkupru ta' bejn 3 u 7 ġimġhat.

Wara 13-il ġimġha ta' dożaġġ kien osservat telf ta' kulur tal-għadam (fin-nuqqas ta' sejbiet istoloġiċi) fil-firien u fix-xadini, li ma kienx kompletament riversibbli tul perjodi ta' rkupru sa 7 ġimġhat.

L-ġhoti ta' doži għoljin ta' eravacycline fil-vini ġie assoċjat ma' reazzjonijiet tal-ġilda (inkluz horriqija, ħakk, nefha, u/jew eritema tal-ġilda) fi studji fuq il-firien u l-klieb.

Fi studji dwar il-fertilità fuq firien maskili, eravacycline mogħti f'doża ta' madwar 5 darbiet l-esponiment kliniku (abbażi tal-AUC), wassal għal nuqqas fin-numru ta' tqaliet b'mod sinifikantiliet. Dawn is-sejbiet kienu riversibbli wara perjodu ta' rkupru ta' 70 jum (10 ġimġhat), ekwivalenti għal ċiklu spermatogeniku fil-firien. Sejbiet dwar l-organi riproduttivi maskili kienu osservati wkoll fil-firien fl-istudji dwar it-tossicità b'doži ripetuti għal 14-il jum jew għal 13-il ġimġha f'esponimenti ta' aktar minn 10 jew 5 darbiet l-esponiment kliniku abbażi tal-AUC. L-osservazzjonijiet kienu jinkludu deġenerazzjoni tat-tubi seminiferi, oligospermja, u frak ċellulari fl-epididimidi, żamma ta' spermatici fit-tubi seminiferi, żamma akbar ta' rjus ta' spermatici fiċ-ċelloli Sertoli, u vakulazzjoni taċ-ċelloli Sertoli u tnaqqis fl-għadd tal-isperma. Ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq it-tgħammir u fuq il-fertilità fil-firien femminili.

Fi studji embrijo-fetali, ma kien osservat l-ebda effett negattiv fil-firien f' esponimenti komparabbli ma' esponiment kliniku jew fil-fniek f' esponimenti ta' 1.9 darbiet oghla mill-esponiment kliniku (abbaži tal-AUC) fil-firien u fil-fniek rispettivament. Doži ta' aktar mid-doppju jew ta' aktar minn erba' darbiet l-esponiment kliniku (abbaži tal-AUC) kienu assoċjati ma' tossiċità materna (osservazzjonijiet kliniċi u tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem u fil-konsum tal-ikel), u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u dewmien fl-ossifikazzjoni skeletali fiż-żewġ speċi u abort fil-fniek.

Studji fuq l-animali jindikaw li eravacycline jgħaddi mill-plaċenta u nstab fil-plażma tal-fetu. Eravacycline (u l-metaboliti tiegħu) jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li qed iredgħu.

Eravacycline mhux ġenotossiku. Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità b'eravacycline.

Xerava jista' jkollu l-potenzjal li jkun persistenti ħafna f' sediment tal-ilma ħelu.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol (E421)

Idrossidu tas-sodju (għall-aġġustament tal-pH)

Aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni fil-kunnett intweriet għal 60 minuta f' temperatura ta' 25 °C.

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu wara d-dilwizzjoni ntweriet għal 72 siegħa f' 2 °C-8 °C u għal 12-il siegħa f' 25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 72 siegħa f' 2 °C-8 °C, ħlief jekk il-metodu ta' rikostituzzjoni/dilwizzjoni seħħ f' kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2°C–8°C). Żomm il-kunnett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kunnett tal-ħġieġ tat-Tip I ta' 10mL b'tapp tal-gomma klorobutil u għatu tal-aluminju.

Daqsijiet tal-pakketti: kunnett wiehed u pakketti multipli li fihom 12-il (12-il pakkett ta' 1) kunnett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

### Prekawzjonijiet ġenerali

Kull kunjett jintuża darba waħda biss.

Għandha tiġi segwita teknika asettika meta tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni.

#### ***Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni***

Il-kontenut tal-għadd ta' kunjetti meħtieġa għandu jiġi rikostitwit b'5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, u għandu jithallat bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. M'għandekx thawdu jew iċċaqalqu b'mod rapidu peress li dan jista' jikkawża ragħwa.

Xerava rikostitwit għandu jkun soluzzjoni ċara bejn safra ċara għal orangjo. Is-soluzzjoni ma għandhiex tintuża jekk ikun hemm xi frak jew is-soluzzjoni tidher imċajpra.

#### ***Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni***

Għall-għoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita ulterjorment b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni. Il-volum ikkalkulat tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jiżdied mal-borża tal-infużjoni sa konċentrazzjoni fil-mira ta' 0.3 mg/mL, f'medda ta' 0.2 sa 0.6 mg/mL. Ara eżempji ta' kalkoli fit-Tabella 4.

Aqleb il-borża bil-mod ta' taħt fuq biex thallat is-soluzzjoni.

**Tabella 4 Eżempji ta' kalkoli għal piżijiet li jvarjaw bejn 40 kg sa 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Piż tal-pazjent (kg)</b>	<b>Doża Totali (mg)</b>	<b>Għadd ta' kunjetti meħtieġa għar-rikostituzzjoni</b>	<b>Volum totali li jrid jiġi dilwit (mL)</b>	<b>Daqs rakkomandat tal-borża tal-infużjoni</b>
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

<sup>1</sup> Id-doża eżatta trid tiġi kkalkolata abbażi tal-piż speċifiku tal-pazjent.

Għal pazjenti li jiżnu bejn **≥ 40 kg – 49 kg**:

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 100 mL.

Għal pazjenti li jiżnu bejn **≥ 50 kg – 100 kg**:

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 250 mL.

Għal pazjenti li jiżnu **>100 kg**:

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 500 mL.

#### ***Infużjoni***

Is-soluzzjoni lesta biex tintuża għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak qabel ma tingħata. Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti li jkun fihom frak viżibbli jew li jidhru mċajpra għandhom jintremew.

Wara d-dilwizzjoni, Xerava jinghata fil-vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta.

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita ghandha tinghata bhala infuzjoni gol-vina biss. Ma ghandhiex tinghata bhala bolus gol-vina.

Jekk l-istess linja gol-vina tintuza ghal infuzjoni ta' diversi prodotti medicinali differenti, il-linja ghandha titlahlah qabel u wara l-infuzjoni b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) ghall-injezzjoni.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Germanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Settembru 2018  
Data tal-ahhar tigdid:

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea ghall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xerava 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' eravacycline.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 20 mg ta' eravacycline.

Wara dilwizzjoni ulterjuri, kull 1 mL fih 0.6 mg ta' eravacycline.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat).

Kejk isfar ċar għal isfar skur.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xerava huwa indikat għall-kura ta' infezzjonijiet intra-addominali komplikati (cIAI) fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' aġenti antibatteriči.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

L-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata hija ta' 1 mg/kg ta' eravacycline kull 12-il siegħa għal bejn 4 u 14-il jum.

#### *Indutturi qawwija ta' CYP3A4*

F'pazjenti li jkunu qed jingħataw indutturi qawwija ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata hija ta' 1.5 mg/kg ta' eravacycline kull 12-il siegħa għal bejn 4 u 14-il jum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

#### *Anzjani (≥ 65 sena)*

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew f'pazjenti li tkun qed issirilhom emodijalisi. Eravacycline jista' jingħata irrispettivament mill-ħin tal-omodijalisi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xerava fit-tfal u fl-adolesxenti taht l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Xerava m'għandux jintuża fit-tfal taht it-8 snin minhabba telf ta' kulur tas-snien (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Xerava jingħata biss permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perjodu ta' madwar 60 minuta (ara sezzjoni 4.4).

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal antibijotiċi tal-klassi ta' tetracyclines.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Reazzjonijiet anafilattiċi

Reazzjonijiet serji u kultant fatali ta' sensittività eċċessiva huma possibbli u ġew irrapportata b'antibijotiċi oħrajn tal-klassi ta' tetracyclines (ara sezzjoni 4.3). F'każ ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, il-kura b'eravacycline għandha titwaqqaf minnufih u għandhom jinbdew miżuri xierqa ta' emerġenza.

#### Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides difficile*

Kolite assoċjata mal-antibijotiċi u kolite psewdomembrana ġew irrapportati bl-użu ta' kważi l-antibijotiċi kollha u jistgħu jvarjaw minn severità hafifa sa severità ta' periklu għal hajja. Huwa importanti li din id-dijanjozi tiġi meqjusa f'pazjenti li jkollhom id-dijarea waqt jew wara l-kura b'eravacycline (ara sezzjoni 4.8). F'ċirkostanzi bħal dawn, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien ta' eravacycline u l-użu ta' miżuri ta' appoġġ flimkien mal-għoti ta' kura speċifika għal *Clostridioides difficile*. Ma għandhomx jingħataw prodotti mediċinali li jinibixxu l-peristalsi.

#### Reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni

Eravacycline jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini, fuq medda ta' ħin għall-infużjoni ta' madwar 60 minuta sabiex jiġi minimizzat ir-riskju ta' reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni. Fi provi kliniċi ġew osservati eritema, uġiġh/sensittività, flebite u tromboflebite fis-sit tal-infużjoni b'eravacycline fil-vini (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjonijiet serji, eravacycline għandu jitwaqqaf sakemm jiġi stabbilit sit ġdid għall-aċċess tal-vini. Miżuri addizzjonali għat-tnaqqis tal-okkorrenza u tas-severità ta' reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni jinkludu tnaqqis tar-rata ta' infużjoni u/jew tal-koncentrazzjoni ta' eravacycline.

#### Mikro-organizmi mhux suxxettibbli

L-użu fit-tul jista' jwassal għat-*tkabbir* eċċessiv ta' mikro-organizmi mhux suxxettibbli, inklużi fungi. F'każ ta' superinfezzjoni waqt it-terapija, din tista' tehtieg interruzzjoni tal-kura. Għandhom jittiehdu miżuri xierqa oħra u għandha tiġi kkunsidrata kura antimikrobika alternattiva skont il-linji gwida terapewtiċi eżistenti.

## Pankreatite

Kien hemm rapporti ta' pankreatite b'eravacycline u f'xi każijiet kienet severa (ara sezzjoni 4.8). Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, eravacycline għandu jitwaqqaf.

## Popolazzjoni pedjatrika

Xerava ma għandux jintuża waqt l-iżvilupp tas-snien (matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala, u fi tfal taht it-8 snin) peress li jista' jikkawża telf ta' kulur permanenti tas-snien (isfar-griż-kannella) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.6).

## Użu konkomitanti ta' indutturi qawwi ta' CYP3A4

Mediċini li jinduċu s-CYP3A4 huma mistennija li jżidu r-rata u l-firxa tal-metaboliżmu ta' eravacycline. Indutturi ta' CYP3A4 jeżerċitaw l-effett tagħhom f'mod dipendenti fuq il-hin, u jistgħu jieħdu mill-inqas ġimghatejn biex jilhq u l-effett massimu wara l-introduzzjoni. Bil-maqlub, meta jitwaqqaf, l-induzzjoni ta' CYP3A4 tista' tieħu mill-inqas ġimghatejn biex tonqos. L-għoti konkomitanti ta' induttur qawwi ta' CYP3A4 (bħal phenobarbital, rifampicin, carbamazepine, phenytoin, St. John's Wort) huwa mistenni li jnaqqas l-effett ta' eravacycline (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

## Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied

L-esponiment jista' jiżdied f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh tal-Klassi Ċ). Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi (ara Sezzjoni 4.8), b'mod partikolari jekk dawn il-pazjenti jkunu obezi u/jew ikunu qed jingħataw kura konkomitanti b'inibituri qawwi ta' CYP3A fejn l-esponiment jista' jiżdied aktar (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). F'dawn il-każijiet, ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

## Limitazzjonijiet tad-data klinika

Fi provi kliniċi dwar cIAI, ma kienx hemm pazjenti immunokompromessi, u l-maġġoranza tal-pazjenti (80%) kellhom punteġġi APACHE II ta' <10 fil-linja bażi; 5.4% tal-pazjenti kellhom batterimja konkurrenti fil-linja bażi; 34% tal-pazjenti kellhom appendiċite komplikata.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Potenzjal li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw il-farmakokinetika ta' eravacycline

L-għoti konkomitanti tal-induttur qawwi ta' CYP 3A4/3A5 rifampicin biddel il-farmakokinetika ta' eravacycline, billi naqqas l-esponiment b'madwar 32% u żied l-eliminazzjoni b'madwar 54%. Id-doża ta' eravacycline għandha tiżdied b'madwar 50% (1.5 mg/kg ġol-vina q12h) meta jingħata flimkien ma' rifampicin jew ma' indutturi qawwi oħra ta' CYP3A bħal phenobarbital, carbamazepine, phenytoin u St. John's Wort (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-għoti konkomitanti tal-inibitur qawwi ta' CYP3A itraconazole biddel il-farmakokinetika ta' eravacycline, billi żied is- $C_{max}$  b'madwar 5% u l-AUC<sub>0-24</sub> b'madwar 23%, u naqqas l-eliminazzjoni. Iż-żieda fl-esponiment mhijiex probabbli li tkun klinikament sinifikanti; għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ meta eravacycline jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A. Madankollu, pazjenti li jkunu qed jingħataw inibituri qawwi ta' CYP3A (pereżempju ritonavir, itraconazole, clarithromycin) b'kombinazzjoni ta' fatturi li jistgħu jżidu l-esponiment, bħal indeboliment sever tal-fwied u/jew obezità għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

*In vitro*, eravacycline ntwera li huwa substrat għat-trasportaturi P-gp, OATP1B1 u OATP1B3. Ma tistax tiġi eskluża interazzjoni mediċinali *in vivo* u l-għoti flimkien ta' eravacycline u prodotti mediċinali oħra li jinibixxu dawn it-trasportaturi (eżempji ta' inibituri ta' OATP1B1/3; atazanavir, cyclosporine, lopinavir, u saquinavir) jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' eravacycline fil-plażma.



## Potenzjal li eravacycline jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

*In vitro*, eravacycline u l-metaboliti tiegħu mhumiex inibituri jew indutturi ta' enzimi jew ta' proteini tat-trasport ta' CYP (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li huma substrati għal dawn l-enzimi jew trasportaturi huma improbabbli.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' eravacycline f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Fir-rigward ta' antibijotiċi oħra tal-klassi ta' tetracyclines, eravacycline jista' jwassal għal difetti permanenti fis-sniien (telf ta' kulur u difetti fl-enamel) u dewmien fil-proċessi ta' ossifikazzjoni fil-feti esposti *in utero* waqt it-tieni u t-tielet trimestru, minħabba l-akkumulazzjoni fit-tessuti b'rata għolja ta' formazzjoni u ta' telf ta' kalċju u l-formazzjoni ta' kumplessi ta' kelat tal-kalċju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). Xerava ma għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-kondizzjoni klinika tal-mara teħtieġ kura b'eravacycline.

#### Nisa li jista' jkollhom it-tfal

In-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li jinqabdu tqal meta jkun qegħdin jingħataw eravacycline.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk eravacycline u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali wrew li eravacycline u l-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-halib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

L-użu fit-tul ta' tetracyclines oħra waqt it-treddigh jista' jwassal għal assorbiment sinifikanti mit-tarbija li tkun qed titredda' u mhuwiex rakkomandat minħabba r-riskju ta' telf ta' kulur tas-sniien u dewmien fil-proċessi ta' ossifikazzjoni tat-tarbija li tkun qed titredda'.

Għandha tittieħed deċiżjoni dwar jekk jitkompliex/jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'Xerava, filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

#### Fertilità

Ma hemm ebda data dwar l-effett ta' eravacycline fuq il-fertilità tal-bniedem. Eravacycline ma affettwax it-tgħammir u l-fertilità fil-firien irġiel f'esponimenti klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Eravacycline jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jkun hemm sturdament wara l-għoti ta' eravacycline (ara sezzjoni 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni f'pazjenti b'cIAI li kienu qed jingħataw kura b'eravacycline (n = 576) kienu dardir (3.0%), rimettar, flebite fis-sit tal-infużjoni (1.9% kull waħda), flebite (1.4%), trombozi fis-sit tal-infużjoni (0.9%), dijarea (0.7%), eritema fis-sit tat-titqib tal-

vina (0.5%), iperidroži, tromboflebite, ipoestesija fis-sit tal-infużjoni, u uġiġh ta' ras (0.3% kull waħda), li ġeneralment kienu ta' severità ħafifa jew moderata.

### Tabella b'lista tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati b'eravacycline huma ppreżentati fit-Tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MEDRA u skont il-frekwenza II-kategoriji tal-frekwenzi huma derivati skont il-konvenzjonijiet li ġejjin: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

**Tabella 1** Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi għal eravacycline fi provi kliniċi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament Uġiġh ta' ras
Disturbi vaskulari	Tromboflebite <sup>a</sup> Flebite <sup>b</sup>	
Disturbi gastrointestinali	Dardir Rimettar	Pankreatite Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) Iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx Iperidroži
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni <sup>c</sup>	

- Tromboflebite tinkludi t-termini preferuti tromboflebite u tromboži fis-sit tal-infużjoni
- Flebite tinkludi t-termini preferuti flebite, flebite fis-sit tal-infużjoni, flebite superfiċjali u flebite fis-sit tal-injezzjoni
- Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni jinkludu t-termini preferuti eritema fis-sit tal-infużjoni, ipoestesija fis-sit tal-infużjoni, eritema fis-sit tat-titqiba u uġiġh fis-sit tat-titqiba

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni*

Reazzjonijiet minn ħfief sa moderati fis-sit tal-infużjoni, inkluż uġiġh jew skonfort, eritema u nefħa jew infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni kif ukoll tromboflebite superfiċjali u/jew flebite ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jingħataw kura b'eravacycline. Reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni jistgħu jittaffew billi titnaqqas il-koncentrazzjoni tal-infużjoni jew ir-rata tal-infużjoni ta' eravacycline.

#### *Effetti tal-klassi ta' tetracyclines*

Reazzjonijiet avversi tal-klassi ta' tetracyclines jinkludu fotosensittività, *pseudotumor cerebri*, u azzjoni antianabolika li wasslu għal żieda ta' nitroġenu tal-urea fid-dem, azotemija, aċidoži, u iperfosfatemja.

#### *Dijarea*

Reazzjonijiet avversi tal-klassi ta' antibijotiċi jinkludu kolite psewdomembrana u tkabbir eċċessiv ta' organiżmi mhux suxxettibbli, inklużi fungi (ara sezzjoni 4.4). Fi provi kliniċi, dijarea relatata mal-kura seħħet f'0.7% tal-pazjenti; il-każijiet kollha kienu ta' severità ħafifa.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Fi provi bl-ġhoti sa 3 mg/kg ta' eravacycline lil voluntiera b'saħħithom ġie osservat li doži oġhla mid-doża rakkomandata jwasslu għal rata oġhla ta' dardir u rimettar.

Fil-każ ta' suspett ta' doża eċċessiva Xerava għandu jitwaqqaf u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal reazzjonijiet avversi.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antibatteriči għal użu sistemiku, tetracyclines, Kodiċi ATC: J01AA13.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' eravacycline jinvolvi t-tfixkil tas-sintezi tal-proteini batteriči billi jehel mas-subunità ribosomali 30S u b'hekk jimpedixxi l-inkorporazzjoni ta' residwi amminoaciđi fi ktajjen ta' peptidi elongati.

Is-sostituzzjonijiet C-7 u C-9 f'eravacycline mhuma preżenti f'ebda tetraciklin li jseħħ b'mod naturali jew semisintetiku u l-mudell ta' sostituzzjoni juri l-attivitajiet mikrobijoloġiči inkluż iż-żamma ta' potenza *in vitro* kontra razez Gram-pożittivi u Gram-negattivi li jesprimu mekkaniżmu(i) ta' rezistenza speċifika għat-tetracyclines (jiġifieri, effluss medjat minn tet(A), tet(B), u tet(K); protezzjoni ribosomali kif ikkodifikat minn tet(M) u tet(Q)). Eravacycline mhuwiex substrat għall-pompa ta' MepA fi *Staphylococcus aureus* li ġie deskritt bħala mekkaniżmu ta' rezistenza għal tigecycline. Eravacycline lanqas mhuwa affettwat minn enzimi li jiddiżattivaw jew li jimmodifikaw l-aminoglikosidi.

#### Mekkaniżmu ta' rezistenza

Reżistenza għal eravacycline ġiet osservata f' mutazzjonijiet li fihom *Enterococcus* f' rpsJ. Ma hemm l-ebda reżistenza inkroċjata bbażata fuq il-mira bejn eravacycline u klassijiet oħrajn ta' antibijotiċi bħal quinolones, penicillins, cephalosporins, u carbapenems.

Mekkaniżmi oħra ta' reżistenza batterika li potenzjalment jistgħu jaffettwaw lil eravacycline huma assoċjati ma' effluss supraregolat, mhux speċifiku u intrinsiku reżistenti għal diversi prodotti mediċinali (MDR).

#### Valuri kritiči għall-ittejtjar tas-suxxettibilità

Il-valuri kritiči tal-konċentrazzjoni minima inibitorja (MIC) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibilità Antimikrobika (EUCAST) għal eravacycline huma:

**Tabella 2 Valuri kritiċi minimi ta' konċentrazzjoni inibitorja ta' eravacycline għal patoġeni differenti**

Patoġenu	Valuri kritiċi tal-MIC (µg/mL)	
	Suxxettibbli (S ≤)	Reżistenti (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

#### Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

L-erja taħt il-kurva li tirrapreżenta l-konċentrazzjoni fil-plasma (AUC) diviża bil-konċentrazzjoni minima inibitorja (MIC) ta' eravacycline ntweriet li hija l-aħjar mod kif tiġi prevista l-effikaċja *in vitro*, bl-użu ta' esponimenti umani fi stat fiss f'kimostat u kkonfermata *in vivo* f'mudelli ta' infezzjoni fuq l-animali.

#### Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

Fi provi kliniċi ntweriet effikaċja kontra l-patoġeni elenkati għal cIAI li kienu suxxettibbli għal eravacycline *in vitro*.

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

#### Attività antibatterika kontra patoġeni rilevanti oħrajn

Data *in vitro* tindika li l-patoġenu li ġej mhuwiex suxxettibbli għal eravacycline:

- *Pseudomonas aeruginosa*

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-provi b'Xerava f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'cIAI (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Eravacycline jingħata ġol-vini u għalhekk għandu bijodisponibilità ta' 100%.

Il-proprietajiet farmakokinetiċi medji ta' eravacycline wara infużjoni unika u wara diversi infużjonijiet fil-vina (60 minuta) ta' 1 mg/kg mogħtija lil adulti b'saħħithom kull 12-il siegħa huma ppreżentati fit-Tabella 3.

**Tabella 3 Proprietajiet farmakokinetiċi medji (%CV) ta' eravacycline fil-plażma wara infużjoni unika u wara diversi infużjonijiet fil-vina lil adulti b'saħħithom**

Doża ta' eravacycline		Parametri PK medja aritmetika (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1.0 mg/kg ġol-vina kull 12-il siegħa (n=6)	Jum 1	2125 (15)	1.0 (1.0-1.0)	4305 (14)	9 (21)
	Jum 10	1825 (16)	1.0 (1.0-1.0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Medja (medda) rappreżentata

<sup>b</sup> L-AUC tal-Jum 1 = AUC<sub>0-12</sub> wara l-ewwel doża u l-AUC għall-Jum 10 = l-AUC<sub>0-12</sub> fi stat fiss

### Distribuzzjoni

L-irbit *in vitro* ta' eravacycline mal-proteini tal-plażma tal-bniedem jizdied b'żieda fil-koncentrazzjonijiet, b'79%, 86% u 90% (marbut) f'doża ta' 0.1, 1 u ta' 10 µg/mL, rispettivament. Il-volum medju (%CV) ta' distribuzzjoni fi stat fiss f'voluntiera normali b'saħħithom wara 1 mg/kg kull 12-il siegħa huwa ta' madwar 321 L (6.35), li huwa akbar mit-total ta' ilma fil-ġisem.

### Bijotrasformazzjoni

Eravacycline mhux mibdul huwa l-komponent mediċinali ewlieni relatat mal-prodott fil-plażma tal-bniedem u fl-awrina tal-bniedem. Eravacycline huwa metabolizzat primarjament minn ossidazzjoni medjata minn CYP3A4 u minn FMO taċ-ċirku pirrolidin għal TP-6208, u minn epimerizzazzjoni kimika fis-C-4 għal TP-498. Metaboliti minuri addizzjonali jiġu ffurmati minn glukuronidazzjoni, ossidazzjoni u idroliżi. TP-6208 u TP-498 mhumiex meqjusa li huma farmakoloġikament attivi.

Eravacycline huwa substrat għat-trasportaturi ta' P-gp, OATP1B1 u OATP1B3 iżda mhux għal BCRP.

### Eliminazzjoni

Eravacycline jiġi eliminat kemm fl-awrina u fl-ippurgar. L-eliminazzjoni mill-kliewi u biljari u eskrezzjoni intestinali diretta jirrapreżentaw madwar 35% u 48% tal-eliminazzjoni totali mill-ġisem wara l-għoti ta' doża unika ġol-vina ta' 60 mg ta' <sup>14</sup>C-eravacycline, rispettivament.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' eravacycline f'adulti b'saħħithom jizdiedu b'mod kważi proporzjonat għal żieda fid-doża. Wara l-għoti ta' doża ta' 1 mg/kg kull 12-il siegħa fil-vini l-akkumulazzjoni hija ta' madwar 45%.

Fil-medda ta' doži multipli ta' eravacycline fil-vini li ġew studjati klinikament, l-AUC u s-C<sub>max</sub> tal-proprietajiet farmakokinetiċi juru linearità, iżda b'żieda fid-doži ż-żieda kemm fl-AUC u fis-C<sub>max</sub> hija kemxejn inqas minn proporzjonali għad-doża.

### Potenzjal għal interazzjonijiet mediċinali

Eravacycline u l-metaboliti tiegħu mhumiex inibituri ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 jew ta' CYP3A4 *in vitro*. Eravacycline, TP-498 u TP-6208 mhumiex indutturi ta' CYP1A2, CYP2B6 jew ta' CYP3A4.

Eravacycline, TP-498 u TP-6208 mhumiex inibituri tat-trasportaturi ta' BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 jew ta' MATE2-K. Il-metaboliti TP-498 u TP-6208 mhumiex inibituri ta' P-gp *in vitro*.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-medja tal-inqas kwadru ġeometriku tas- $C_{max}$  għal eravacycline żdiedet bi 8.8% għal individwi b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom b'CI ta' 90% ta' -19.4, 45.2. Il-medja tal-inqas kwadru ġeometriku tal-AUC<sub>0-inf</sub> għal eravacycline naqset b'4.0% għal individwi b'ESRD meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom b'CI ta' 90% ta' -14.0, 12.3.

### *Indeboliment tal-fwied*

Il-medja ġeometrika tas- $C_{max}$  għal eravacycline żdiedet bi 13.9%, 16.3%, u 19.7% għal individwi b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh tal-Klassi A), moderat (Child-Pugh tal-Klassi B), u sever (Child-Pugh tal-Klassi C) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom, rispettivament. Il-medja ġeometrika tal-AUC<sub>0-inf</sub> għal eravacycline żdiedet bi 22.9%, 37.9%, u 110.3% għal individwi b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat, u sever meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom, rispettivament.

### *Sess*

F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' eravacycline, ma kienet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-AUC abbażi tas-sess għal eravacycline.

### *Anzjani (> 65 sena)*

F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' eravacycline, ma kienet osservata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' eravacycline fir-rigward tal-età.

### *Piż tal-ġisem*

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ntwera li d-dispożizzjoni ta' eravacycline (tneħħija u volum) kienet tiddependi fuq il-piż tal-ġisem. Madankollu, id-differenza riżultanti fl-esponiment għal eravacycline f'termini tal-AUC ma tiġġustifikax aġġustamenti fid-doża fil-medda ta' piżijiet studjati. Ma hemm l-ebda data disponibbli għal pazjenti b'piż ta' aktar minn 137 kg. L-influenza potenzjali ta' obeżità severa fuq l-esponiment għal eravacycline ma ġietx studjata.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studji dwar it-tossicità b'doži ripetuti fil-firien, fil-klieb u fix-xadini, kien osservat tnaqqis tal-limfojde/atrofija tal-glandoli limfatiċi tal-milsa u tal-glandola fit-toraċi tnaqqis fl-eritroċiti, fir-retikulociti, fil-lewkoċiti, u fil-plejtlits (klieb u xadini), b'rabta ma' ipoċellularità tal-mudullun, u effetti gastrointestinali avversi (klieb u xadini) b'eravacycline. Dawn is-sejbiet kienu riversibbli jew parzjalment riversibbli tul perjodi ta' rkupru ta' bejn 3 u 7 ġimġhat.

Wara 13-il ġimġha ta' dożaġġ kien osservat telf ta' kulur tal-ġhadam (fin-nuqqas ta' sejbiet istoloġiċi) fil-firien u fix-xadini, li ma kienx kompletament riversibbli tul perjodi ta' rkupru sa 7 ġimġhat.

L-ġhoti ta' doži għoljin ta' eravacycline fil-vini ġie assoċjat ma' reazzjonijiet tal-ġilda (inkluż horriqija, ħakk, nefha, u/jew eritema tal-ġilda) fi studji fuq il-firien u l-klieb.

Fi studji dwar il-fertilità fuq firien maskili, eravacycline mogħti f'doża ta' madwar 5 darbiet l-esponiment kliniku (abbażi tal-AUC), wassal għal nuqqas fin-numru ta' tqaliet b'mod sinifikantiliet. Dawn is-sejbiet kienu riversibbli wara perjodu ta' rkupru ta' 70 jum (10 ġimġhat), ekwivalenti għal ċiklu spermatogeniku fil-firien. Sejbiet dwar l-organi riproduttivi maskili kienu osservati wkoll fil-firien fl-istudji dwar it-tossicità b'doži ripetuti għal 14-il jum jew għal 13-il ġimġha f'esponimenti ta' aktar minn 10 jew 5 darbiet l-esponiment kliniku abbażi tal-AUC. L-osservazzjonijiet kienu jinkludu deġenerazzjoni tat-tubi seminiferi, oligospermja, u frak ċellulari fl-epididimidi, żamma ta' spermatici fit-tubi seminiferi, żamma akbar ta' rjus ta' spermatici fiċ-ċelloli Sertoli, u vakulazzjoni taċ-ċelloli Sertoli u tnaqqis fl-ġhadd tal-isperma. Ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq it-tgħammir u fuq il-fertilità fil-firien femminili.

Fi studji embrijo-fetali, ma kien osservat l-ebda effett negattiv fil-firien f' esponimenti komparabbli ma' esponiment kliniku jew fil-fniek f' esponimenti ta' 1.9 darbiet oghla mill-esponiment kliniku (abbaži tal-AUC) fil-firien u fil-fniek rispettivament. Doži ta' aktar mid-doppju jew ta' aktar minn erba' darbiet l-esponiment kliniku (abbaži tal-AUC) kienu assoċjati ma' tossiċità materna (osservazzjonijiet kliniċi u tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem u fil-konsum tal-ikel), u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u dewmien fl-ossifikazzjoni skeletali fiż-żewġ speċi u abort fil-fniek.

Studji fuq l-animali jindikaw li eravacycline jgħaddi mill-plaċenta u nstab fil-plażma tal-fetu. Eravacycline (u l-metaboliti tiegħu) jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien li qed iredgħu.

Eravacycline mhux ġenotossiku. Ma sarux studji dwar il-karċinogeneċità b'eravacycline.

Xerava jista' jkollu l-potenzjal li jkun persistenti ħafna f' sediment tal-ilma ħelu.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol (E421)

Idrossidu tas-sodju (għall-aġġustament tal-pH)

Aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni fil-kunnett intweriet għal 60 minuta f'temperatura ta' 25 °C.

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu wara d-dilwizzjoni ntweriet għal 72 siegħa f'2 °C-8 °C u għal 12-il siegħa f'25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 72 siegħa f'2 °C-8 °C, ħlief jekk il-metodu ta' rikostituzzjoni/dilwizzjoni seħħ f' kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C–8 °C). Żomm il-kunnett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kunnett tal-ħġieġ tat-Tip I ta' 10 mL b'tapp tal-gomma tal-butyl u għatu tal-aluminju.

Daqsijiet tal-pakketti: kunnett wiehed, 10 kunjetti u pakketti multipli li fihom 12-il (12-il pakkett ta' 1) kunjett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

### Prekawzjonijiet ġenerali

Kull kunjett jintuża darba waħda biss.

Għandha tiġi segwita teknika asettika meta tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni.

### *Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni*

Il-kontenut tal-ġhadd ta' kunjetti meħtieġa għandu jiġi rikostitwit b'5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet jew b'5 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, u għandu jiġi dilwit bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. M'għandekx tħawdu jew iċċaqlqu b'mod rapidu peress li dan jista' jikkawża ragħwa.

Xerava rikostitwit għandu jkun soluzzjoni ċara bejn safra ċara għal orangjo. Is-soluzzjoni ma għandhiex tintuża jekk ikun hemm xi frak jew is-soluzzjoni tidher imċajpra.

### *Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni*

Għall-ġhoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita ulterjorment b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni. Il-volum ikkalkulat tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jiżded mal-borża tal-infużjoni sa konċentrazzjoni fil-mira ta' 0.3 mg/mL, f'medda ta' 0.2 sa 0.6 mg/mL. Ara eżempji ta' kalkoli fit-Tabella 4.

Aqleb il-borża bil-mod ta' taħt fuq biex tħallat is-soluzzjoni.

**Tabella 4 Eżempji ta' kalkoli għal piżijiet li jvarjaw bejn 40 kg sa 200 kg<sup>1</sup>**

Piż tal-pazjent (kg)	Doża Totali (mg)	Għadd ta' kunjetti meħtieġa għar-rikostituzzjoni	Volum totali li jrid jiġi dilwit (mL)	Daqs rakkomandat tal-borża tal-infużjoni
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

<sup>1</sup> Id-doża eżatta trid tiġi kkalkulata abbażi tal-piż speċifiku tal-pazjent.

Għal pazjenti li jiżnu bejn **≥ 40 kg – 49 kg:**

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 100 mL.

Għal pazjenti li jiżnu bejn **≥ 50 kg – 100 kg:**

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 250 mL.

Għal pazjenti li jiżnu **> 100 kg:**

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 500 mL.

### *Infużjoni*

Is-soluzzjoni lesta biex tintuża għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak qabel ma tingħata.



Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti li jkun fihom frak viżibbli jew li jidhru mċajpra għandhom jintremew.

Wara d-dilwizzjoni, Xerava jingħata fil-vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta.

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vina biss. Ma għandhiex tingħata bħala bolus ġol-vina.

Jekk l-istess linja ġol-vina tintuża għal infużjoni ta' diversi prodotti mediċinali differenti, il-linja għandha titlahlah qabel u wara l-infużjoni b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Settembru 2018  
Data tal-aħħar tiġdid:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Xerava 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
L-Olanda

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

Xerava 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċji u r-riskji jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA: KUNJETT WIEHED**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xerava 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eravacycline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 50 mg ta' eravacycline,  
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 10 mg ta' eravacycline.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

mannitol (E421), idrossidu tas-sodju, aċidu idrokloriku.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
1 kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
għal użu ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahżen fi friġġ.** Żomm il-kunjett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1312/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA: PAKKETT MULTIPLU, FIH IL-KAXXA L-BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xerava 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eravacycline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 50 mg ta' eravacycline,  
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ikun fih 10 mg ta' eravacycline.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

mannitol (E421), sodium hydroxide, hydrochloric acid.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Pakkett multiplu: 12-il (12x1) kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
għal użu għol-vini wara li r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahżen fi friġġ.** Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' ġewwa sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1312/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
KARTUNA TA' ĠEWWA: PAKKETT MULTIPLU, MA FIHX IL-KAXXA L-BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xerava 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eravacycline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 50 mg ta' eravacycline,  
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ikun fih 10 mg ta' eravacycline.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

mannitol (E421), sodium hydroxide, hydrochloric acid.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed: Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
għal użu għol-vini wara li r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ. Żomm il-kunjett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1312/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Xerava 50 mg trab għal konċentrat  
eravacycline  
IV wara r-rikostruzzjoni u d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA: KUNJETT WIEHED, 10 KUNJETTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xerava 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eravacycline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta' eravacycline,  
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL fih 20 mg ta' eravacycline.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

mannitol (E421), idrossidu tas-sodju, aċidu idrokloriku.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett

10 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
għal użu ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahżen fi friġġ.** Żomm il-kunjett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1312/003 **kunnett 1**  
EU/1/18/1312/005 **10 kunjetti**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA: PAKKETT MULTIPLU, FIIH IL-KAXXA L-BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xerava 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eravacycline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta' eravacycline,  
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ikun fih 20 mg ta' eravacycline.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

mannitol (E421), sodium hydroxide, hydrochloric acid.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Pakkett multiplu: 12-il (12 x 1) kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
għal użu għol-vini wara li r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahżen fi friġġ.** Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' ġewwa sabiex tilqa' mid-dawl



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1312/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
KARTUNA TA' ĠEWWA: PAKKETT MULTIPLU, MA FIHX IL-KAXXA L-BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xerava 100 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
eravacycline

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta' eravacycline,  
Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL ikun fih 20 mg ta' eravacycline.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

mannitol (E421), sodium hydroxide, hydrochloric acid.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
Kunjett wiehed: Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
għal użu ġol-vini wara li r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi friġġ. Żomm il-kunjett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1312/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Xerava 100 mg trab għal konċentrat  
eravacycline  
IV wara r-rikostruzzjoni u d-dilwizzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Xerava 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eravacycline

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Xerava u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Xerava
3. Kif ser tingħata Xerava
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Xerava
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Xerava u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Xerava**

Xerava huwa medicina antibijotika li fiha s-sustanza attiva eravacycline. Tagħmel parti minn grupp ta' antibijotiċi msejha 'tetracyclines' li jaħdmu billi jwaqqfu t-tkabbir ta' ċerti batterji infettivi.

##### **Għalxiex jintuża Xerava**

Xerava jintuża għall-kura ta' adulti b'infezzjoni komplikata fl-addome.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Xerava**

##### **Ma għandekx tingħata Xerava**

- jekk inti allergiku għal eravacycline jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal xi antibijotiċi tetracyclines (eż. minocycline u doxycycline) għaliex tista' tkun allergiku wkoll għal eravacycline.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Xerava jekk inti mħasseb dwar xi reazzjoni minn dawn li ġejjin:

##### Reazzjonijiet anafilattiċi

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet anafilattiċi (allergiċi) b'antibijotiċi tetracyclines oħra. Dawn jistgħu jżviluppaw għall-għarrieda u jistgħu jkunu potenzjalment fatali. **Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk tissuspetta li għandek reazzjoni anafilattika waqt li tkun qed tingħata Xerava. Sintomi li għandek toqgħod attent għalihom jinkludu raxx, nefha tal-wieċ, thossok stordut jew debboli, tagħfis fis-sider, diffikultà fit-tehid tan-nifs, taħbit mgħagġel tal-qalb, jew telf mis-sensi (ara wkoll sezzjoni 4).

## Dijarea

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tbatu minn dijarea qabel ma tingħata Xerava. Jekk tiżviluppa dijarea waqt jew wara l-kura tiegħek, **għid lit-tabib tiegħek minnufih**. Tihux mediċini biex tikkura d-dijarea tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek (ara wkoll sezzjoni 4).

## Reazzjonijiet fis-sit tal-infuzjoni

Xerava jingħata bħala infużjoni (dripp) direttament għol-vina tiegħek. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek** jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin fis-sit tal-infużjoni waqt jew wara l-kura tiegħek: ħmura tal-gilda, raxx, infjammazzjoni, jew uġiġħ jew sensitività.

## Infezzjoni ġdida

Għalkemm Xerava jiġġielek kontra ċerti batterji, batterji u fungi oħra jistgħu jkomplu jikbru. Dan jissejjaħ 'tkabbir żejjed' jew 'superinfezzjoni'. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja mill-qrib għal xi infezzjonijiet ġodda jew iwaqqafle il-kura b'Xerava u jagħtik kura oħra jekk ikun hemm bżonn.

## Pankreatite

Uġiġħ sever fl-addome u fid-dahar bid-deni jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji matul il-kura tiegħek b'Xerava.

## Problemi fil-fwied

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-fwied jew jekk għandek piż eċċessiv, b'mod partikolari jekk qed tiehu wkoll itraconazole (mediċina għall-kura ta' infezzjonijiet fungali), ritonavir (mediċina li tintuża għall-kura ta' infezzjonijiet virali) jew clarithromycin (antibijotiku) sabiex it-tabib tiegħek jimmonitorja għal effetti sekondarji.

## **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina ma għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena minhabba li għadha ma ġietx studjata biżżejjed f'dawn il-popolazzjonijiet. Xerava ma għandux jintuża fit-tfal taht it-8 snin minhabba li jista' jikkawża effetti permanenti fuq snienhom bhal telf ta' kulur.

## **Mediċini oħra u Xerava**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inkluż rifampicin u clarithromycin (antibijotiċi), phenobarbital, carbamazepine u phenytoin (jintużaw għall-kura tal-epilessija), St. John's Wort (rimedju erbali li jintuża għall-kura tad-dipressjoni u l-ansjetà) itraconazole (mediċina għall-kura ta' infezzjonijiet fungali), ritonavir, atazanavir, lopinavir u saquinavir (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet virali), u cyclosporine (mediċina li tintuża biex trażżan is-sistema immunitarja).

## **Tqala u treddiġħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina. Xerava mhux rakkomandat għall-użu waqt it-tqala minhabba li jista':

- itebba' b'mod permanenti s-snien tat-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx
- idewwem il-formazzjoni naturali tal-għadam tat-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx.

Mhux magħruf jekk Xerava jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Użu fit-tul ta' mediċini antibijotiċi simili oħra minn ommijiet li qed iredgħu jistgħu jtebbgħu s-snien tat-tfal b'mod permanenti. Staqsi lit-tabib tiegħek għal pariri qabel ma tredda' lit-tarbija tiegħek.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Xerava jista' jkollu effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni b'mod sigur. Ma għandekx issuq jew thaddem magni jekk thoss sturdament, dgħjufija jew thossok instabbli wara li tinghata din il-medicina.

### 3. Kif ser tinghata Xerava

Xerava ser jinghatalek minn tabib jew infermier.

Id-doża rakkomandata għall-adulti hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem u hija ta' 1 mg/kg kull 12-il siegħa. It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-doża (1.5 mg/kg kull 12-il siegħa) jekk tkun qed tiehu medicini oħra inkluż rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, jew St. John's Wort.

Ser jinghatalek permezz ta' dripp direttament ġo vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta.

Kors ta' kura normalment jieħu bejn 4 u 14-il jum. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi t-tul tal-kura tiegħek.

#### Jekk tinghata Xerava aktar milli suppost

Xerava se jinghatalek fi sptar minn tabib jew minn infermier. Għalhekk, huwa improbabbli li ser tinghata doża aktar milli suppost. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinsab imħasseb/imħassba li ngħatajt wisq Xerava.

#### Jekk tinsa tiehu doża ta' Xerava

Xerava se jinghatalek fi sptar minn tabib jew minn infermier. Għalhekk, mhux probabbli li ser tinsa tiehu doża. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement jekk tinsab imħasseb/imħassba li jaf insejt tiehu doża.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk tissuspetta li għandek reazzjoni anafilattika, jew jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin, waqt li tkun qed tinghata Xerava:

- Raxx
- Nefha tal-wieċ
- Thossok stordut/a jew thossok hażin
- Tagħfis fis-sider
- Diffikultajiet fit-tehid tan-nifs
- Tahbit mgħaġġel tal-qalb
- Tintilef minn sensik

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih** jekk tiżviluppa dijarea waqt jew wara l-kura tiegħek. Tihux medicini biex tikkura d-dijarea tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

#### Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Dardir
- Rimettar
- Infjammazzjoni u uġiġh ikkawżati minn emboli tad-demem fis-sit tal-injezzjoni (tromboflebite)
- Infjammazzjoni ta' vina li tikkawża uġiġh u nefha (flebite)



- Hmura jew nefha fis-sit tal-injezzjoni

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Dijarea
- Reazzjoni allergika
- Infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża uġiġh sever fl-addome jew fid-dahar (pankreatite)
- Raxx
- Sturdament
- Uġiġh ta' ras
- Żieda fl-ammont ta' għaraq
- Riżultati ta' testijiet tad-demem għall-fwied mhux normali

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

#### Antibijotiċi tetracyclines oħra

Kien hemm rapporti ta' effetti sekondarji oħra b'antibijotiċi tetracyclines oħra inklużi minocycline u doxycycline. Dawn jinkludu sensitività għad-dawl, uġiġh ta' ras, problemi fil-vista, jew testijiet tad-demem mhux normali. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji matul il-kura tiegħek b'Xerava.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### **5. Kif taħzen Xerava**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u fuq il-kartuna tal-kunjett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C). Żomm il-kunjett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

Ladarba t-trab ikun thallat f'soluzzjoni u jkun dilwit lest biex jintuża, għandu jingħatalek minnufih. Jekk le, jista' jinħażen f'temperatura ambjentali u jintuża fi żmien 12-il siegħa.

Xerava rikostitwit għandu jkun soluzzjoni ċara bejn safra ċara għal orangjo. Is-soluzzjoni ma għandhiex tintuża jekk tidher li jkun fiha xi frak jew jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra.

#### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

##### **X'fih Xerava**

- Is-sustanza attiva hi eravacycline. Kull kunjett fih 50 mg ta' eravacycline.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E421), aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH) u idrossidu tas-sodju (għall-aġġustament tal-pH).

##### **Kif jidher Xerava u l-kontenut tal-pakkett**

Xerava huwa kejk isfar ċar għal isfar skur f'kunjett tal-ħġieġ ta' 10mL. It-trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat) ser jiġi rikostitwit fil-kunjett b'5 mL ta' ilma għall-

injezzjonijiet. Is-soluzzjoni rikostitwita tingibed mill-kunjett u tizdied mal-borża tal-infużjoni ta' soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni ġewwa l-isptar.

Xerava hu disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wiehed jew pakketti multipli li jikkonsistu minn 12-il kartuna, li kull waħda fiha kunjett wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viartis bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	<b>Magyarország</b> PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
<b>Danmark</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	<b>Malta</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Deutschland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Nederland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Eesti</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Norge</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
<b>Ελλάδα</b> Viartis Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	<b>Österreich</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>España</b> Viartis Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	<b>Polska</b> Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00

<b>France</b> Viatrix Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	<b>Portugal</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Hrvatska</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>România</b> BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
<b>Ireland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

### **It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-sahha:**

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel tikteb ricetta għalih.

Xerava għandu jiġi rikostitwit b' ilma għall-injezzjonijiet u jiġi sussegwentement dilwit b' soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni.

Xerava ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn. Jekk l-istess linja ġol-vina tintuża għal infużjoni sekwenzjali ta' prodotti mediċinali differenti, il-linja għandha titlaħlaħ qabel u wara l-infużjoni b' soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni.

Id-doża għandha tiġi kkalkulata skont il-piż tal-pazjent; 1 mg/kg tal-piż tal-ġisem.

### ***Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni***

Għandha tiġi segwita teknika asettika meta tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni. Kull kunjett għandu jiġi rikostitwit b' 5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, u għandu jithallat bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. M'għandekx thawdu jew iċċaqalqu b' mod rapidu peress li dan jista' jikkawża ragħwa.

Xerava rikostitwit għandu jkun soluzzjoni ċara bejn safra ċara għal orangjo. Is-soluzzjoni ma għandhiex tintuża jekk ikun hemm xi frak jew jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra.

### **Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni**

Għall-għoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita ulterjorment b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni. Il-volum ikkalkulat tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jiżdied mal-borża tal-infużjoni sa konċentrazzjoni fil-mira ta' 0.3 mg/mL, f' medda ta' 0.2 sa 0.6 mg/mL. Ara eżempji ta' kalkoli fit-Tabella 1.

Aqleb il-borża bil-mod ta' taħt fuq biex thallat is-soluzzjoni.

**Tabella 1 Eżempji ta' kalkoli għal piżijiet li jvarjaw bejn 40 kg sa 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Piż tal-pazjent (kg)</b>	<b>Doża Totali (mg)</b>	<b>Għadd ta' kunjetti ghar-rikostituzzjoni</b>	<b>Volum totali li jrid jiġi dilwit (mL)</b>	<b>Daqs rakkomandat tal-borża tal-infużjoni</b>
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

<sup>1</sup> Id-doża eżatta trid tiġi kkalkulata abbażi tal-piż speċifiku tal-pazjent.

Għal pazjenti li jiżnu bejn **≥ 40 kg – 49 kg:**

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 100 mL.

Għal pazjenti li jiżnu bejn **≥ 50 kg – 100 kg:**

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 250 mL.

Għal pazjenti li jiżnu **>100 kg:**

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 500 mL.

### **Infużjoni**

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak qabel ma tingħata. Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti li jkun fihom frak viżibbli jew li jidhru mċajpra għandhom jintremew.

Wara d-dilwizzjoni, Xerava jingħata fil-vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta. L-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta' Xerava hija ta' 1 mg/kg kull 12-il siegħa għal bejn 4 u 14-il jum.

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vina biss. Ma għandhiex tingħata bħala bolus ġol-vina.

Għal użu ta' darba biss, kwalunkwe soluzzjoni li ma tiġix użata għandha tintrema.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Xerava 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eravacycline

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Xerava u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Xerava
3. Kif ser tingħata Xerava
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Xerava
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Xerava u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Xerava**

Xerava huwa medicina antibijotika li fiha s-sustanza attiva eravacycline. Tagħmel parti minn grupp ta' antibijotiċi msejha 'tetracyclines' li jaħdmu billi jwaqqfu t-tkabbir ta' ċerti batterji infettivi.

##### **Għalxiex jintuża Xerava**

Xerava jintuża għall-kura ta' adulti b'infezzjoni komplikata fl-addome.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Xerava**

##### **Ma għandekx tingħata Xerava**

- jekk inti allergiku għal eravacycline jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għal xi antibijotiċi tetracyclines (eż. minocycline u doxycycline) għaliex tista' tkun allergiku wkoll għal eravacycline.

##### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Xerava jekk inti mħasseb dwar xi reazzjoni minn dawn li ġejjin:

##### Reazzjonijiet anafilattiċi

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet anafilattiċi (allergiċi) b'antibijotiċi tetracyclines oħra. Dawn jistgħu jżviluppaw għall-għarrieda u jistgħu jkunu potenzjalment fatali. **Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk tissuspetta li għandek reazzjoni anafilattika waqt li tkun qed tingħata Xerava. Sintomi li għandek toqgħod attent għalihom jinkludu raxx, nefha tal-wieċ, thossok stordut jew debboli, tagħfis fis-sider, diffikultà fit-tehid tan-nifs, taħbit mgħagġel tal-qalb, jew telf mis-sensi (ara wkoll sezzjoni 4).

### Dijarea

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tbatu minn dijarea qabel ma tingħata Xerava. Jekk tiżviluppa dijarea waqt jew wara l-kura tiegħek, **għid lit-tabib tiegħek minnufih**. Tihux mediċini biex tikkura d-dijarea tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek (ara wkoll sezzjoni 4).

### Reazzjonijiet fis-sit tal-infuzjoni

Xerava jingħata bħala infużjoni (dripp) direttament għol-vina tiegħek. **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek** jekk tinnota xi wieħed minn dawn li ġejjin fis-sit tal-infużjoni waqt jew wara l-kura tiegħek: ħmura tal-gilda, raxx, infjammazzjoni, jew uġiġħ jew sensitività.

### Infezzjoni ġdida

Għalkemm Xerava jiġġieled kontra ċerti batterji, batterji u fungi oħra jistgħu jkomplu jikbru. Dan jissejjah 'tkabbir żejjed' jew 'superinfezzjoni'. It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak mill-qrib għal xi infezzjonijiet ġodda jew iwaqqaflek il-kura b'Xerava u jagħtik kura oħra jekk ikun hemm bżonn.

### Pankreatite

Uġiġħ sever fl-addome u fid-dahar bid-deni jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-frixa. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji matul il-kura tiegħek b'Xerava.

### Problemi fil-fwied

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-fwied jew jekk għandek piż eċċessiv, b'mod partikolari jekk qed tiehu wkoll itraconazole (mediċina għall-kura ta' infezzjonijiet fungali), ritonavir (mediċina li tintuża għall-kura ta' infezzjonijiet virali) jew clarithromycin (antibijotiku) sabiex it-tabib tiegħek jimmonitorjak għal effetti sekondarji.

### **Tfal u adolexxenti**

Din il-mediċina ma għandhiex tintuża fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena minhabba li għadha ma ġietx studjata biżżejjed f'dawn il-popolazzjonijiet. Xerava ma għandux jintuża fit-tfal taht it-8 snin minhabba li jista' jikkawża effetti permanenti fuq snienhom bhal telf ta' kulur.

### **Mediċini oħra u Xerava**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inkluż rifampicin u clarithromycin (antibijotiċi), phenobarbital, carbamazepine u phenytoin (jintużaw għall-kura tal-epilessija), St. John's Wort (rimedju erbali li jintuża għall-kura tad-dipressjoni u l-ansjetà) itraconazole (mediċina għall-kura ta' infezzjonijiet fungali), ritonavir, atazanavir, lopinavir u saquinavir (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet virali), u cyclosporine (mediċina li tintuża biex trażżan is-sistema immunitarja).

### **Tqala u treddiġħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina. Xerava mhuwiex rakkomandat għall-użu waqt it-tqala minhabba li jista':

- itebba' b'mod permanenti s-snien tat-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx
- idewwem il-formazzjoni naturali tal-għadam tat-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx.

Mhux magħruf jekk Xerava jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Użu fit-tul ta' mediċini antibijotiċi simili oħra minn ommijiet li qed iredgħu jistgħu jtebbgħu s-snien tat-tfal b'mod permanenti. Staqsi lit-tabib tiegħek għal pariri qabel ma tredda' lit-tarbija tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Xerava jista' jkollu effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni b'mod sigur. Ma għandekx issuq jew thaddem magni jekk thoss sturdament, dgħjufija jew thossok instabbli wara li tinghata din il-medicina.

### 3. Kif ser tinghata Xerava

Xerava ser jinghatalek minn tabib jew infermier.

Id-doża rakkomandata għall-adulti hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem u hija ta' 1 mg/kg kull 12-il siegħa. It-tabib tiegħek jista' jżidlek id-doża (1.5 mg/kg kull 12-il siegħa) jekk tkun qed tiehu medicini oħra inkluż rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, jew St. John's Wort.

Ser jinghatalek permezz ta' dripp direttament ġo vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta.

Kors ta' kura normalment jieħu bejn 4 u 14-il jum. It-tabib tiegħek ser jiddeciedi t-tul tal-kura tiegħek.

#### Jekk tinghata Xerava aktar milli support

Xerava se jinghatalek fi sptar minn tabib jew minn infermier. Għalhekk, huwa improbabli li ser tinghata doża aktar milli support. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinsab imħasseb/imħassba li ngħatajt wisq Xerava.

#### Jekk tinsa tiehu doża ta' Xerava

Xerava se jinghatalek fi sptar minn tabib jew minn infermier. Għalhekk, mhux probabbli li ser tinsa tiehu doża. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement jekk tinsab imħasseb/imħassba li jaf insejt tiehu doża.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Fittex attenzjoni medika urgenti** jekk tissuspetta li għandek reazzjoni anafilattika, jew jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin, waqt li tkun qed tinghata Xerava:

- Raxx
- Nefha tal-wieċ
- Thossok stordut/a jew thossok hażin
- Tagħfis fis-sider
- Diffikultajiet fit-tehid tan-nifs
- Tahbit mgħaġġel tal-qalb
- Tintilef minn sensik

**Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih** jekk tiżviluppa dijarea waqt jew wara l-kura tiegħek. Tihux medicini biex tikkura d-dijarea tiegħek mingħajr ma l-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

#### Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Dardir
- Rimettar
- Infjammazzjoni u uġiġh ikkawżati minn emboli tad-demem fis-sit tal-injezzjoni (tromboflebite)
- Infjammazzjoni ta' vina li tikkawża uġiġh u nefha (flebite)

- Hmura jew nefha fis-sit tal-injezzjoni

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Dijarea
- Reazzjoni allergika
- Infjammazzjoni tal-frixa li tikkawża uġiġh sever fl-addome jew fid-dahar (pankreatite)
- Raxx
- Sturdament
- Uġiġh ta' ras
- Żieda fl-ammont ta' għaraq
- Riżultati ta' testijiet tad-demem għall-fwied mhux normali

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji.

#### Antibijotiċi tetracyclines oħra

Kien hemm rapporti ta' effetti sekondarji oħra b'antibijotiċi tetracyclines oħra inklużi minocycline u doxycycline. Dawn jinkludu sensittività għad-dawl, uġiġh ta' ras, problemi fil-vista, jew testijiet tad-demem mhux normali. Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji matul il-kura tiegħek b'Xerava.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [f'Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

#### **5. Kif taħzen Xerava**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u fuq il-kartuna tal-kunjett wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Żomm il-kunjett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

Ladarba t-trab ikun thallat f'soluzzjoni u jkun dilwit lest biex jintuża, għandu jingħatalek minnufih. Jekk le, jista' jinħażen f'temperatura ambjentali u jintuża fi żmien 12 siegħa.

Xerava rikostitwit għandu jkun soluzzjoni ċara bejn safra ċara għal orangjo. Is-soluzzjoni ma għandhiex tintuża jekk tidher li jkun fiha xi frak jew jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra.

#### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

##### **X'fih Xerava**

- Is-sustanza attiva hi eravacycline. Kull kunjett fih 100 mg ta' eravacycline.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E421), aċidu idrokloriku (għall-aġġustament tal-pH) u idrossidu tas-sodju (għall-aġġustament tal-pH).

##### **Kif jidher Xerava u l-kontenut tal-pakkett**

Xerava huwa kejk isfar ċar għal isfar skur f'kunjett tal-ħġieġ ta' 10mL. It-trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat) ser jiġi rikostitwit fil-kunjett b'5 mL ta' ilma għall-



injezzjonijiet jew b'5 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni rikostitwita tingħbed mill-kunjett u tiżdied mal-borża tal-infużjoni ta' soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni ġewwa l-isptar.

Xerava hu disponibbli f'pakketti li fihom kunjett, 10 kunjetti wiehed jew pakketti multipli li jikkonsistu minn 12-il kartuna, li kull waħda fiha kunjett wiehed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

PAION Netherlands B.V.  
Vogt 21  
6422 RK Heerlen  
L-Olanda

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

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

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

### **It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:**

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel tikteb ricetta għalih.

Xerava għandu jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet jew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%), u jiġi dilwit sussegwentement b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%).

Xerava ma għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħrajn. Jekk l-istess linja ġol-vina tintuża għal infużjoni sekwenzjali ta' prodotti medicinali differenti, il-linja għandha titlahlaħ qabel u wara l-infużjoni b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni.

Id-doża għandha tiġi kkalkulata skont il-piż tal-pazjent; 1 mg/kg tal-piż tal-gisem.

### ***Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni***

Għandha tiġi segwita teknika asettika meta tiġi ppreparata s-soluzzjoni għall-infużjoni. Kull kunjett għandu jiġi rikostitwit b'5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet jew b'5 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, u għandu jithallat bil-mod sakemm it-trab jinħall kompletament. M'għandekx thawdu jew iċċaqalqu b'mod rapidu peress li dan jista' jikkawża ragħwa.

Xerava rikostitwit għandu jkun soluzzjoni ċara bejn safra ċara għal orangjo. Is-soluzzjoni ma għandhiex tintuża jekk ikun hemm xi frak jew jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra.

### ***Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni***

Għall-għoti, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita ulterjorment b'soluzzjoni ta' klorur tas-sodju ta' 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni. Il-volum ikkalkulat tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jiżdied mal-borża tal-infużjoni sa konċentrazzjoni fil-mira ta' 0.3 mg/mL, f'medda ta' 0.2 sa 0.6 mg/mL. Ara eżempji ta' kalkoli fit-Tabella 1.

Aqleb il-borża bil-mod ta' taħt fuq biex thallat is-soluzzjoni.

**Tabella 1 Eżempji ta' kalkoli għal piżijiet li jvarjaw bejn 40 kg sa 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Piż tal-pazjent (kg)</b>	<b>Doża Totali (mg)</b>	<b>Għadd ta' kunjetti għar-rikostituzzjoni</b>	<b>Volum totali li jrid jiġi dilwit (mL)</b>	<b>Daqs rakkomandat tal-borża tal-infużjoni</b>
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

<sup>1</sup> Id-doża eżatta trid tiġi kkalkulata abbażi tal-piż speċifiku tal-pazjent.

Għal pazjenti li jiżnu bejn **≥ 40 kg – 49 kg**:

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 100 mL.

Għal pazjenti li jiżnu bejn **≥ 50 kg – 100 kg**:

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 250 mL.

Għal pazjenti li jiżnu **> 100 kg**:

Ikkalkula l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita abbażi tal-piż tal-pazjent u injetta f'borża tal-infużjoni ta' 500 mL.

### ***Infużjoni***

Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak qabel ma tingħata. Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti li jkun fihom frak viżibbli jew li jidhru mċajpra għandhom jintremew.

Wara d-dilwizzjoni, Xerava jingħata fil-vina fuq perjodu ta' madwar 60 minuta. L-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta' Xerava hija ta' 1 mg/kg kull 12-il siegħa għal bejn 4 u 14-il jum.

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita għandha tingħata bħala infużjoni ġol-vina biss. Ma għandhiex tingħata bħala bolus ġol-vina.

Għal użu ta' darba biss, kwalunkwe soluzzjoni li ma tiġix użata għandha tintrema.