

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xerava 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 50 mg eravacycline.

Na reconstitutie bevat elke ml 10 mg eravacycline.

Na verdere verdunning bevat 1 ml 0,3 mg eravacycline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Lichtgele tot donkergele koek.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Xerava is geïndiceerd voor de behandeling van gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI's) bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële stoffen moeten in aanmerking worden genomen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Het aanbevolen doseringsschema is 1 mg/kg eravacycline om de 12 uur gedurende 4 tot 14 dagen.

#### *Krachtige CYP3A4-inductoren*

Bij patiënten die gelijktijdig krachtige CYP3A4-inductoren toegediend krijgen, is het aanbevolen doseringsschema 1,5 mg/kg eravacycline om de 12 uur gedurende 4 tot 14 dagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis of bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Eravacycline kan worden toegediend zonder rekening te houden met het tijdstip van hemodialyse (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Xerava bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Xerava mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar wegens tandverkleuring (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Xerava wordt alleen toegediend via intraveneuze infusie in ongeveer 1 uur (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Overgevoeligheid voor antibiotica van de tetracyclineklasse.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Anafylactische reacties

Er zijn ernstige en incidenteel fatale overgevoeligheidsreacties mogelijk. Bij andere antibiotica van de tetracyclineklasse is daarvan melding gedaan (zie rubriek 4.3). In geval van overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met eravacycline onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende noodmaatregelen worden genomen.

#### *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree

Antibiotica-geassocieerde colitis en colitis pseudomembranacea zijn gemeld met het gebruik van bijna alle antibiotica en kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Het is belangrijk dat rekening wordt gehouden met deze diagnose bij patiënten met diarree tijdens of na behandeling met eravacycline (zie rubriek 4.8). In dergelijke omstandigheden dient de stopzetting van eravacycline en het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

#### Reacties op de infuusplaats

Eravacycline wordt via intraveneuze infusie toegediend met een infusietijd van ongeveer 1 uur om het risico van reacties op de infuusplaats tot een minimum te beperken. In klinische onderzoeken werden met intraveneus eravacycline erytheem, pijn/gevoeligheid, flebitis en tromboflebitis op de infuusplaats waargenomen (zie rubriek 4.8). In geval van ernstige reacties moet eravacycline worden stopgezet totdat een nieuwe intraveneuze toegang is verkregen. Aanvullende maatregelen om het optreden en de ernst van reacties op de infuusplaats te verminderen, bestaan onder meer uit het verlagen van de infusiesnelheid en/of de concentratie van eravacycline.

#### Niet-gevoelige micro-organismen

Langdurig gebruik kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige micro-organismen, waaronder schimmels. Als tijdens de therapie superinfectie optreedt, kan onderbreking van de behandeling noodzakelijk zijn. In overeenstemming met de bestaande therapeutische richtlijnen dienen andere passende maatregelen te worden genomen en dient een alternatieve antimicrobiële behandeling te worden overwogen.

## Pancreatitis

Er is melding gemaakt van pancreatitis met eravacycline. In sommige gevallen ging het om ernstige pancreatitis (zie rubriek 4.8). Bij verdenking op pancreatitis dient eravacycline te worden stopgezet.

## Pediatrische patiënten

Xerava mag niet worden gebruikt tijdens de ontwikkeling van de tanden (tijdens het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap en bij kinderen jonger dan 8 jaar), aangezien het kan leiden tot blijvende verkleuring van de tanden (geel-grijs-bruin) (zie rubrieken 4.2 en 4.6).

## Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-inductoren

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren, verhogen naar verwachting de snelheid en de mate van stofwisseling van eravacycline. Het effect van CYP3A4-inductoren is tijdsafhankelijk en het kan na aanvang van de behandeling ten minste twee weken duren voordat het maximale effect is bereikt. Omgekeerd kan het na het stopzetten van de behandeling ten minste twee weken duren voordat de CYP3A4-inductie afneemt. Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP3A4-inductor (zoals fenobarbital, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, sint-janskruid) vermindert naar verwachting het effect van eravacycline (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

## Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

De blootstelling kan verhoogd zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Daarom moeten deze patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 4.8), met name als zij obees zijn en/of ook worden behandeld met krachtige CYP3A-remmers, wat de blootstelling verder kan verhogen (zie rubrieken 4.5 en 5.2). In deze gevallen kan geen doseringsadvies worden gegeven.

## Beperkingen van de klinische gegevens

In klinische onderzoeken naar cIAI's waren er geen immuungecompromitteerde patiënten en had de meerderheid van de patiënten (80%) APACHE II-scores <10 op baseline, had 5,4% van de patiënten gelijktijdige bacteriëmie op baseline en had 34% van de patiënten gecompliceerde appendicitis.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Potentieel van andere geneesmiddelen om de farmacokinetiek van eravacycline te beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4/3A5-inductor rifampicine veranderde de farmacokinetiek van eravacycline, namelijk een verlaging van de blootstelling met ongeveer 32% en een verhoging van de klaring met ongeveer 54%. Bij gelijktijdige toediening met rifampicine of andere krachtige CYP3A-inductoren, zoals fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid, dient de dosis eravacycline met ongeveer 50% te worden verhoogd (1,5 mg/kg intraveneus om de 12 uur) (zie rubrieken 4.2. en 4.4).

Gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A-remmer itraconazol veranderde de farmacokinetiek van eravacycline, namelijk een verhoging van  $C_{max}$  met ongeveer 5% en van  $AUC_{0-24}$  met ongeveer 23% en een verlaging van de klaring. Het is niet waarschijnlijk dat de verhoogde blootstelling klinisch significant is; daarom is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening van eravacycline met CYP3A-remmers. Patiënten die krachtige CYP3A-remmers (bijv. ritonavir, itraconazol, claritromycine) krijgen met een combinatie van factoren die de blootstelling kunnen doen toenemen, zoals een ernstige leverfunctiestoornis en/of obesitas, moeten echter op bijwerkingen worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Het is aangetoond dat eravacycline *in vitro* een substraat is voor de transporters P-gp, OATP1B1 en OATP1B3. Een in-vivogeneesmiddeleninteractie kan niet worden uitgesloten, en gelijktijdige

toediening van eravacycline en andere geneesmiddelen die deze transporters (voorbeelden van OATP1B1/3-remmers; atazanavir, ciclosporine, lopinavir en saquinavir) remmen, kan de plasmaconcentratie van eravacycline verhogen.

#### Mogelijke beïnvloeding van de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen door eravacycline

Eravacycline en de metabolieten ervan zijn *in vitro* geen remmers of inductoren van CYP-enzymen of transporteiwitten (zie rubriek 5.2). Interacties met geneesmiddelen die substraten voor deze enzymen of transporters zijn, zijn daarom niet waarschijnlijk.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van eravacycline bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Net als andere antibiotica van de tetracyclineklasse kan eravacycline blijvende tanddefecten (verkleurings- en glazuurdefecten) en vertraging van verbeningsprocessen bij foetussen induceren bij intra-uteriene blootstelling tijdens het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester door accumulatie in weefsels met een hoge calciumturnover en vorming van calciumchelaatcomplexen (zie rubrieken 4.4 en 5.3). Xerava mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met eravacycline noodzakelijk maakt.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens het gebruik van eravacycline een zwangerschap voorkomen.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of eravacycline en de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat eravacycline en de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Langdurig gebruik van andere tetracyclinen tijdens de borstvoeding kan ertoe leiden dat bij met moedermelk gevoede zuigelingen significante absorptie plaatsvindt, en wordt niet aanbevolen wegens het risico op tandverkleuring en vertraging van verbeningsprocessen van de met moedermelk gevoede zuigeling.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden voortgezet dan wel gestaakt of dat behandeling met Xerava moet worden voortgezet dan wel gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van eravacycline op de vruchtbaarheid bij mensen. Eravacycline had wel gevolgen voor de paring en de vruchtbaarheid van mannetjesratten bij klinisch relevante blootstellingen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Eravacycline kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van eravacycline kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken waren de meest voorkomende bijwerkingen bij met eravacycline behandelde patiënten met cIAI (n=576) misselijkheid (3,0%), braken, flebitis op de infuusplaats (beide 1,9%), flebitis (1,4%), trombose op de infuusplaats (0,9%), diarree (0,7%), erytheem op de plaats van bloedvatpunctie (0,5%), hyperhidrose, tromboflebitis, hypesthesie op de infuusplaats en hoofdpijn (elk 0,3%). Deze bijwerkingen waren doorgaans licht of matig van ernst.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die met eravacycline zijn geïdentificeerd, zijn weergegeven in tabel 1. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. Voor de frequentie categorieën gelden de volgende conventies: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1** Lijst in tabelvorm van bijwerkingen van eravacycline in klinische onderzoeken

Stelsel/orgaanklasse	Vaak	Soms
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Tromboflebitis <sup>a</sup> Flebitis <sup>b</sup>	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken	Pancreatitis Diarree
Lever- en galaandoeningen		Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Hyperhidrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de infuusplaats <sup>c</sup>	

- Onder tromboflebitis vallen de voorkeurstermen tromboflebitis en trombose op de infuusplaats.
- Onder flebitis vallen de voorkeurstermen flebitis, flebitis op de infuusplaats, oppervlakkige flebitis en injectieplaatsflebitis.
- Onder reacties op de infuusplaats vallen de voorkeurstermen injectieplaatserytheem, hypesthesie op de infuusplaats, erytheem op de plaats van bloedvatpunctie en pijn op de plaats van bloedvatpunctie.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Reacties op de infuusplaats*

Bij met eravacycline behandelde patiënten zijn lichte tot matige reacties op de infuusplaats gemeld, waaronder pijn of ongemak, erytheem en zwelling of ontsteking op de injectieplaats, evenals oppervlakkige tromboflebitis en/of flebitis. Reacties op de infuusplaats kunnen worden verminderd door verlaging van de infusieconcentratie van eravacycline en/of de inloopsnelheid.

#### *Effecten van antibiotica van de tetracyclineklasse*

Bijwerkingen van antibiotica van de tetracyclineklasse zijn onder meer fotosensitiviteit, *pseudotumor cerebri* en anti-anabole werking, die hebben geleid tot een verhoogde ureumstikstof in het bloed, azotemie, acidose en hyperfosfatemie.

### *Diarree*

Bijwerkingen van de antibioticaklasse zijn onder meer pseudomembraneuze colitis en overgroei van niet-gevoelige organismen, waaronder schimmels (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken trad bij 0,7% van de patiënten behandelingsgerelateerde diarree op; alle gevallen waren licht van ernst.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

In onderzoeken waarin gezonde vrijwilligers tot 3 mg/kg eravacycline kregen toegediend, is waargenomen dat doses hoger dan de aanbevolen dosis leiden tot een hogere incidentie van misselijkheid en braken.

In het geval van een vermoedelijke overdosis moet Xerava worden stopgezet en de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tetracyclines, ATC-code: J01AA13.

### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van eravacycline behelst de verstoring van de synthese van bacteriële eiwitten door zich te binden aan de 30S ribosomale subeenheid en zo te voorkomen dat aminozuurresiduen in verlengende peptideketens worden opgenomen.

De C-7- en C-9-substituties in eravacycline zijn niet aanwezig in van nature voorkomende of semisynthetische tetracyclinen en het substitutiepatroon zorgt voor microbiologische activiteiten, waaronder het behoud van in-vitropotentie tegen grampositieve en gramnegatieve stammen die tetracyclinespecifieke resistentiemechanismen vertonen (d.w.z. efflux gemedieerd door tet(A), tet(B) en tet(K); ribosomale bescherming zoals gecodeerd door tet(M) en tet(Q)). Eravacycline is geen substraat voor de MepA-pomp in *Staphylococcus aureus*, die is beschreven als een resistentiemechanisme voor tigecycline. Eravacycline wordt ook niet beïnvloed door aminoglycoside-inactiverende of -modificerende enzymen.

### Resistentiemechanisme

Resistentie tegen eravacycline is waargenomen bij *Enterococcus*, met mutaties in rpsJ. Er is geen 'target-based' kruisresistentie tussen eravacycline en andere antibioticaklassen, zoals chinolonen, penicillinen, cefalosporinen en carbapenems.

Andere bacteriële resistentiemechanismen die mogelijk van invloed kunnen zijn op eravacycline, gaan gepaard met een opgereguleerde, niet-specifieke intrinsieke multiresistente (MDR) efflux.

### Gevoeligheidstestbreekpunten

De minimale remmende concentratie (MIC)-breekpunten zoals vastgesteld door het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) voor eravacycline, zijn als volgt:

**Tabel 2 Minimale remmende concentratie breekpunten van eravacycline voor verschillende pathogenen**

Pathogeen	MIC-breekpunten (µg/ml)	
	Gevoelig (S ≤)	Resistent (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

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC), gedeeld door de minimale remmende concentratie (MIC) van eravacycline, is de beste voorspeller van de in-vitrowerkzaamheid gebleken op basis van humane blootstellingen bij steady state in een chemostaat, wat in in-vivodiermodellen voor infectie werd bevestigd.

#### Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is werkzaamheid aangetoond tegen de volgende pathogenen met een cIAI-vermelding die in-vitrogevoeligheid voor eravacycline vertoonden:

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

#### Antibacteriële activiteit tegen andere relevante pathogenen

Uit in-vitrogegevens blijkt dat het volgende pathogeen niet gevoelig is voor eravacycline:

- *Pseudomonas aeruginosa*

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xerava in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cIAI (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Eravacycline wordt intraveneus toegediend en heeft dus een biologische beschikbaarheid van 100%.

De gemiddelde farmacokinetische parameters van eravacycline na enkelvoudige en meervoudige intraveneuze infusies (60 minuten) van 1 mg/kg, die om de 12 uur aan gezonde volwassenen worden toegediend, worden in tabel 3 weergegeven.



**Tabel 3 Gemiddelde (%CV) farmacokinetische plasmamparameters van eravacycline na enkelvoudige en meervoudige intraveneuze infusies toegediend aan gezonde volwassenen**

Dosering eravacycline		PK-parameters rekenkundig gemiddelde (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (uur)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*uur/ml)	t <sub>1/2</sub> (uur)
1,0 mg/kg intraveneus om de 12 uur (n=6)	Dag 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dag 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Gemiddelde (bereik) wordt vermeld

<sup>b</sup> AUC van dag 1 = AUC<sub>0-12</sub> na de eerste dosis en AUC voor dag 10 = steady state AUC<sub>0-12</sub>

### Distributie

De in-vitrobinding van eravacycline aan humane plasma-eiwitten neemt toe met toename van de concentratie, en bedraagt respectievelijk 79%, 86% en 90% (gebonden) bij respectievelijk 0,1, 1 en 10 µg/ml. Het gemiddelde (%CV) distributievolume bij steady state bij gezonde normale vrijwilligers na 1 mg/kg om de 12 uur is ongeveer 321 l (6,35), wat meer is dan het totale lichaamsvocht.

### Biotransformatie

Onveranderd eravacycline is het belangrijkste geneesmiddelgerelateerde bestanddeel in menselijk plasma en menselijke urine. Eravacycline wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4- en FMO-gemedieerde oxidatie van de pyrrolidinering tot TP-6208, en door chemische epimerisatie ter plaatse van C-4 tot TP-498. Andere secundaire metabolieten worden gevormd door glucuronidering, oxidatie en hydrolyse. TP-6208 en TP-498 worden niet als farmacologisch actief beschouwd.

Eravacycline is een substraat voor de transporters P-gp, OATP1B1 en OATP1B3, maar niet voor BCRP.

### Eliminatie

Eravacycline wordt zowel via de urine als via feces uitgescheiden. Renale klaring en biliare en directe intestinale uitscheiding vormen ongeveer respectievelijk 35% en 48% van de totale lichaamsklaring na toediening van een enkele intraveneuze dosis van 60 mg <sup>14</sup>C-eravacycline.

### Lineariteit/non-lineariteit

De C<sub>max</sub> en AUC van eravacycline bij gezonde volwassenen nemen ongeveer recht evenredig toe met verhoging van de dosis. Er is ongeveer 45% accumulatie na intraveneuze toediening van 1 mg/kg om de 12 uur.

Binnen de klinisch onderzochte meervoudige intraveneuze doses eravacycline laten de farmacokinetische parameters AUC en C<sub>max</sub> lineariteit zien, maar met toename van de dosis is de toename van zowel AUC als C<sub>max</sub> iets minder dan dosisproportioneel.

### Potentieel van geneesmiddeleninteracties

Eravacycline en de metabolieten ervan zijn geen remmers van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 *in vitro*. Eravacycline, TP-498 en TP-6208 zijn geen inductoren van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

Eravacycline, TP-498 en TP-6208 zijn geen remmers van de transporters BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 of MATE2-K. De metabolieten TP-498 en TP-6208 zijn geen remmers van P-gp *in vitro*.

## Bijzondere populaties

### *Nierfunctiestoornis*

Het geometrisch kleinste-kwadratengemiddelde van  $C_{\max}$  voor eravacycline nam toe met 8,8% bij proefpersonen met terminaal nierfalen (ESRD) versus gezonde proefpersonen met 90% BI -19,4, 45,2. Het geometrisch kleinste-kwadratengemiddelde van  $AUC_{0-\infty}$  voor eravacycline nam af met 4,0% bij proefpersonen met ESRD versus gezonde proefpersonen met 90% BI -14,0, 12,3.

### *Leverfunctiestoornis*

Het geometrisch gemiddelde van  $C_{\max}$  voor eravacycline nam toe met 13,9%, 16,3% en 19,7% bij proefpersonen met respectievelijk een lichte (Child-Pugh-klasse A), matige (Child-Pugh-klasse B) en ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis versus gezonde proefpersonen. Het geometrisch gemiddelde van  $AUC_{0-\infty}$  voor eravacycline nam toe met 22,9%, 37,9% en 110,3% bij proefpersonen met respectievelijk een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis versus gezonde proefpersonen.

### *Geslacht*

In een farmacokinetische populatieanalyse van eravacycline werden geen klinisch relevante verschillen in AUC volgens geslacht waargenomen voor eravacycline.

### *Ouderen ( $\geq 65$ jaar)*

In een farmacokinetische populatieanalyse van eravacycline werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van eravacycline waargenomen met betrekking tot leeftijd.

### *Lichaamsgewicht*

Uit een farmacokinetische populatieanalyse is gebleken dat de dispositie van eravacycline (klaring en volume) afhankelijk was van het lichaamsgewicht. Het resulterende verschil in blootstelling aan eravacycline met betrekking tot de AUC rechtvaardigt echter geen dosisaanpassingen in het onderzochte gewichtsbereik. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een gewicht van meer dan 137 kg. De mogelijke invloed van ernstige obesitas op blootstelling aan eravacycline is niet onderzocht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening van eravacycline aan ratten, honden en apen werden lymfoïde depletie/atrofie van lymfeklieren, milt en thymus, verlaagde aantallen erythrocyten, reticulocyten, leukocyten en bloedplaatjes (hond en aap), samen met hypocellulariteit van het beenmerg, en nadelige gastro-intestinale effecten (hond en aap) waargenomen. Deze bevindingen waren gedurende herstelperioden van 3 tot 7 weken reversibel of gedeeltelijk reversibel.

Bij ratten en apen werd na 13 weken toediening botverkleuring (bij afwezigheid van histologische bevindingen) waargenomen, die gedurende herstelperioden van maximaal 7 weken niet volledig reversibel was.

Intraveneuze toediening van hoge doses eravacycline is in ratten- en hondenonderzoek in verband gebracht met cutane reacties (waaronder netelroos, krabben, zwelling en/of huiderythem).

In vruchtbaarheidsonderzoeken met mannetjesratten leidde eravacycline, toegediend in ongeveer 5 keer de klinische blootstelling (op basis van AUC), tot een significant verlaagd aantal zwangerschappen. Deze bevindingen waren reversibel na een herstelperiode van 70 dagen (10 weken), overeenkomend met een spermatogenesecyclus van de rat. De bevindingen ten aanzien van de mannelijke voortplantingsorganen werden ook waargenomen bij ratten in de onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening gedurende 14 dagen of 13 weken bij blootstellingen van meer dan 10 of 5 keer de klinische blootstelling op basis van de AUC. De waarnemingen omvatten degeneratie van de zaadbuisjes, oligospermie en celdebris in de epididymides, spermatidenretentie in de zaadbuisjes, toename van spermatidenkopretentie in Sertoli-cellen en vacuolisatie van Sertoli-cellen en een verlaagd aantal zaadcellen. Bij vrouwtjesratten werden geen bijwerkingen op de paring of de vruchtbaarheid waargenomen.

In embryofoetale onderzoeken werden geen bijwerkingen waargenomen bij ratten bij blootstellingen vergelijkbaar met de klinische blootstelling of bij konijnen bij blootstellingen van 1,9 keer de klinische blootstelling (op basis van AUC) bij respectievelijk ratten en konijnen. Doses van meer dan 2 tot 4 keer de klinische blootstelling (op basis van de AUC) werden in verband gebracht met maternale toxiciteit (klinische waarnemingen en een verminderde lichaamsgewichtstoename en voedselconsumptie) en verminderde foetale lichaamsgewichten en vertragingen van de verbening van het skelet bij beide soorten en abortus bij konijnen.

Dierproeven duiden erop dat eravacycline de placenta passeert en wordt aangetroffen in foetaal plasma. Eravacycline (en metabolieten) wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Eravacycline is niet genotoxisch. Er is geen carcinogeniteitsonderzoek met eravacycline uitgevoerd.

Xerava kan mogelijk zeer persisterend zijn in zoetwatersediment.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie in de injectieflacon is aangetoond gedurende 1 uur bij 25 °C.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning is aangetoond gedurende 72 uur bij 2 °C-8 °C en gedurende 12 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen voorafgaand aan gebruik de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer dan 72 uur bij 2 °C-8 °C bedragen, tenzij de wijze van reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C). De injectieflacon in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen injectieflacon (type I-glas) van 10 ml met een chloorbutylrubber stop en aluminium dop.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon en multiverpakkingen met 12 (12 x 1) injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Algemene voorzorgsmaatregelen

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bij de bereiding van de infusieoplossing moet een aseptische techniek worden toegepast.

#### ***Instructies voor reconstitutie***

De inhoud van het benodigde aantal injectieflacons moet telkens met 5 ml water voor injectie worden gereconstitueerd en voorzichtig worden gezwenkt tot het poeder volledig is opgelost. Schudden of snelle bewegingen dienen te worden vermeden, aangezien dit schuimvorming kan veroorzaken.

Gereconstitueerd Xerava dient een heldere, lichtgele tot oranje oplossing te zijn. De oplossing mag niet worden gebruikt als er deeltjes te zien zijn of als de oplossing troebel is.

#### ***Bereiding van de infusieoplossing***

Bij toediening moet de gereconstitueerde oplossing verder worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Het berekende volume van de gereconstitueerde oplossing moet aan de infuuszak worden toegevoegd tot een doelconcentratie van 0,3 mg/ml binnen een bereik van 0,2 tot 0,6 mg/ml. Zie voorbeeldberekeningen in tabel 4.

Draai de zak voorzichtig om om de oplossing te mengen.

**Tabel 4 Voorbeeldberekeningen voor gewichten variërend van 40 kg tot 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Gewicht patiënt (kg)</b>	<b>Totale dosis (mg)</b>	<b>Aantal injectieflacons dat nodig is voor reconstitutie</b>	<b>Totaal te verdunnen volume (ml)</b>	<b>Aanbevolen grootte infuuszak</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> De exacte dosis moet worden berekend op basis van het specifieke gewicht van de patiënt.

Voor patiënten met een gewicht van **≥ 40 kg – 49 kg:**

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 100 ml.

Voor patiënten met een gewicht van **50 kg – 100 kg:**

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 250 ml.

Voor patiënten met een gewicht **>100 kg:**

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 500 ml.

#### ***Infusie***

De gebruiksklare oplossing dient vóór toediening visueel op zwevende deeltjes te worden geïnspecteerd.

Gereconstitueerde en verdunde oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die er troebel uit zien, dienen te worden weggegooid.

Na verdunning wordt Xerava intraveneus toegediend in ongeveer 1 uur.

De gereconstitueerde en verdunde oplossing mag uitsluitend door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Deze oplossing mag niet als intraveneuze bolus worden toegediend.

Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor opeenvolgende infusie van een aantal verschillende geneesmiddelen, dient de lijn vóór en na infusie te worden gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

#### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2018  
Datum van laatste verlenging:

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xerava 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 100 mg eravacycline.

Na reconstitutie bevat elke ml 20 mg eravacycline.

Na verdere verdunning bevat 1 ml 0,6 mg eravacycline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Lichtgele tot donkergele koek.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Xerava is geïndiceerd voor de behandeling van gecompliceerde intra-abdominale infecties (cIAI's) bij volwassenen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële stoffen moeten in aanmerking worden genomen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Het aanbevolen doseringsschema is 1 mg/kg eravacycline om de 12 uur gedurende 4 tot 14 dagen.

#### *Krachtige CYP3A4-inductoren*

Bij patiënten die gelijktijdig krachtige CYP3A4-inductoren toegediend krijgen, is het aanbevolen doseringsschema 1,5 mg/kg eravacycline om de 12 uur gedurende 4 tot 14 dagen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis of bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Eravacycline kan worden toegediend zonder rekening te houden met het tijdstip van hemodialyse (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Xerava bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Xerava mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar wegens tandverkleuring (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Xerava wordt alleen toegediend via intraveneuze infusie in ongeveer 1 uur (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.  
Overgevoeligheid voor antibiotica van de tetracyclineklasse.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Anafylactische reacties

Er zijn ernstige en incidenteel fatale overgevoeligheidsreacties mogelijk. Bij andere antibiotica van de tetracyclineklasse is daarvan melding gedaan (zie rubriek 4.3). In geval van overgevoeligheidsreacties moet de behandeling met eravacycline onmiddellijk worden stopgezet en moeten passende noodmaatregelen worden genomen.

#### *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree

Antibiotica-geassocieerde colitis en colitis pseudomembranacea zijn gemeld met het gebruik van bijna alle antibiotica en kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Het is belangrijk dat rekening wordt gehouden met deze diagnose bij patiënten met diarree tijdens of na behandeling met eravacycline (zie rubriek 4.8). In dergelijke omstandigheden dient de stopzetting van eravacycline en het gebruik van ondersteunende maatregelen samen met de toediening van specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* te worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden gegeven.

#### Reacties op de infuusplaats

Eravacycline wordt via intraveneuze infusie toegediend met een infusietijd van ongeveer 1 uur om het risico van reacties op de infuusplaats tot een minimum te beperken. In klinische onderzoeken werden met intraveneus eravacycline erytheem, pijn/gevoeligheid, flebitis en tromboflebitis op de infuusplaats waargenomen (zie rubriek 4.8). In geval van ernstige reacties moet eravacycline worden stopgezet totdat een nieuwe intraveneuze toegang is verkregen. Aanvullende maatregelen om het optreden en de ernst van reacties op de infuusplaats te verminderen, bestaan onder meer uit het verlagen van de infusiesnelheid en/of de concentratie van eravacycline.

#### Niet-gevoelige micro-organismen

Langdurig gebruik kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige micro-organismen, waaronder schimmels. Als tijdens de therapie superinfectie optreedt, kan onderbreking van de behandeling noodzakelijk zijn. In overeenstemming met de bestaande therapeutische richtlijnen dienen andere passende maatregelen te worden genomen en dient een alternatieve antimicrobiële behandeling te worden overwogen.

## Pancreatitis

Er is melding gemaakt van pancreatitis met eravacycline. In sommige gevallen ging het om ernstige pancreatitis (zie rubriek 4.8). Bij verdenking op pancreatitis dient eravacycline te worden stopgezet.

## Pediatrische patiënten

Xerava mag niet worden gebruikt tijdens de ontwikkeling van de tanden (tijdens het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap en bij kinderen jonger dan 8 jaar), aangezien het kan leiden tot blijvende verkleuring van de tanden (geel-grijs-bruin) (zie rubrieken 4.2 en 4.6).

## Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-inductoren

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren, verhogen naar verwachting de snelheid en de mate van stofwisseling van eravacycline. Het effect van CYP3A4-inductoren is tijdsafhankelijk en het kan na aanvang van de behandeling ten minste twee weken duren voordat het maximale effect is bereikt. Omgekeerd kan het na het stopzetten van de behandeling ten minste twee weken duren voordat de CYP3A4-inductie afneemt. Gelijktijdige toediening van een krachtige CYP3A4-inductor (zoals fenobarbital, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, sint-janskruid) vermindert naar verwachting het effect van eravacycline (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

## Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

De blootstelling kan verhoogd zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Daarom moeten deze patiënten worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 4.8), met name als zij obees zijn en/of ook worden behandeld met krachtige CYP3A4-remmers, wat de blootstelling verder kan verhogen (zie rubrieken 4.5 en 5.2). In deze gevallen kan geen doseringsadvies worden gegeven.

## Beperkingen van de klinische gegevens

In klinische onderzoeken naar cIAI's waren er geen immuungecompromitteerde patiënten en had de meerderheid van de patiënten (80%) APACHE II-scores <10 op baseline, had 5,4% van de patiënten gelijktijdige bacteriëmie op baseline en had 34% van de patiënten gecompliceerde appendicitis.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Potentieel van andere geneesmiddelen om de farmacokinetiek van eravacycline te beïnvloeden

Gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4/3A5-inductor rifampicine veranderde de farmacokinetiek van eravacycline, namelijk een verlaging van de blootstelling met ongeveer 32% en een verhoging van de klaring met ongeveer 54%. Bij gelijktijdige toediening met rifampicine of andere krachtige CYP3A4-inductoren, zoals fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid, dient de dosis eravacycline met ongeveer 50% te worden verhoogd (1,5 mg/kg intraveneus om de 12 uur) (zie rubrieken 4.2. en 4.4).

Gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4-remmer itraconazol veranderde de farmacokinetiek van eravacycline, namelijk een verhoging van  $C_{max}$  met ongeveer 5% en van  $AUC_{0-24}$  met ongeveer 23% en een verlaging van de klaring. Het is niet waarschijnlijk dat de verhoogde blootstelling klinisch significant is; daarom is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening van eravacycline met CYP3A4-remmers. Patiënten die krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, itraconazol, claritromycine) krijgen met een combinatie van factoren die de blootstelling kunnen doen toenemen, zoals een ernstige leverfunctiestoornis en/of obesitas, moeten echter op bijwerkingen worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Het is aangetoond dat eravacycline *in vitro* een substraat is voor de transporters P-gp, OATP1B1 en OATP1B3. Een in-vivogeneesmiddeleninteractie kan niet worden uitgesloten, en gelijktijdige



toediening van eravacycline en andere geneesmiddelen die deze transporters (voorbeelden van OATP1B1/3-remmers; atazanavir, ciclosporine, lopinavir en saquinavir) remmen, kan de plasmaconcentratie van eravacycline verhogen.

#### Mogelijke beïnvloeding van de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen door eravacycline

Eravacycline en de metabolieten ervan zijn *in vitro* geen remmers of inductoren van CYP-enzymen of transporteiwitten (zie rubriek 5.2). Interacties met geneesmiddelen die substraten voor deze enzymen of transporters zijn, zijn daarom niet waarschijnlijk.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van eravacycline bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Net als andere antibiotica van de tetracyclineklasse kan eravacycline blijvende tanddefecten (verkleurings- en glazuurdefecten) en vertraging van verbeningsprocessen bij foetussen induceren bij intra-uteriene blootstelling tijdens het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester door accumulatie in weefsels met een hoge calciumturnover en vorming van calciumchelaatcomplexen (zie rubrieken 4.4 en 5.3). Xerava mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met eravacycline noodzakelijk maakt.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens het gebruik van eravacycline een zwangerschap voorkomen.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of eravacycline en de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat eravacycline en de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Langdurig gebruik van andere tetracyclinen tijdens de borstvoeding kan ertoe leiden dat bij met moedermelk gevoede zuigelingen significante absorptie plaatsvindt, en wordt niet aanbevolen wegens het risico op tandverkleuring en vertraging van verbeningsprocessen van de met moedermelk gevoede zuigeling.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden voortgezet dan wel gestaakt of dat behandeling met Xerava moet worden voortgezet dan wel gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van eravacycline op de vruchtbaarheid bij mensen. Eravacycline had wel gevolgen voor de paring en de vruchtbaarheid van mannetjesratten bij klinisch relevante blootstellingen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Eravacycline kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van eravacycline kan duizeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken waren de meest voorkomende bijwerkingen bij met eravacycline behandelde patiënten met cIAI (n=576) misselijkheid (3,0%), braken, flebitis op de infuusplaats (beide 1,9%), flebitis (1,4%), trombose op de infuusplaats (0,9%), diarree (0,7%), erytheem op de plaats van bloedvatpunctie (0,5%), hyperhidrose, tromboflebitis, hypesthesie op de infuusplaats en hoofdpijn (elk 0,3%). Deze bijwerkingen waren doorgaans licht of matig van ernst.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die met eravacycline zijn geïdentificeerd, zijn weergegeven in tabel 1. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. Voor de frequentie categorieën gelden de volgende conventies: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1** Lijst in tabelvorm van bijwerkingen van eravacycline in klinische onderzoeken

Stelsel/orgaanklasse	Vaak	Soms
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid Hoofdpijn
Bloedvataandoeningen	Tromboflebitis <sup>a</sup> Flebitis <sup>b</sup>	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Braken	Pancreatitis Diarree
Lever- en galaandoeningen		Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd Hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Hyperhidrose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de infuusplaats <sup>c</sup>	

- Onder tromboflebitis vallen de voorkeurstermen tromboflebitis en trombose op de infuusplaats.
- Onder flebitis vallen de voorkeurstermen flebitis, flebitis op de infuusplaats, oppervlakkige flebitis en injectieplaatsflebitis.
- Onder reacties op de infuusplaats vallen de voorkeurstermen injectieplaatserytheem, hypesthesie op de infuusplaats, erytheem op de plaats van bloedvatpunctie en pijn op de plaats van bloedvatpunctie.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Reacties op de infuusplaats*

Bij met eravacycline behandelde patiënten zijn lichte tot matige reacties op de infuusplaats gemeld, waaronder pijn of ongemak, erytheem en zwelling of ontsteking op de injectieplaats, evenals oppervlakkige tromboflebitis en/of flebitis. Reacties op de infuusplaats kunnen worden verminderd door verlaging van de infusieconcentratie van eravacycline en/of de inloopsnelheid.

#### *Effecten van antibiotica van de tetracyclineklasse*

Bijwerkingen van antibiotica van de tetracyclineklasse zijn onder meer fotosensitiviteit, *pseudotumor cerebri* en anti-anabole werking, die hebben geleid tot een verhoogde ureumstikstof in het bloed, azotemie, acidose en hyperfosfatemie.

### *Diarree*

Bijwerkingen van de antibioticaklasse zijn onder meer pseudomembraneuze colitis en overgroei van niet-gevoelige organismen, waaronder schimmels (zie rubriek 4.4). In klinische onderzoeken trad bij 0,7% van de patiënten behandelingsgerelateerde diarree op; alle gevallen waren licht van ernst.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

In onderzoeken waarin gezonde vrijwilligers tot 3 mg/kg eravacycline kregen toegediend, is waargenomen dat doses hoger dan de aanbevolen dosis leiden tot een hogere incidentie van misselijkheid en braken.

In het geval van een vermoedelijke overdosis moet Xerava worden stopgezet en de patiënt worden gecontroleerd op bijwerkingen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, tetracyclines, ATC-code: J01AA13.

### Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van eravacycline behelst de verstoring van de synthese van bacteriële eiwitten door zich te binden aan de 30S ribosomale subeenheid en zo te voorkomen dat aminozuurresiduen in verlengende peptideketens worden opgenomen.

De C-7- en C-9-substituties in eravacycline zijn niet aanwezig in van nature voorkomende of semisynthetische tetracyclinen en het substitutiepatroon zorgt voor microbiologische activiteiten, waaronder het behoud van in-vitropotentie tegen grampositieve en gramnegatieve stammen die een of meer tetracyclinespecifieke resistentiemechanismen vertonen (d.w.z. efflux gemedieerd door tet(A), tet(B) en tet(K); ribosomale bescherming zoals gecodeerd door tet(M) en tet(Q)). Eravacycline is geen substraat voor de MepA-pomp in *Staphylococcus aureus*, die is beschreven als een resistentiemechanisme voor tigecycline. Eravacycline wordt ook niet beïnvloed door aminoglycoside-inactiverende of -modifierende enzymen.

### Resistentiemechanisme

Resistentie tegen eravacycline is waargenomen bij *Enterococcus*, met mutaties in rpsJ. Er is geen 'target-based' kruisresistentie tussen eravacycline en andere antibioticaklassen, zoals chinolonen, penicillinen, cefalosporinen en carbapenems.

Andere bacteriële resistentiemechanismen die mogelijk van invloed kunnen zijn op eravacycline, gaan gepaard met een opgereguleerde, niet-specifieke intrinsieke multiresistente (MDR) efflux.

### Gevoeligheidstestbreekpunten

De minimale remmende concentratie (MIC)-breekpunten zoals vastgesteld door het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) voor eravacycline, zijn als volgt:

**Tabel 2 Minimale remmende concentratie breekpunten van eravacycline voor verschillende pathogenen**

Pathogeen	MIC-breekpunten (µg/ml)	
	Gevoelig (S ≤)	Resistent (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

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC), gedeeld door de minimale remmende concentratie (MIC) van eravacycline, is de beste voorspeller van de in-vitrowerkzaamheid gebleken op basis van humane blootstellingen bij steady state in een chemostaat, wat in in-vivodiermodellen voor infectie werd bevestigd.

#### Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is werkzaamheid aangetoond tegen de volgende pathogenen met een cIAI-vermelding die in-vitrogevoeligheid voor eravacycline vertoonden:

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

#### Antibacteriële activiteit tegen andere relevante pathogenen

Uit in-vitrogegevens blijkt dat het volgende pathogeen niet gevoelig is voor eravacycline:

- *Pseudomonas aeruginosa*

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xerava in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten met cIAI (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Eravacycline wordt intraveneus toegediend en heeft dus een biologische beschikbaarheid van 100%.

De gemiddelde farmacokinetische parameters van eravacycline na enkelvoudige en meervoudige intraveneuze infusies (60 minuten) van 1 mg/kg, die om de 12 uur aan gezonde volwassenen worden toegediend, worden in tabel 3 weergegeven.

**Tabel 3 Gemiddelde (%CV) farmacokinetische plasmamparameters van eravacycline na enkelvoudige en meervoudige intraveneuze infusies toegediend aan gezonde volwassenen**

Dosering eravacycline		PK-parameters rekenkundig gemiddelde (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (uur)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*uur/ml)	t <sub>1/2</sub> (uur)
1,0 mg/kg intraveneus om de 12 uur (n=6)	Dag 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dag 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Gemiddelde (bereik) wordt vermeld

<sup>b</sup> AUC van dag 1 = AUC<sub>0-12</sub> na de eerste dosis en AUC voor dag 10 = steady state AUC<sub>0-12</sub>

### Distributie

De in-vitrobinding van eravacycline aan humane plasma-eiwitten neemt toe met toename van de concentratie, en bedraagt respectievelijk 79%, 86% en 90% (gebonden) bij respectievelijk 0,1, 1 en 10 µg/ml. Het gemiddelde (%CV) distributievolume bij steady state bij gezonde normale vrijwilligers na 1 mg/kg om de 12 uur is ongeveer 321 l (6,35), wat meer is dan het totale lichaamsvocht.

### Biotransformatie

Onveranderd eravacycline is het belangrijkste geneesmiddelgerelateerde bestanddeel in menselijk plasma en menselijke urine. Eravacycline wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4- en FMO-gemedieerde oxidatie van de pyrrolidinering tot TP-6208, en door chemische epimerisatie ter plaatse van C-4 tot TP-498. Andere secundaire metabolieten worden gevormd door glucuronidering, oxidatie en hydrolyse. TP-6208 en TP-498 worden niet als farmacologisch actief beschouwd.

Eravacycline is een substraat voor de transporters P-gp, OATP1B1 en OATP1B3, maar niet voor BCRP.

### Eliminatie

Eravacycline wordt zowel via de urine als via feces uitgescheiden. Renale klaring en biliare en directe intestinale uitscheiding vormen ongeveer respectievelijk 35% en 48% van de totale lichaamsklaring na toediening van een enkele intraveneuze dosis van 60 mg <sup>14</sup>C-eravacycline.

### Lineariteit/non-lineariteit

De C<sub>max</sub> en AUC van eravacycline bij gezonde volwassenen nemen ongeveer recht evenredig toe met verhoging van de dosis. Er is ongeveer 45% accumulatie na intraveneuze toediening van 1 mg/kg om de 12 uur.

Binnen de klinisch onderzochte meervoudige intraveneuze doses eravacycline laten de farmacokinetische parameters AUC en C<sub>max</sub> lineariteit zien, maar met toename van de dosis is de toename van zowel AUC als C<sub>max</sub> iets minder dan dosisproportioneel.

### Potentieel van geneesmiddeleninteracties

Eravacycline en de metabolieten ervan zijn geen remmers van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 *in vitro*. Eravacycline, TP-498 en TP-6208 zijn geen inductoren van CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4.

Eravacycline, TP-498 en TP-6208 zijn geen remmers van de transporters BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 of MATE2-K. De metabolieten TP-498 en TP-6208 zijn geen remmers van P-gp *in vitro*.

## Bijzondere populaties

### *Nierfunctiestoornis*

Het geometrisch kleinste-kwadratengemiddelde van  $C_{\max}$  voor eravacycline nam toe met 8,8% bij proefpersonen met terminaal nierfalen (ESRD) versus gezonde proefpersonen met 90% BI -19,4, 45,2. Het geometrisch kleinste-kwadratengemiddelde van  $AUC_{0-\infty}$  voor eravacycline nam af met 4,0% bij proefpersonen met ESRD versus gezonde proefpersonen met 90% BI -14,0, 12,3.

### *Leverfunctiestoornis*

Het geometrisch gemiddelde van  $C_{\max}$  voor eravacycline nam toe met 13,9%, 16,3% en 19,7% bij proefpersonen met respectievelijk een lichte (Child-Pugh-klasse A), matige (Child-Pugh-klasse B) en ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis versus gezonde proefpersonen. Het geometrisch gemiddelde van  $AUC_{0-\infty}$  voor eravacycline nam toe met 22,9%, 37,9% en 110,3% bij proefpersonen met respectievelijk een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis versus gezonde proefpersonen.

### *Geslacht*

In een farmacokinetische populatieanalyse van eravacycline werden geen klinisch relevante verschillen in AUC volgens geslacht waargenomen voor eravacycline.

### *Ouderen ( $\geq 65$ jaar)*

In een farmacokinetische populatieanalyse van eravacycline werden geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van eravacycline waargenomen met betrekking tot leeftijd.

### *Lichaamsgewicht*

Uit een farmacokinetische populatieanalyse is gebleken dat de dispositie van eravacycline (klaring en volume) afhankelijk was van het lichaamsgewicht. Het resulterende verschil in blootstelling aan eravacycline met betrekking tot de AUC rechtvaardigt echter geen dosisaanpassingen in het onderzochte gewichtsbereik. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een gewicht van meer dan 137 kg. De mogelijke invloed van ernstige obesitas op blootstelling aan eravacycline is niet onderzocht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening van eravacycline aan ratten, honden en apen werden lymfoïde depletie/atrofie van lymfeklieren, milt en thymus, verlaagde aantallen erythrocyten, reticulocyten, leukocyten en bloedplaatjes (hond en aap), samen met hypocellulariteit van het beenmerg, en nadelige gastro-intestinale effecten (hond en aap) waargenomen. Deze bevindingen waren gedurende herstelperioden van 3 tot 7 weken reversibel of gedeeltelijk reversibel.

Bij ratten en apen werd na 13 weken toediening botverkleuring (bij afwezigheid van histologische bevindingen) waargenomen, die gedurende herstelperioden van maximaal 7 weken niet volledig reversibel was.

Intraveneuze toediening van hoge doses eravacycline is in ratten- en hondenonderzoek in verband gebracht met cutane reacties (waaronder netelroos, krabben, zwelling en/of huiderythem).

In vruchtbaarheidsonderzoeken met mannetjesratten leidde eravacycline, toegediend in ongeveer 5 keer de klinische blootstelling (op basis van AUC), tot een significant verlaagd aantal zwangerschappen. Deze bevindingen waren reversibel na een herstelperiode van 70 dagen (10 weken), overeenkomend met een spermatogenesecyclus van de rat. De bevindingen ten aanzien van de mannelijke voortplantingsorganen werden ook waargenomen bij ratten in de onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening gedurende 14 dagen of 13 weken bij blootstellingen van meer dan 10 of 5 keer de klinische blootstelling op basis van de AUC. De waarnemingen omvatten degeneratie van de zaadbuisjes, oligospermie en celdebris in de epididymides, spermatidenretentie in de zaadbuisjes, toename van spermatidenkopretentie in Sertoli-cellen en vacuolisatie van Sertoli-cellen en een verlaagd aantal zaadcellen. Bij vrouwtjesratten werden geen bijwerkingen op de paring of de vruchtbaarheid waargenomen.

In embryofoetale onderzoeken werden geen bijwerkingen waargenomen bij ratten bij blootstellingen vergelijkbaar met de klinische blootstelling of bij konijnen bij blootstellingen van 1,9 keer de klinische blootstelling (op basis van AUC) bij respectievelijk ratten en konijnen. Doses van meer dan 2 tot 4 keer de klinische blootstelling (op basis van de AUC) werden in verband gebracht met maternale toxiciteit (klinische waarnemingen en een verminderde lichaamsgewichtstoename en voedselconsumptie) en verminderde foetale lichaamsgewichten en vertragingen van de verbening van het skelet bij beide soorten en abortus bij konijnen.

Dierproeven duiden erop dat eravacycline de placenta passeert en wordt aangetroffen in foetaal plasma. Eravacycline (en metabolieten) wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

Eravacycline is niet genotoxisch. Er is geen carcinogeniteitsonderzoek met eravacycline uitgevoerd.

Xerava kan mogelijk zeer persisterend zijn in zoetwatersediment.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol (E421)  
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na reconstitutie in de injectieflacon is aangetoond gedurende 1 uur bij 25 °C.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik na verdunning is aangetoond gedurende 72 uur bij 2 °C-8 °C en gedurende 12 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen voorafgaand aan gebruik de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer dan 72 uur bij 2 °C-8 °C bedragen, tenzij de wijze van reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C). De injectieflacon in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen injectieflacon (type I-glas) van 10 ml met een butylrubber stop en aluminium dop.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon, 10 injectieflacons en multiverpakkingen met 12 (12 x 1) injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

### Algemene voorzorgsmaatregelen

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Bij de bereiding van de infusieoplossing moet een aseptische techniek worden toegepast.

### ***Instructies voor reconstitutie***

De inhoud van het benodigde aantal injectieflacons moet telkens met 5 ml water voor injectie worden gereconstitueerd of met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en voorzichtig worden gezwenkt tot het poeder volledig is opgelost. Schudden of snelle bewegingen dienen te worden vermeden, aangezien dit schuimvorming kan veroorzaken.

Gereconstitueerd Xerava dient een heldere, lichtgele tot oranje oplossing te zijn. De oplossing mag niet worden gebruikt als er deeltjes te zien zijn of als de oplossing troebel is.

### ***Bereiding van de infusieoplossing***

Bij toediening moet de gereconstitueerde oplossing verder worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Het berekende volume van de gereconstitueerde oplossing moet aan de infuuszak worden toegevoegd tot een doelconcentratie van 0,3 mg/ml binnen een bereik van 0,2 tot 0,6 mg/ml. Zie voorbeeldberekeningen in tabel 4.

Draai de zak voorzichtig om om de oplossing te mengen.

**Tabel 4 Voorbeeldberekeningen voor gewichten variërend van 40 kg tot 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Gewicht patiënt (kg)</b>	<b>Totale dosis (mg)</b>	<b>Aantal injectieflacons dat nodig is voor reconstitutie</b>	<b>Totaal te verdunnen volume (ml)</b>	<b>Aanbevolen grootte infuuszak</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> De exacte dosis moet worden berekend op basis van het specifieke gewicht van de patiënt.

Voor patiënten met een gewicht van  $\geq 40$  kg – 49 kg:

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 100 ml.

Voor patiënten met een gewicht van 50 kg – 100 kg:

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 250 ml.

Voor patiënten met een gewicht  $>100$  kg:

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 500 ml.



### ***Infusie***

De gebruiksklare oplossing dient vóór toediening visueel op zwevende deeltjes te worden geïnspecteerd.

Gereconstitueerde en verdunde oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die er troebel uit zien, dienen te worden weggegooid.

Na verdunning wordt Xerava intraveneus toegediend in ongeveer 1 uur.

De gereconstitueerde en verdunde oplossing mag uitsluitend door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Deze oplossing mag niet als intraveneuze bolus worden toegediend.

Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor opeenvolgende infusie van een aantal verschillende geneesmiddelen, dient de lijn vóór en na infusie te worden gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

### **Verwijdering**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2018  
Datum van laatste verlenging:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Xerava 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

Xerava 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het

beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS: 1 INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xerava 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
eravacycline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 50 mg eravacycline,  
Na reconstitutie bevat 1 ml 10 mg eravacycline.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421), natriumhydroxide, zoutzuur.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaren in de koelkast.** De injectieflacon in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1312/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS: MULTIVERPAKKING, BEVAT BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xerava 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
eravacycline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 50 mg eravacycline,  
Na reconstitutie bevat 1 ml 10 mg eravacycline.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421), natriumhydroxide, zoutzuur.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Multiverpakking: 12 (12 x 1) injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaren in de koelkast.** De injectieflacon in de binnenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht..

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1312/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENVERPAKKING: MULTIVERPAKKING, BEVAT GEEN BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xerava 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
eravacycline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 50 mg eravacycline,  
Na reconstitutie bevat 1 ml 10 mg eravacycline.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421), natriumhydroxide, zoutzuur.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaren in de koelkast.** De injectieflacon in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1312/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Xerava 50 mg poeder voor concentraat  
eravacycline  
i.v. na reconstitutie en verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS: 1 INJECTIEFLACON, 10 INJECTIEFLACONS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xerava 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
eravacycline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg eravacycline,  
Na reconstitutie bevat 1 ml 20 mg eravacycline.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421), natriumhydroxide, zoutzuur.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

10 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaren in de koelkast.** De injectieflacon in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1312/003 1 injectieflacon  
EU/1/18/1312/005 10 injectieflacons

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS: MULTIVERPAKKING, BEVAT BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xerava 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
eravacycline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg eravacycline,  
Na reconstitutie bevat 1 ml 20 mg eravacycline.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421), natriumhydroxide, zoutzuur.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
Multiverpakking: 12 (12 x 1) injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaren in de koelkast.** De injectieflacon in de binnenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1312/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENVERPAKKING: MULTIVERPAKKING, BEVAT GEEN BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xerava 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
eravacycline

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg eravacycline,  
Na reconstitutie bevat 1 ml 20 mg eravacycline.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol (E421), natriumhydroxide, zoutzuur.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaren in de koelkast.** De injectieflacon in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1312/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOOR INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Xerava 100 mg poeder voor concentraat  
eravacycline  
i.v. na reconstitutie en verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Xerava 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie** eravacycline

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Xerava en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Xerava en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Xerava?**

Xerava is een antibioticum dat de werkzame stof eravacycline bevat. Het behoort tot een groep antibiotica met de naam ‘tetracyclinen’, die de groei van bepaalde infectieuze bacteriën stopzetten.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een gecompliceerde infectie in de buik.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor tetracycline-antibiotica (bijvoorbeeld minocycline en doxycycline), omdat u dan ook allergisch kunt zijn voor eravacycline.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt, als u zich zorgen maakt over een van het volgende:

##### Anafylactische reacties

Er is melding gedaan van anafylactische (allergische) reacties met andere tetracycline-antibiotica. Deze kunnen plotseling ontstaan en kunnen levensbedreigend zijn. **Roep onmiddellijk medische hulp in** als u vermoedt dat u een anafylactische reactie heeft terwijl u met dit middel wordt behandeld. Verschijnselen waar u op moet letten zijn onder meer huiduitslag, zwelling van het gelaat, licht gevoel in het hoofd of zich flauw voelen, beklemd gevoel op de borst, ademhalingsmoeilijkheden, snelle hartslag of verlies van het bewustzijn (zie ook rubriek 4).

### Diarree

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u last heeft van diarree voordat u dit middel krijgt toegediend. Als u tijdens of na uw behandeling diarree krijgt, **vertel dit dan meteen aan uw arts**.  
Neem geen enkel geneesmiddel om uw diarree te behandelen zonder dit eerst met uw arts te bespreken (zie ook rubriek 4).

### Reacties op de infuusplaats

Dit middel wordt gegeven door middel van een infusie (indruppeling) rechtstreeks in een ader. **Vertel het uw arts of verpleegkundige** als u tijdens of na uw behandeling een van de volgende reacties opmerkt op de infuusplaats: roodheid van de huid, huiduitslag, ontsteking of pijn of gevoeligheid.

### Nieuwe infectie

Hoewel dit middel bepaalde bacteriën bestrijdt, kunnen andere bacteriën en schimmels blijven groeien. Dit heet 'overgroei' of 'superinfectie'. Uw arts zal u nauwlettend controleren op nieuwe infecties of de behandeling met dit middel stopzetten en u zo nodig een andere behandeling geven.

### Pancreatitis

Ernstige pijn in de buik en rug met koorts kunnen tekenen zijn van ontsteking van de alvleesklier. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een of meer van deze bijwerkingen opmerkt tijdens uw behandeling met dit middel.

### Leverproblemen

Neem contact op met uw arts als u leverproblemen of overgewicht heeft, met name als u ook itraconazol (een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties), ritonavir (een geneesmiddel voor de behandeling van virusinfecties) of claritromycine (een antibioticum) gebruikt, aangezien uw arts u op bijwerkingen zal controleren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar aangezien het middel bij deze patiëntengroepen niet voldoende is onderzocht. Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar omdat het middel blijvende effecten op hun tanden kan hebben, zoals verkleuring.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Xerava nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Het gaat hierbij onder meer om rifampicine en claritromycine (antibiotica), fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van epilepsie), sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en angst), itraconazol (een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties), ritonavir, atazanavir, lopinavir en saquinavir (geneesmiddelen voor de behandeling van virusinfecties) en ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de afweer te onderdrukken).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend. Het wordt afgeraden om tijdens de zwangerschap Xerava te gebruiken omdat het middel:

- de tanden van uw ongeboren kind blijvend kan verkleuren;
- de natuurlijke vorming van de botten van uw ongeboren kind kan vertragen.

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Langdurig gebruik van andere soortgelijke antibiotica door moeders die borstvoeding geven, kan de tanden van het kind blijvend verkleuren. Neem contact op met uw arts voordat u uw baby borstvoeding gaat geven.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en op het vermogen om veilig machines te bedienen. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich duizelig, licht in het hoofd of onvast voelt nadat u dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen.

### **3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?**

Dit middel wordt bij u toegediend door een arts of verpleegkundige.

De aanbevolen dosering voor volwassenen is gebaseerd op het lichaamsgewicht en bedraagt 1 mg/kg om de 12 uur.

Uw arts kan uw dosering verhogen (1,5 mg/kg om de 12 uur) als u andere geneesmiddelen gebruikt, waaronder rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne of sint-janskruid.

U krijgt het middel toegediend door middel van een indruppeling rechtstreeks in een ader (intraveneus) in ongeveer 1 uur.

Een behandeling duurt gewoonlijk 4 tot 14 dagen. Uw arts zal beslissen hoe lang u moet worden behandeld.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Dit middel wordt bij u in het ziekenhuis toegediend door een arts of verpleegkundige. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt toegediend. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u vreest dat u mogelijk te veel van dit middel heeft gekregen.

### **Heeft u een dosis overgeslagen?**

Dit middel wordt bij u in het ziekenhuis toegediend door een arts of verpleegkundige. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat u een dosis overslaat. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u vreest dat u een dosis heeft overgeslagen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Roep onmiddellijk medische hulp in** als u vermoedt dat u een anafylactische reactie heeft of een van de volgende verschijnselen krijgt terwijl u met dit middel wordt behandeld:

- huiduitslag
- zwelling van het gezicht
- licht gevoel in het hoofd of zich flauw voelen
- beklemd gevoel op de borst
- ademhalingsmoeilijkheden
- snelle hartslag
- verlies van het bewustzijn

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige** als u tijdens of na uw behandeling diarree krijgt. Neem geen enkel geneesmiddel om uw diarree te behandelen zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

### **Andere bijwerkingen**

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):



- misselijkheid
- braken
- ontsteking en pijn als gevolg van bloedstolsels op de injectieplaats (tromboflebitis)
- ontsteking van een ader die pijn en zwelling veroorzaakt (flebitis)
- roodheid of zwelling op de injectieplaats

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- diarree
- allergische reactie
- ontsteking van de alvleesklier die ernstige pijn in de buik of rug veroorzaakt (pancreatitis)
- huiduitslag
- duizeligheid
- hoofdpijn
- meer transpireren
- abnormale bloedtestuitslagen voor de lever

Vertel het aan uw arts of verpleegkundige als u een of meer van deze bijwerkingen heeft.

#### Andere tetracycline-antibiotica

Er is melding gedaan van andere bijwerkingen met andere tetracycline-antibiotica, waaronder minocycline en doxycycline. Het gaat onder meer om gevoeligheid voor licht, hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen of abnormale bloedtests. Vertel het aan uw arts of verpleegkundige als u een of meer van deze bijwerkingen opmerkt tijdens uw behandeling met dit middel.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de injectieflacon en de verpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). De injectieflacon in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Wanneer van het poeder eenmaal een gebruiksklare verdunde oplossing is gemaakt, moet deze onmiddellijk aan u worden toegediend. Zo niet, dan kan de oplossing bij kamertemperatuur worden bewaard en binnen 12 uur worden gebruikt.

Gereconstitueerd Xerava dient een heldere, lichtgele tot oranje oplossing te zijn. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze deeltjes lijkt te bevatten of als de oplossing troebel is.

#### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is eravacycline. Elke injectieflacon bevat 50 mg eravacycline.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), zoutzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

### Hoe ziet Xerava eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xerava is een lichtgele tot donkergele koek in een glazen injectieflacon van 10 ml. Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat) zal worden gereconstitueerd in de injectieflacon met 5 ml water voor injectie. In het ziekenhuis wordt de gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon genomen en toegevoegd aan een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Xerava is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon of multiverpakkingen bestaande uit 12 dozen die elk 1 injectieflacon bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

<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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Belangrijk: raadpleeg vóór het voorschrijven de samenvatting van de productkenmerken.

Xerava moet worden gereconstitueerd met water voor injectie en vervolgens worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Xerava mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor opeenvolgende infusie van verschillende geneesmiddelen, dient de lijn vóór en na infusie te worden gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

De dosis moet worden berekend op basis van het gewicht van de patiënt; 1 mg/kg lichaamsgewicht.

### ***Instructies voor reconstitutie***

Bij de bereiding van de infusieoplossing moet een aseptische techniek worden toegepast. Elke injectieflacon moet met 5 ml water voor injectie worden gereconstitueerd en voorzichtig worden gezwenkt tot het poeder volledig is opgelost. Schudden of snelle bewegingen dienen te worden vermeden, aangezien dit schuimvorming kan veroorzaken.

Gereconstitueerd Xerava dient een heldere, lichtgele tot oranje oplossing te zijn. De oplossing mag niet worden gebruikt als er deeltjes aanwezig zijn of als de oplossing troebel is.

### ***Bereiding van de infusieoplossing***

Bij toediening moet de gereconstitueerde oplossing verder worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Het berekende volume van de gereconstitueerde oplossing moet aan de infuuszak worden toegevoegd tot een doelconcentratie van 0,3 mg/ml binnen een bereik van 0,2 tot 0,6 mg/ml. Zie voorbeeldberekeningen in tabel 1.

Draai de zak voorzichtig om om de oplossing te mengen.

**Tabel 1 Voorbeeldberekeningen voor gewichten variërend van 40 kg tot 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Gewicht patiënt (kg)</b>	<b>Totale dosis (mg)</b>	<b>Aantal injectieflacons voor reconstitutie</b>	<b>Totaal te verdunnen volume (ml)</b>	<b>Aanbevolen grootte infuuszak</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> De exacte dosis moet worden berekend op basis van het specifieke gewicht van de patiënt.

Voor patiënten met een gewicht van  $\geq 40$  kg – 49 kg:

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 100 ml.

Voor patiënten met een gewicht van **50 kg – 100 kg**:

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 250 ml.

Voor patiënten met een gewicht **>100 kg**:

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 500 ml.

### ***Infusie***

De infusieoplossing dient vóór toediening visueel op zwevende deeltjes te worden geïnspecteerd. Gereconstitueerde en verdunde oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die er troebel uit zien, dienen te worden weggegooid.

Na verdunning wordt Xerava intraveneus toegediend in ongeveer 1 uur. Het aanbevolen doseringsschema van Xerava is 1 mg/kg om de 12 uur gedurende 4 tot 14 dagen.

De gereconstitueerde en verdunde oplossing mag uitsluitend door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Deze oplossing mag niet als intraveneuze bolus worden toegediend.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik; alle ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Xerava 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie eravacycline**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Xerava en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Xerava en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Xerava?**

Xerava is een antibioticum dat de werkzame stof eravacycline bevat. Het behoort tot een groep antibiotica met de naam 'tetracyclinen', die de groei van bepaalde infectieuze bacteriën stopzetten.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een gecompliceerde infectie in de buik.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor tetracycline-antibiotica (bijvoorbeeld minocycline en doxycycline), omdat u dan ook allergisch kunt zijn voor eravacycline.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt, als u zich zorgen maakt over een van het volgende:

##### Anafylactische reacties

Er is melding gedaan van anafylactische (allergische) reacties met andere tetracycline-antibiotica. Deze kunnen plotseling ontstaan en kunnen levensbedreigend zijn. **Roep onmiddellijk medische hulp in** als u vermoedt dat u een anafylactische reactie heeft terwijl u met dit middel wordt behandeld. Verschijnselen waar u op moet letten zijn onder meer huiduitslag, zwelling van het gelaat, licht gevoel

in het hoofd of zich flauw voelen, beklemd gevoel op de borst, ademhalingsmoeilijkheden, snelle hartslag of verlies van het bewustzijn (zie ook rubriek 4).

#### Diarree

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u last heeft van diarree voordat u dit middel krijgt toegediend. Als u tijdens of na uw behandeling diarree krijgt, **vertel dit dan meteen aan uw arts**.

Neem geen enkel geneesmiddel om uw diarree te behandelen zonder dit eerst met uw arts te bespreken (zie ook rubriek 4).

#### Reacties op de infuusplaats

Dit middel wordt gegeven door middel van een infusie (indruppeling) rechtstreeks in een ader. **Vertel het uw arts of verpleegkundige** als u tijdens of na uw behandeling een van de volgende reacties opmerkt op de infuusplaats: roodheid van de huid, huiduitslag, ontsteking of pijn of gevoeligheid.

#### Nieuwe infectie

Hoewel dit middel bepaalde bacteriën bestrijdt, kunnen andere bacteriën en schimmels blijven groeien. Dit heet 'overgroei' of 'superinfectie'. Uw arts zal u nauwlettend controleren op nieuwe infecties of de behandeling met dit middel stopzetten en u zo nodig een andere behandeling geven.

#### Pancreatitis

Ernstige pijn in de buik en rug met koorts kunnen tekenen zijn van ontsteking van de alvleesklier. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een of meer van deze bijwerkingen opmerkt tijdens uw behandeling met dit middel.

#### Leverproblemen

Neem contact op met uw arts als u leverproblemen of overgewicht heeft, met name als u ook itraconazol (een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties), ritonavir (een geneesmiddel voor de behandeling van virusinfecties) of claritromycine (een antibioticum) gebruikt, aangezien uw arts u op bijwerkingen zal controleren.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar aangezien het middel bij deze patiëntengroepen niet voldoende is onderzocht. Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 8 jaar omdat het middel blijvende effecten op hun tanden kan hebben, zoals verkleuring.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Xerava nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Het gaat hierbij onder meer om rifampicine en claritromycine (antibiotica), fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van epilepsie), sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en angst), itraconazol (een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties), ritonavir, atazanavir, lopinavir en saquinavir (geneesmiddelen voor de behandeling van virusinfecties) en ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om de afweer te onderdrukken).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend. Het wordt afgeraden om tijdens de zwangerschap Xerava te gebruiken omdat het middel:

- de tanden van uw ongeborn kind blijvend kan verkleuren;
- de natuurlijke vorming van de botten van uw ongeborn kind kan vertragen.

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Langdurig gebruik van andere soortgelijke antibiotica door moeders die borstvoeding geven, kan de tanden van het kind blijvend verkleuren. Neem contact op met uw arts voordat u uw baby borstvoeding gaat geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit middel kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en op het vermogen om veilig machines te bedienen. Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich duizelig, licht in het hoofd of onvast voelt nadat u dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen.

### **3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?**

Dit middel wordt bij u toegediend door een arts of verpleegkundige.

De aanbevolen dosering voor volwassenen is gebaseerd op het lichaamsgewicht en bedraagt 1 mg/kg om de 12 uur.

Uw arts kan uw dosering verhogen (1,5 mg/kg om de 12 uur) als u andere geneesmiddelen gebruikt, waaronder rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne of sint-janskruid.

U krijgt het middel toegediend door middel van een indruppeling rechtstreeks in een ader (intraveneus) in ongeveer 1 uur.

Een behandeling duurt gewoonlijk 4 tot 14 dagen. Uw arts zal beslissen hoe lang u moet worden behandeld.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Dit middel wordt bij u in het ziekenhuis toegediend door een arts of verpleegkundige. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt toegediend. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u vreest dat u mogelijk te veel van dit middel heeft gekregen.

### **Heeft u een dosis overgeslagen?**

Dit middel wordt bij u in het ziekenhuis toegediend door een arts of verpleegkundige. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat u een dosis overslaat. Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u vreest dat u een dosis heeft overgeslagen.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Roep onmiddellijk medische hulp in** als u vermoedt dat u een anafylactische reactie heeft of een van de volgende verschijnselen krijgt terwijl u met dit middel wordt behandeld:

- huiduitslag
- zwelling van het gezicht
- licht gevoel in het hoofd of zich flauw voelen
- beklemd gevoel op de borst
- ademhalingsmoeilijkheden
- snelle hartslag
- verlies van het bewustzijn

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige** als u tijdens of na uw behandeling diarree krijgt. Neem geen enkel geneesmiddel om uw diarree te behandelen zonder dit eerst met uw arts te bespreken.



## Andere bijwerkingen

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op 10 gebruikers):

- misselijkheid
- braken
- ontsteking en pijn als gevolg van bloedstolsels op de injectieplaats (tromboflebitis)
- ontsteking van een ader die pijn en zwelling veroorzaakt (flebitis)
- roodheid of zwelling op de injectieplaats

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- diarree
- allergische reactie
- ontsteking van de alveesklier die ernstige pijn in de buik of rug veroorzaakt (pancreatitis)
- huiduitslag
- duizeligheid
- hoofdpijn
- meer transpireren
- abnormale bloedtestuitslagen voor de lever

Vertel het aan uw arts of verpleegkundige als u een of meer van deze bijwerkingen heeft.

### Andere tetracycline-antibiotica

Er is melding gedaan van andere bijwerkingen met andere tetracycline-antibiotica, waaronder minocycline en doxycycline. Het gaat onder meer om gevoeligheid voor licht, hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen of abnormale bloedtests. Vertel het aan uw arts of verpleegkundige als u een of meer van deze bijwerkingen opmerkt tijdens uw behandeling met dit middel.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de injectieflacon en de verpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C). De injectieflacon in de verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Wanneer van het poeder eenmaal een gebruiksklare verdunde oplossing is gemaakt, moet deze onmiddellijk aan u worden toegediend. Zo niet, dan kan de oplossing bij kamertemperatuur worden bewaard en binnen 12 uur worden gebruikt.

Gereconstitueerd Xerava dient een heldere, lichtgele tot oranje oplossing te zijn. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze deeltjes lijkt te bevatten of als de oplossing troebel is.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eravacycline. Elke injectieflacon bevat 100 mg eravacycline.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E421), zoutzuur (voor pH-aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing).

### Hoe ziet Xerava eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xerava is een lichtgele tot donkergele koek in een glazen injectieflacon van 10 ml. Het poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat) zal worden gereconstitueerd in de injectieflacon met 5 ml water voor injectie of met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. In het ziekenhuis wordt de gereconstitueerde oplossing uit de injectieflacon genomen en toegevoegd aan een infuuszak met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Xerava is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon, 10 injectieflacons of multiverpakkingen bestaande uit 12 dozen die elk 1 injectieflacon bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

### Fabrikant

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

<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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Belangrijk: raadpleeg vóór het voorschrijven de samenvatting van de productkenmerken.

Xerava moet worden gereconstitueerd met water voor injectie of met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie en vervolgens worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Xerava mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Indien dezelfde intraveneuze lijn wordt gebruikt voor opeenvolgende infusie van verschillende geneesmiddelen, dient de lijn vóór en na infusie te worden gespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

De dosis moet worden berekend op basis van het gewicht van de patiënt; 1 mg/kg lichaamsgewicht.

***Instructies voor reconstitutie***

Bij de bereiding van de infusieoplossing moet een aseptische techniek worden toegepast. Elke injectieflacon moet met 5 ml water voor injectie of met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gereconstitueerd en voorzichtig worden gezwenkt tot het poeder volledig is opgelost. Schudden of snelle bewegingen dienen te worden vermeden, aangezien dit schuimvorming kan veroorzaken.

Gereconstitueerd Xerava dient een heldere, lichtgele tot oranje oplossing te zijn. De oplossing mag niet worden gebruikt als er deeltjes aanwezig zijn of als de oplossing troebel is.

***Bereiding van de infusieoplossing***

Bij toediening moet de gereconstitueerde oplossing verder worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Het berekende volume van de gereconstitueerde oplossing moet aan de infuuszak worden toegevoegd tot een doelconcentratie van 0,3 mg/ml binnen een bereik van 0,2 tot 0,6 mg/ml. Zie voorbeeldberekeningen in tabel 1.

Draai de zak voorzichtig om om de oplossing te mengen.

**Tabel 1 Voorbeeldberekeningen voor gewichten variërend van 40 kg tot 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Gewicht patiënt (kg)</b>	<b>Totale dosis (mg)</b>	<b>Aantal injectieflacons voor reconstitutie</b>	<b>Totaal te verdunnen volume (ml)</b>	<b>Aanbevolen grootte infuuszak</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> De exacte dosis moet worden berekend op basis van het specifieke gewicht van de patiënt.

Voor patiënten met een gewicht van **≥ 40 kg – 49 kg:**

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 100 ml.

Voor patiënten met een gewicht van **50 kg – 100 kg:**

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 250 ml.

Voor patiënten met een gewicht >100 kg:

Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing op basis van het gewicht van de patiënt en spuit dit in een infuuszak van 500 ml.

### ***Infusie***

De infusieoplossing dient vóór toediening visueel op zwevende deeltjes te worden geïnspecteerd. Gereconstitueerde en verdunde oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of die er troebel uit zien, dienen te worden weggegooid.

Na verdunning wordt Xerava intraveneus toegediend in ongeveer 1 uur. Het aanbevolen doseringsschema van Xerava is 1 mg/kg om de 12 uur gedurende 4 tot 14 dagen.

De gereconstitueerde en verdunde oplossing mag uitsluitend door middel van intraveneuze infusie worden toegediend. Deze oplossing mag niet als intraveneuze bolus worden toegediend.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik; alle ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.