

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xerava 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert hetteglass inneholder 50 mg eravasyklin.

Etter rekonstitusjon inneholder hver ml 10 mg eravasyklin.

Etter ytterligere fortykning inneholder 1 ml 0,3 mg eravasyklin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Blekgul til mørkegul pulverkake.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

Xerava er indisert til behandling av kompliserte intraabdominale infeksjoner (cIAI) hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Anbefalt doseregime er 1 mg/kg eravasyklin hver 12. time i 4 til 14 dager.

#### *Sterke CYP3A4-indusere*

Hos pasienter som samtidig får sterke CYP3A4-indusere, er anbefalt doseregime 1,5 mg/kg eravasyklin hver 12. time i 4 til 14 dager (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Dosejustering hos eldre pasienter er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som gjennomgår hemodialyse. Eravasyklin kan administreres uten hensyn til tidspunkter for hemodialyse (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Xerava hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Xerava bør ikke brukes til barn under 8 år fordi det gir misfargede tenner (se pkt. 4.4 og 4.6).

## Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Xerava administreres bare ved intravenøs infusjon gjennom omtrent 1 time (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor antibiotika i tetrasyklinklassen.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Anafylaktiske reaksjoner

Alvorlige og av og til dødelige overfølsomhetsreaksjoner er mulig og har vært rapportert for andre antibiotika i tetrasyklinklassen (se pkt. 4.3). I tilfelle overfølsomhetsreaksjoner må behandlingen med eravasyklin seponeres umiddelbart, og egnede nødtiltak må igangsettes.

#### *Clostridioides difficile*-assosiert diaré

Det er rapportert om antibiotikaassosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt ved bruk av nesten alle antibiotika, og den kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Det er viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som møter med diaré under eller etter behandling med eravasyklin (se pkt. 4.8). Under slike omstendigheter bør seponering av eravasyklin og bruk av støttetiltak sammen med administrasjon av spesifikk behandling for *Clostridioides difficile* vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikk bør ikke gis.

#### Reaksjoner på infusjonsstedet

Eravasyklin administreres via intravenøs infusjon, ved bruk av en infusjonstid på omtrent 1 time for å minimere risikoen for reaksjoner på infusjonsstedet. Erytem, smerter/ømhet, flebitt og tromboflebitt på infusjonsstedet ble observert ved intravenøs eravasyklin under kliniske studier (se pkt. 4.8). Ved alvorlige reaksjoner bør behandling med eravasyklin seponeres til et nytt intravenøst tilgangssted etableres. Ytterligere tiltak for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av reaksjoner på infusjonsstedet omfatter å redusere infusjonshastigheten og/eller -konsentrasjonen for eravasyklin.

#### Ikke-følsomme mikroorganismer

Langvarig bruk kan føre til overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer, inkludert sopp. Om superinfeksjon oppstår under behandling, kan det være nødvendig å avbryte behandlingen. Andre egnede tiltak bør settes i gang og alternativ antimikrobiell behandling bør vurderes, i samsvar med eksisterende retningslinjer for behandling.

#### Pankreatitt

Det har vært rapportert om pankreatitt med eravasyklin som i noen tilfeller har vært alvorlig (se pkt. 4.8). Om pankreatitt mistenkes, bør behandlingen med eravasyklin seponeres.

#### Pediatrik populasjon

Xerava bør ikke brukes under tannutvikling (i andre og tredje trimester av graviditeten og hos barn under 8 år) da det kan forårsake permanent misfarging av tenner (gul-grå-brunt) (se pkt. 4.2 og 4.6).

### Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere

Legemidler som inducerer CYP3A4, forventes å øke frekvensen på og omfanget av metabolismen av eravasyklin. CYP3A4-indusere utøver sin effekt tidsavhengig og kan trenge minst 2 uker for å nå maksimal effekt etter innføring. Omvendt kan det ta minst 2 uker å redusere CYP3A4-induksjon ved seponering. Samtidig administrasjon av sterke CYP3A4-indusere (som fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, johannesurt) forventes å redusere effekten av eravasyklin (se pkt. 4.2 og 4.5).

### Pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon

Eksposeringen kan økes hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Derfor bør slike pasienter overvåkes for bivirkninger (se pkt. 4.8), særlig om disse pasientene er overvektige og/eller behandles med sterke CYP3A-hemmere der eksposeringen kan økes ytterligere (se pkt. 4.5 og 5.2). I disse tilfellene er det ikke mulig å gi anbefalinger om dosering.

### Begrensninger i kliniske data

Ved kliniske studier av cIAI, var det ingen immunkompromitterte pasienter, og hoveddelen av pasientene (80 %) hadde APACHE II-skår <10 ved baseline; 5,4 % av pasientene hadde samtidig bakteriemi ved baseline; 34 % av pasientene hadde komplisert appendisitt.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til eravasyklin

Samtidig administrasjon av den sterke CYP 3A4/3A5-induseren rifampicin endret farmakokinetikken til eravasyklin, reduserte eksposeringen med omtrent 32 % og økte clearance med omtrent 54 %. Eravasyklindosen bør økes med omtrent 50 % (1,5 mg/kg intravenøst q12h) når den administreres samtidig med rifampicin eller andre sterke CYP3A-indusere, som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (se pkt 4.2 og 4.4).

Samtidig administrasjon av den sterke CYP3A-hemmeren itraconazol endret farmakokinetikken til eravasyklin.  $C_{max}$  økte med omtrent 5 % og  $AUC_{0-24}$  med omtrent 23 % og clearance ble redusert. Den økte eksposeringen er trolig ikke klinisk signifikant, og derfor trengs ingen dosejustering når eravasyklin administreres samtidig med CYP3A-hemmere. Pasienter som får sterke CYP3A-hemmere (for eksempel ritonavir, itraconazol, klaritromycin) sammen med en kombinasjon av faktorer som kan øke eksposeringen, som alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller fedme, bør overvåkes for bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

*In vitro* ble eravasyklin påvist å være et substrat for transportørene P-gp, OATP1B1 og OATP1B3. En legemiddel-legemiddel-interaksjon *in vivo* kan ikke utelukkes, og samtidig administrasjon av eravasyklin og andre legemidler som hemmer disse transportørene (eksempler på OATP1B1/3-hemmere: atazanavir, cyklosporin, lopinavir og saquinavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av eravasyklin.

### Potensialet for at eravasyklin påvirker farmakokinetikken til andre legemidler

*In vitro* er ikke eravasyklin og dets metabolitter hemmere eller inducere av CYP-enzymene eller transportproteiner (se pkt. 5.2). Interaksjoner med legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportørene, er derfor usannsynlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av eravasyklin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Som for andre antibiotika i tetrasyklklassen, kan eravasyklin forårsake permanente tanndefekter (misfarging og emaljeskader) og forsinket bendannelse hos fosteret som eksponeres *in utero* i andre og tredje trimester på grunn av akkumulering i vev med høy kalsiumomsetning og dannelse av kalsiumchelatkomplekser (se pkt. 4.4 og 5.3). Xerava er ikke anbefalt under graviditet, med mindre den kliniske lidelsen til kvinnen krever behandling med eravasyklin.

### Fertile kvinner

Fertile kvinner bør unngå å bli gravide mens de bruker eravasyklin.

### Amming

Det er ukjent om eravasyklin og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eravasyklin og dets metabolitter i brystmelk (se pkt. 5.3).

Langsiktig bruk av andre tetrasykliner under amming kan føre til signifikant absorpsjon hos barnet som ammes, og anbefales ikke på grunn av risikoen for misfarging av tenner og forsinket ossifikasjon hos barnet som ammes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Xerava skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Det finnes ikke tilgjengelige data om effekten av eravasyklin på fertilitet. Eravasyklin påvirket ikke paring og fertilitet hos hannrotter ved klinisk relevant eksponering (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Eravasyklin kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå etter administrasjon av eravasyklin (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

Ved kliniske studier var den vanligste bivirkningen hos pasienter med cIAI som ble behandlet med eravasyklin (n=576): kvalme (3,0 %), oppkast, flebitt på infusjonsstedet (1,9 % for hver), flebitt (1,4 %), trombose på infusjonsstedet (0,9 %), diaré (0,7 %), erytem på karpunksjonsstedet (0,5 %), hyperhidrose, tromboflebitt, hypoestesi på infusjonsstedet og hodepine (0,3 % hver), som generelt sett hadde mild eller moderat alvorlighetsgrad.

### Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble identifisert for eravasyklin er angitt i tabell 1. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRAs organklassesystem og frekvenskonvensjon. Frekvenskategoriene er basert på følgende konvensjoner: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1** Tabell over bivirkninger av eravasyklin ved kliniske studier

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Hodepine
Karsykdommer	Tromboflebitt <sup>a</sup> Flebitt <sup>b</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Pankreatitt Diaré
Sykdommer i lever og galleveier		Økt aspartataminotransferase (ASAT) Økt alaninaminotransferase (ALAT) Hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Hyperhidrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på infusjonsstedet <sup>c</sup>	

- Tromboflebitt omfatter de foretrukne termene tromboflebitt og trombose på infusjonsstedet.
- Flebitt omfatter de foretrukne termene flebitt, flebitt på infusjonsstedet, overflatisk flebitt og flebitt på injeksjonsstedet.
- Reaksjon på infusjonsstedet omfatter de foretrukne termene erytem på injeksjonsstedet, hypoestesi på infusjonsstedet, erytem på karpunksjonsstedet og smerter på karpunksjonsstedet.

### Beskrivelse av valgte bivirkninger

#### *Reaksjoner på infusjonsstedet*

Det er rapportert om milde til moderate reaksjoner på infusjonsstedet, inkludert smerter eller ubehag, erytem og hovenhet eller inflammasjon på injeksjonsstedet samt overflatisk tromboflebitt og/eller flebitt hos pasienter som er behandlet med eravasyklin. Reaksjoner på infusjonsstedet kan lindres ved å redusere infusjonskonsentrasjonen eller infusjonshastigheten av eravasyklin.

#### *Klasseeffekter av tetrasykliner*

Bivirkninger av tetrasykliner som klasse omfatter fotosensitivitet, *pseudotumor cerebri* og antianabolsk virkning, som har ført til økt ureanitrogen i blodet, azotaemi, acidose og hyperfosfatemi.

#### *Diaré*

Klasseeffekter av antibiotika omfatter pseudomembranøs kolitt og for overvekst av ikke-følsomme organismer, inkludert sopp (se pkt. 4.4). Ved kliniske studier oppsto behandlingsrelatert diaré hos 0,7 % av pasientene. Alle tilfellene var av mild til moderat alvorlighetsgrad.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Ved studier der det ble administrert opptil 3 mg/kg eravasyklin til friske frivillige er det observert at doser høyere enn anbefalt dose fører til høyere forekomst av kvalme og oppkast.

I tilfeller av mistenkt overdose bør Xerava seponeres og pasienten overvåkes for bivirkninger.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tetrasykliner ATC-kode: J01A A13.

#### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til eravasyklin omfatter forstyrning av den bakterielle proteinsyntesen. Eravasyklin bindes til 30S-ribosomal-subenheten og dermed forhindrer innlemming av aminosyrerester i forlengede peptidkjeder.

C-7- og C-9 substitusjonene i eravasyklin er ikke til stede i naturlig forekommende eller halvsyntetiske tetrasykliner, og substitusjonsmønsteret medfører mikrobiologiske aktiviteter, inkludert retensjon av *in vitro*-potency mot grampositive og gramnegative stammer som uttrykker tetrasyklinspesifikk(e) resistensmekanisme(r) (dvs., utstrømming mediert av tet(A), tet(B) og tet(K); ribosomal beskyttelse som kodet av tet(M) og tet(Q)). Eravasyklin er ikke et substrat for MepA-pumpen i *Staphylococcus aureus* som er beskrevet som resistensmekanisme for tigesyklin. Eravasyklin er heller ikke påvirket av aminoglykosidinaktiverende eller -modifiserende enzymer.

#### Resistensmekanisme

Resistens mot eravasyklin er observert i *Enterococcus* som har mutasjoner i rpsJ. Det finnes ingen målbasert kryssresistens mellom eravasyklin og andre klasser av antibiotika, som kinoloner, penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer.

Andre bakterielle resistensmekanismer som potensielt kan påvirke eravasyklin, er forbundet med oppregulert, ikke-spesifikk, iboende multi-drug resistent (MDR) utstrømming.

#### Brytningspunkter for følsomhetstesting

Brytningspunkter for minste hemmende konsentrasjon (MIC) påvist av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er for eravasyklin:

**Tabell 2 Minste hemmende konsentrasjonsbruddpunkter for eravasyklin for ulike patogener**

Patogen	MIC-brytningspunkter (mikrog/ml)	
	Sensitive (S ≤)	Resistente (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

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske effekter

Området under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) delt på minste hemmende konsentrasjon (MIC) av eravasyklin har vist seg å være den best prediktoren for effekt *in vitro*. Steady state-eksponeringsnivåer i mennesket ble brukt i en kjemostat, og dette ble bekreftet *in vivo* i dyremodeller av infeksjon.

#### Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt er påvist ved kliniske studier mot patogenene oppført for cIAI som var følsomme for eravasyklin *in vitro*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*

- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Viridans Streptococcus spp.*

#### Antibakteriell aktivitet mot andre relevante patogener

*In vitro*-data antyder at følgende patogener ikke er følsomme for eravasyklin:

- *Pseudomonas aeruginosa*

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xerava i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved cIAI (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Eravasyklin administreres intravenøst og har derfor 100 % biotilgjengelighet.

Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for eravasyklin etter enkle og multiple intravenøse infusjoner (60 minutter) på 1 mg/kg administrert til friske voksne hver 12. time, er vist i tabell 3.

**Tabell 3 Gjennomsnittlig (% CV) plasmafarmakokinetiske parametere for eravasyklin etter en eller flere intravenøse infusjoner til friske voksne**

Eravasyklindosering		PK-parametere aritmetisk middelerdi (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (t)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (t)
1,0 mg/kg intravenøst hver 12. time (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> Gjennomsnitt (område)

<sup>b</sup> AUC for dag 1 = AUC<sub>0-12</sub> etter første dose og AUC for dag 10 = steady state AUC<sub>0-12</sub>

### Distribusjon

Binding *in vitro* av eravasyklin til humane plasmaproteiner øker med økte konsentrasjoner, med 79 %, 86 % og 90 % (bundet) ved henholdsvis 0,1, 1 og 10 mikrog/ml. Gjennomsnittlig (% CV) distribusjonsvolum ved steady-state hos friske normale frivillige etter 1 mg/kg hver 12. time er omtrent 321 l (6,35), som er mer enn totalt vanninnhold i kroppen.

### Biotransformasjon

Uendret eravasyklin er den største legemiddelrelaterte komponenten i human plasma og urin. Eravasyklin metaboliseres primært av CYP3A4- og FMO-mediert oksidering av pyrrolidinringen til TP-6208, og av den kjemiske epimeriseringen ved C-4 til TP-498. Ytterligere mindre metabolitter dannes ved glukoronidering, oksidering og hydrolyse. TP-6208 og TP-498 anses ikke å være farmakologisk aktive.

Eravasyklin er et substrat for transportørene P-gp, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke for BCRP.



## Eliminasjon

Eravasyklin skilles ut i både urin og feces. Nyreclearance og utskilling via galleveiene og direkte gjennom tarmene utgjør omtrent 35 % og 48 % av total kroppsclearance etter administrasjon av en enkelt intravenøs dose på 60 mg <sup>14</sup>C-eravasyklin.

## Linearitet/ikke-linearitet

C<sub>max</sub> og AUC for eravasyklin hos friske voksne øker omtrent proporsjonalt med en doseøkning. Det er omtrent 45 % akkumulering etter intravenøs dosering av 1 mg/kg hver 12. time.

I en rekke kliniske studier der det ble gitt multiple intravenøse doser innenfor området av eravasyklin, viste de farmakokinetiske parametrene AUC og C<sub>max</sub> linearitet, men med økte doser blir økningen i både AUC og C<sub>max</sub> noe mindre enn doseproporsjonal.

## Potensielle legemiddelinteraksjoner

Eravasyklin og dets metabolitter er ikke hemmere av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro*. Eravasyklin, TP-498 og TP-6208 er ikke indukere av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Eravasyklin, TP-498 og TP-6208 er ikke hemmere av BCRP-, BSEP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, MATE1- eller MATE2-K-transportører. Metabolittene TP-498 og TP-6208 er ikke hemmere av P-gp *in vitro*.

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Geometrisk gjennomsnittlig minste kvadrat C<sub>max</sub> for eravasyklin ble økt med 8,8 % hos personer med nyresykdom i siste stadium (ESRD) kontra friske personer med 90 % CI -19,4, 45,2. Geometrisk gjennomsnittlig minste kvadrat -AUC<sub>0-inf</sub> for eravasyklin ble redusert med 4,0 % hos personer med ESRD kontra friske personer med 90 % CI -14,0, 12,3.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Geometrisk gjennomsnittlig C<sub>max</sub> for eravasyklin ble økt med henholdsvis 13,9 %, 16,3 %, og 19,7 % for personer med lett (Child-Pugh-klasse A), moderat (Child-Pugh-klasse B), og alvorlig (Child-Pugh-klasse C) nedsatt leverfunksjon kontra friske personer. Geometrisk gjennomsnittlig AUC<sub>0-inf</sub> for eravasyklin ble økt med henholdsvis 22,9 %, 37,9 % og 110,3 % for personer med mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon kontra friske personer.

### *Kjønn*

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av eravasyklin ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i AUC etter kjønn.

### *Eldre (≥ 65 år)*

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av eravasyklin ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til eravasyklin med tanke på alder.

### *Kroppsvekt*

Ved en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det påvist at eravasyklindisposisjon (clearance og volum) var avhengig av kroppsvekt. Resulterende eksponeringsforskjell for eravasyklin med tanke på AUC berettiger imidlertid ingen dosejustering for studert vektområde. Ingen data er tilgjengelig for pasienter som veier over 137 kg. Den potensielle påvirkningen av kraftig fedme på eravasyklineksponering er ikke undersøkt.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ved studier av toksisitet ved gjentatt dose hos rotter, hunder og aper ble det observert lymfoid deplesjon/atrofi i lymfeknuter, milt og thymus, redusert antall erytrocytter, retikulocytter, leukocytter og trombocytter (hunder og aper) i forbindelse med benmargshypocellularitet og gastrointestinale bivirkninger (hunder og aper) ved bruk av eravasyklin. Disse funnene var reversible eller delvis reversible gjennom tilfriskningsperioder på 3 til 7 uker.

Misfarget skjelett (i fravær av histologiske funn), som ikke var fullt ut reversibelt gjennom tilfriskningsperiodene på opptil 7 uker, ble observert hos rotter og aper etter 13 ukers dosering.

Intravenøs administrasjon av høye doser eravasyklin har vært forbundet med kutane reaksjoner (inkludert elveblest, kløe, hovenhet og/eller huderytem) ved studier av rotter og hunder.

I fertilitetsstudier hos hannrotter forårsaket eravasyklin administrert ved omtrent 5 ganger klinisk eksponering (basert på AUC) et betydelig redusert drektighetsantall. Disse funnene var reversible etter en 70-dagers (10-ukers) tilfriskningsperiode, tilsvarende en spermatogen syklus hos rotten. Det ble også gjort funn i hannenes kjønnsorganer under toksisitetsstudiene med gjentatt dose i 14 dager eller 13 uker ved eksponeringer som var over 10 eller 5 ganger så høye som den kliniske eksponeringen basert på AUC. Observasjonene omfattet degenerering av sædlederne, oligospermi og cellerester i bitestiklene, spermatideretensjon i sædlederne, økt spermatidehoderetensjon i sertolicellene og vakuolisering av sertoliceller og nedsatt sædkvalitet. Ingen bivirkninger ble observert på paring eller fertilitet hos hunnrotter.

Ved studier av embryo-/fosterutvikling ble det ikke observert bivirkninger hos rotter ved eksponeringer som kunne sammenlignes med klinisk eksponering hos kaniner ved eksponeringer som var 1,9 ganger høyere enn klinisk eksponering (basert på AUC) hos rotter og kaniner). Doser som var over 2 eller 4 ganger høyere enn kliniske eksponering (basert på AUC) ble forbundet med toksisitet hos moren (kliniske observasjoner, lavere økning av kroppsvekt samt mindre matinntak) og redusert fosterkroppsvekt og forsinket ossifisering av skjelettet i begge arter samt aborter hos kanin.

Dyrestudier viser at eravasyklin krysser placenta og finnes i plasma hos fosteret. Eravasyklin (og dets metabolitter) utskilles i melken hos lakterende rotter.

Eravasyklin er ikke gentoksisk. Karsinogenisitetsstudier med eravasyklin er ikke utført.

Xerava kan potensielt forbli svært vedvarende i ferskvannssediment.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Mannitol (E421)  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Saltsyre (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter rekonstitusjon i hetteglasset er påvist til 1 time ved 25 °C.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortynning er påvist til 72 timer ved 2 °C–8 °C og 12 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må legemidlet brukes umiddelbart-. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og vil vanligvis ikke være lenger enn 72 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre rekonstitusjons-/fortynningsmetoden har blitt foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Oppbevar hetteglasset i esken for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass på 10 ml av type I, med propp av klorbutylgummi og aluminiumshette.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass og multipakninger inneholdende 12 (12 pakninger à 1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

##### Generelle forholdsregler

Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.

Aseptisk teknikk må følges under tilberedning av infusjonsoppløsningen.

##### ***Instruksjoner for rekonstitusjon***

Innholdet i hvert av hetteglassene som er nødvendig, skal rekonstitueres med 5 ml vann til injeksjonsvæsker og vugges forsiktig til pulveret har løst seg helt opp. Risting eller raske bevegelser bør unngås, da det kan forårsake skumdannelse.

Rekonstituert Xerava skal være en klar, blekgul til oransje oppløsning. Oppløsningen bør ikke brukes hvis du legger merke til partikler eller oppløsningen er sløret.

##### ***Tilberedning av infusjonsoppløsningen***

Før administrasjon må den rekonstituerte oppløsningen fortynnes ytterligere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Det beregnede volumet av den rekonstituerte oppløsningen bør tilsettes infusjonsposen til en målkonsentrasjon på 0,3 mg/ml, innenfor et område på 0,2 til 0,6 mg/ml. Se eksempelberegningen i tabell 4.

Snu forsiktig på posen for å blande oppløsningen.

**Tabell 4 Eksempel på beregning for pasienter med vekt i området 40 til 200 kg<sup>1</sup>**

Pasientens vekt (kg)	Total dose (mg)	Antall hetteglass som er nødvendig for rekonstitusjon	Totalt volum som skal fortynnes (ml)	Anbefalt størrelse på infusjonspose
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> Den nøyaktige dosen må beregnes etter spesifikk pasientvekt.

For pasienter som veier  $\geq 40$  kg–**49 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 100 ml.

For pasienter som veier **50 kg–100 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 250 ml.

For pasienter som veier **>100 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 500 ml.

### ***Infusjon***

Oppløsningen må undersøkes visuelt for partikkelutfelling før administrasjon.

Rekonstituert og fortynnet oppløsning med synlige partikler, eller som ser sløret ut, bør forkastes.

Etter fortykning administreres Xerava intravenøst gjennom omtrent 1 time.

Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen må bare administreres som intravenøs infusjon. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Hvis samme intravenøse slange brukes til sekvensiell infusjon av flere forskjellige legemidler, bør slangen skylles før og etter infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

### **Destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1312/001

EU/1/18/1312/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 2018

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xerava 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg eravasyklin.

Etter rekonstitusjon inneholder hver ml 20 mg eravasyklin.

Etter ytterligere fortykning inneholder 1 ml 0,6 mg eravasyklin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat).

Blekgul til mørkegul pulverkake.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

Xerava er indisert til behandling av kompliserte intraabdominale infeksjoner (cIAI) hos voksne (se pkt. 4.4 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Anbefalt doseregime er 1 mg/kg eravasyklin hver 12. time i 4 til 14 dager.

#### *Sterke CYP3A4-indusere*

Hos pasienter som samtidig får sterke CYP3A4-indusere, er anbefalt doseregime 1,5 mg/kg eravasyklin hver 12. time i 4 til 14 dager (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Dosejustering hos eldre pasienter er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som gjennomgår hemodialyse. Eravasyklin kan administreres uten hensyn til tidspunkter for hemodialyse (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Xerava hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Xerava bør ikke brukes til barn under 8 år fordi det gir misfargede tenner (se pkt. 4.4 og 4.6).

## Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Xerava administreres bare ved intravenøs infusjon gjennom omtrent 1 time (se pkt. 4.4).

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor antibiotika i tetrasyklinklassen.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Anafylaktiske reaksjoner

Alvorlige og av og til dødelige overfølsomhetsreaksjoner er mulig og har vært rapportert for andre antibiotika i tetrasyklinklassen (se pkt. 4.3). I tilfelle overfølsomhetsreaksjoner må behandlingen med eravasyklin seponeres umiddelbart, og egnede nødtiltak må igangsettes.

#### *Clostridioides difficile*-assosiert diaré

Det er rapportert om antibiotikaassosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt ved bruk av nesten alle antibiotika, og den kan variere i alvorlighetsgrad fra mild til livstruende. Det er viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som møter med diaré under eller etter behandling med eravasyklin (se pkt. 4.8). Under slike omstendigheter bør seponering av eravasyklin og bruk av støttetiltak sammen med administrasjon av spesifikk behandling for *Clostridioides difficile* vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikk bør ikke gis.

#### Reaksjoner på infusjonsstedet

Eravasyklin administreres via intravenøs infusjon, ved bruk av en infusjonstid på omtrent 1 time for å minimere risikoen for reaksjoner på infusjonsstedet. Erytem, smerter/ømhet, flebitt og tromboflebitt på infusjonsstedet ble observert ved intravenøs eravasyklin under kliniske studier (se pkt. 4.8). Ved alvorlige reaksjoner bør behandling med eravasyklin seponeres til et nytt intravenøst tilgangssted etableres. Ytterligere tiltak for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av reaksjoner på infusjonsstedet omfatter å redusere infusjonshastigheten og/eller -konsentrasjonen for eravasyklin.

#### Ikke-følsomme mikroorganismer

Langvarig bruk kan føre til overvekst av ikke-følsomme mikroorganismer, inkludert sopp. Om superinfeksjon oppstår under behandling, kan det være nødvendig å avbryte behandlingen. Andre egnede tiltak bør settes i gang og alternativ antimikrobiell behandling bør vurderes, i samsvar med eksisterende retningslinjer for behandling.

#### Pankreatitt

Det har vært rapportert om pankreatitt med eravasyklin som i noen tilfeller har vært alvorlig (se pkt. 4.8). Om pankreatitt mistenkes, bør behandlingen med eravasyklin seponeres.

#### Pediatrik populasjon

Xerava bør ikke brukes under tannutvikling (i andre og tredje trimester av graviditeten og hos barn under 8 år) da det kan forårsake permanent misfarging av tenner (gul-grå-brunt) (se pkt. 4.2 og 4.6).

### Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere

Legemidler som inducerer CYP3A4, forventes å øke frekvensen på og omfanget av metabolismen av eravasyklin. CYP3A4-indusere utøver sin effekt tidsavhengig og kan trenge minst 2 uker for å nå maksimal effekt etter innføring. Omvendt kan det ta minst 2 uker å redusere CYP3A4-induksjon ved seponering. Samtidig administrasjon av sterke CYP3A4-indusere (som fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, johannesurt) forventes å redusere effekten av eravasyklin (se pkt. 4.2 og 4.5).

### Pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon

Eksposeringen kan økes hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse C). Derfor bør slike pasienter overvåkes for bivirkninger (se pkt. 4.8), særlig om disse pasientene er overvektige og/eller behandles med sterke CYP3A-hemmere der eksposeringen kan økes ytterligere (se pkt. 4.5 og 5.2). I disse tilfellene er det ikke mulig å gi anbefalinger om dosering.

### Begrensninger i kliniske data

Ved kliniske studier av cIAI, var det ingen immunkompromitterte pasienter, og hoveddelen av pasientene (80 %) hadde APACHE II-skår <10 ved baseline; 5,4 % av pasientene hadde samtidig bakteriemi ved baseline; 34 % av pasientene hadde komplisert appendisitt.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til eravasyklin

Samtidig administrasjon av den sterke CYP 3A4/3A5-induseren rifampicin endret farmakokinetikken til eravasyklin, reduserte eksposeringen med omtrent 32 % og økte clearance med omtrent 54 %. Eravasyklindosen bør økes med omtrent 50 % (1,5 mg/kg intravenøst q12h) når den administreres samtidig med rifampicin eller andre sterke CYP3A-indusere, som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (se pkt 4.2 og 4.4).

Samtidig administrasjon av den sterke CYP3A-hemmeren itraconazol endret farmakokinetikken til eravasyklin.  $C_{max}$  økte med omtrent 5 % og  $AUC_{0-24}$  med omtrent 23 % og clearance ble redusert. Den økte eksposeringen er trolig ikke klinisk signifikant, og derfor trengs ingen dosejustering når eravasyklin administreres samtidig med CYP3A-hemmere. Pasienter som får sterke CYP3A-hemmere (for eksempel ritonavir, itraconazol, klaritromycin) sammen med en kombinasjon av faktorer som kan øke eksposeringen, som alvorlig nedsatt leverfunksjon og/eller fedme, bør overvåkes for bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8).

*In vitro* ble eravasyklin påvist å være et substrat for transportørene P-gp, OATP1B1 og OATP1B3. En legemiddel-legemiddel-interaksjon *in vivo* kan ikke utelukkes, og samtidig administrasjon av eravasyklin og andre legemidler som hemmer disse transportørene (eksempler på OATP1B1/3-hemmere: atazanavir, cyklosporin, lopinavir og saquinavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av eravasyklin.

### Potensialet for at eravasyklin påvirker farmakokinetikken til andre legemidler

*In vitro* er ikke eravasyklin og dets metabolitter hemmere eller inducere av CYP-enzymmer eller transportproteiner (se pkt. 5.2). Interaksjoner med legemidler som er substrater for disse enzymene eller transportørene, er derfor usannsynlig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av eravasyklin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.



Som for andre antibiotika i tetrasyklklassen, kan eravasyklin forårsake permanente tanndefekter (misfarging og emaljeskader) og forsinket bendannelse hos fosteret som eksponeres *in utero* i andre og tredje trimester på grunn av akkumulering i vev med høy kalsiumomsetning og dannelse av kalsiumchelatkompleser (se pkt. 4.4 og 5.3). Xerava er ikke anbefalt under graviditet, med mindre den kliniske lidelsen til kvinnen krever behandling med eravasyklin.

#### Fertile kvinner

Fertile kvinner bør unngå å bli gravide mens de bruker eravasyklin.

#### Amming

Det er ukjent om eravasyklin og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av eravasyklin og dets metabolitter i brystmelk (se pkt. 5.3).

Langsiktig bruk av andre tetrasykliner under amming kan føre til signifikant absorpsjon hos barnet som ammes, og anbefales ikke på grunn av risikoen for misfarging av tenner og forsinket ossifikasjon hos barnet som ammes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Xerava skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Det finnes ikke tilgjengelige data om effekten av eravasyklin på fertilitet. Eravasyklin påvirket ikke paring og fertilitet hos hannrotter ved klinisk relevant eksponering (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Eravasyklin kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan oppstå etter administrasjon av eravasyklin (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofil

Ved kliniske studier var den vanligste bivirkningen hos pasienter med cIAI som ble behandlet med eravasyklin (n=576): kvalme (3,0 %), oppkast, flebitt på infusjonsstedet (1,9 % for hver), flebitt (1,4 %), trombose på infusjonsstedet (0,9 %), diaré (0,7 %), erytem på karpunksjonsstedet (0,5 %), hyperhidrose, tromboflebitt, hypoestesi på infusjonsstedet og hodepine (0,3 % hver), som generelt sett hadde mild eller moderat alvorlighetsgrad.

#### Bivirkningstabell

Bivirkningene som ble identifisert for eravasyklin er angitt i tabell 1. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRAs organklassesystem og frekvenskonvensjon. Frekvenskategoriene er basert på følgende konvensjoner: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1** Tabell over bivirkninger av eravasyklin ved kliniske studier

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet Hodepine
Karsykdommer	Tromboflebitt <sup>a</sup> Flebitt <sup>b</sup>	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast	Pankreatitt Diaré
Sykdommer i lever og galleveier		Økt aspartataminotransferase (ASAT) Økt alaninaminotransferase (ALAT) Hyperbilirubinemi
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Hyperhidrose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på infusjonsstedet <sup>c</sup>	

- Tromboflebitt omfatter de foretrukne termene tromboflebitt og trombose på infusjonsstedet.
- Flebitt omfatter de foretrukne termene flebitt, flebitt på infusjonsstedet, overflattisk flebitt og flebitt på injeksjonsstedet.
- Reaksjon på infusjonsstedet omfatter de foretrukne termene erytem på injeksjonsstedet, hypoestesi på infusjonsstedet, erytem på karpunksjonsstedet og smerter på karpunksjonsstedet.

### Beskrivelse av valgte bivirkninger

#### *Reaksjoner på infusjonsstedet*

Det er rapportert om milde til moderate reaksjoner på infusjonsstedet, inkludert smerter eller ubehag, erytem og hovenhet eller inflammasjon på injeksjonsstedet samt overflattisk tromboflebitt og/eller flebitt hos pasienter som er behandlet med eravasyklin. Reaksjoner på infusjonsstedet kan lindres ved å redusere infusjonskonsentrasjonen eller infusjonshastigheten av eravasyklin.

#### *Klasseeffekter av tetrasykliner*

Bivirkninger av tetrasykliner som klasse omfatter fotosensitivitet, *pseudotumor cerebri* og antianabolsk virkning, som har ført til økt ureanitrogen i blodet, azotaemi, acidose og hyperfosfatemi.

#### *Diaré*

Klasseeffekter av antibiotika omfatter pseudomembranøs kolitt og for overvekst av ikke-følsomme organismer, inkludert sopp (se pkt. 4.4). Ved kliniske studier oppsto behandlingsrelatert diaré hos 0,7 % av pasientene. Alle tilfellene var av mild til moderat alvorlighetsgrad.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Ved studier der det ble administrert opptil 3 mg/kg eravasyklin til friske frivillige er det observert at doser høyere enn anbefalt dose fører til høyere forekomst av kvalme og oppkast. I tilfeller av mistenkt overdose bør Xerava seponeres og pasienten overvåkes for bivirkninger.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, tetrasykliner ATC-kode: J01A A13.

#### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til eravasyklin omfatter forstyrning av den bakterielle proteinsyntesen. Eravasyklin bindes til 30S-ribosomal-subenheten og dermed forhindrer innlemming av aminosyrerester i forlengede peptidkjeder.

C-7- og C-9 substitusjonene i eravasyklin er ikke til stede i naturlig forekommende eller halvsyntetiske tetrasykliner, og substitusjonsmønsteret medfører mikrobiologiske aktiviteter, inkludert retensjon av *in vitro*-potency mot grampositive og gramnegative stammer som uttrykker tetrasyklinspesifikk(e) resistensmekanisme(r) (dvs., utstrømming mediert av tet(A), tet(B) og tet(K); ribosomal beskyttelse som kodet av tet(M) og tet(Q)). Eravasyklin er ikke et substrat for MepA-pumpen i *Staphylococcus aureus* som er beskrevet som resistensmekanisme for tigesyklin. Eravasyklin er heller ikke påvirket av aminoglykosidinaktiverende eller -modifiserende enzymer.

#### Resistensmekanisme

Resistens mot eravasyklin er observert i *Enterococcus* som har mutasjoner i rpsJ. Det finnes ingen målbasert kryssresistens mellom eravasyklin og andre klasser av antibiotika, som kinoloner, penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer.

Andre bakterielle resistensmekanismer som potensielt kan påvirke eravasyklin, er forbundet med oppregulert, ikke-spesifikk, iboende multi-drug resistent (MDR) utstrømming.

#### Brytningspunkter for følsomhetstesting

Brytningspunkter for minste hemmende konsentrasjon (MIC) påvist av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er for eravasyklin:

**Tabell 2 Minste hemmende konsentrasjonsbrytningspunkter for eravasyklin for andre patogener**

Patogen	MIC-brytningspunkter (mikrog/ml)	
	Sensitive (S ≤)	Resistente (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

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske effekter

Området under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) delt på minste hemmende konsentrasjon (MIC) av eravasyklin har vist seg å være den best prediktoren for effekt *in vitro*. Steady state-eksponeringsnivåer i mennesket ble brukt i en kjemostat, og dette ble bekreftet *in vivo* i dyremodeller av infeksjon.

### Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt er påvist ved kliniske studier mot patogenene oppført for cIAI som var følsomme for eravasyklin *in vitro*:

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

### Antibakteriell aktivitet mot andre relevante patogener

*In vitro*-data antyder at følgende patogener ikke er følsomme for eravasyklin:

- *Pseudomonas aeruginosa*

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xerava i en eller flere undergrupper av den pediatrikiske populasjonen ved cIAI (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Eravasyklin administreres intravenøst og har derfor 100 % biotilgjengelighet.

Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for eravasyklin etter enkle og multiple intravenøse infusjoner (60 minutter) på 1 mg/kg administrert til friske voksne hver 12. time, er vist i tabell 3.

**Tabell 3 Gjennomsnittlig (% CV) plasmafarmakokinetiske parametere for eravasyklin etter en eller flere intravenøse infusjoner til friske voksne**

Eravasyklindosering		PK-parametere aritmetisk middelvei (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (t)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (t)
1,0 mg/kg intravenøst hver 12. time (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> Gjennomsnitt (område)

<sup>b</sup> AUC for dag 1 = AUC<sub>0-12</sub> etter første dose og AUC for dag 10 = steady state AUC<sub>0-12</sub>

### Distribusjon

Binding *in vitro* av eravasyklin til humane plasmaproteiner øker med økte konsentrasjoner, med 79 %, 86 % og 90 % (bundet) ved henholdsvis 0,1, 1 og 10 mikrog/ml. Gjennomsnittlig (% CV) distribusjonsvolum ved steady-state hos friske normale frivillige etter 1 mg/kg hver 12. time er omtrent 321 l (6,35), som er mer enn totalt vanninnhold i kroppen.

### Biotransformasjon

Uendret eravasyklin er den største legemiddelrelaterte komponenten i human plasma og urin. Eravasyklin metaboliseres primært av CYP3A4- og FMO-medierte oksidering av pyrrolidinringen til TP-6208, og av den kjemiske epimeriseringen ved C-4 til TP-498. Ytterligere mindre metabolitter

dannes ved glukoronidering, oksidering og hydrolyse. TP-6208 og TP-498 anses ikke å være farmakologisk aktive.

Eravasyklin er et substrat for transportørene P-gp, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke for BCRP.

### Eliminasjon

Eravasyklin skilles ut i både urin og feces. Nyreclearance og utskilling via galleveiene og direkte gjennom tarmene utgjør omtrent 35 % og 48 % av total kroppsclearance etter administrasjon av en enkelt intravenøs dose på 60 mg <sup>14</sup>C-eravasyklin.

### Linearitet/ikke-linearitet

C<sub>max</sub> og AUC for eravasyklin hos friske voksne øker omtrent proporsjonalt med en doseøkning. Det er omtrent 45 % akkumulering etter intravenøs dosering av 1 mg/kg hver 12. time.

I en rekke kliniske studier der det ble gitt multiple intravenøse doser innenfor området av eravasyklin, viste de farmakokinetiske parametrene AUC og C<sub>max</sub> linearitet, men med økte doser blir økningen i både AUC og C<sub>max</sub> noe mindre enn doseproporsjonal.

### Potensielle legemiddelinteraksjoner

Eravasyklin og dets metabolitter er ikke hemmere av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro*. Eravasyklin, TP-498 og TP-6208 er ikke indukere av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Eravasyklin, TP-498 og TP-6208 er ikke hemmere av BCRP-, BSEP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, MATE1- eller MATE2-K-transportører. Metabolittene TP-498 og TP-6208 er ikke hemmere av P-gp *in vitro*.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Geometrisk gjennomsnittlig minste kvadrat C<sub>max</sub> for eravasyklin ble økt med 8,8 % hos personer med nyresykdom i siste stadium (ESRD) kontra friske personer med 90 % CI -19,4, 45,2. Geometrisk gjennomsnittlig minste kvadrat -AUC<sub>0-inf</sub> for eravasyklin ble redusert med 4,0 % hos personer med ESRD kontra friske personer med 90 % CI -14,0, 12,3.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Geometrisk gjennomsnittlig C<sub>max</sub> for eravasyklin ble økt med henholdsvis 13,9 %, 16,3 %, og 19,7 % for personer med lett (Child-Pugh-klasse A), moderat (Child-Pugh-klasse B), og alvorlig (Child-Pugh-klasse C) nedsatt leverfunksjon kontra friske personer. Geometrisk gjennomsnittlig AUC<sub>0-inf</sub> for eravasyklin ble økt med henholdsvis 22,9 %, 37,9 % og 110,3 % for personer med mild, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon kontra friske personer.

#### *Kjønn*

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av eravasyklin ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i AUC etter kjønn.

#### *Eldre (≥ 65 år)*

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av eravasyklin ble det ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til eravasyklin med tanke på alder.

#### *Kroppsvekt*

Ved en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det påvist at eravasyklindisposisjon (clearance og volum) var avhengig av kroppsvekt. Resulterende eksponeringsforskjell for eravasyklin med tanke på AUC berettiger imidlertid ingen dosejustering for studert vektområde. Ingen data er tilgjengelig for

pasienter som veier over 137 kg. Den potensielle påvirkningen av kraftig fedme på eravasyklineksponering er ikke undersøkt.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ved studier av toksisitet ved gjentatt dose hos rotter, hunder og aper ble det observert lymfoid deplesjon/atrofi i lymfeknuter, milt og thymus, redusert antall erytrocytter, retikuloocytter, leukocytt og trombocytter (hunder og aper) i forbindelse med benmargshypocellularitet og gastrointestinale bivirkninger (hunder og aper) ved bruk av eravasyklin. Disse funnene var reversible eller delvis reversible gjennom tilfriskningsperioder på 3 til 7 uker.

Misfarget skjelett (i fravær av histologiske funn), som ikke var fullt ut reversibelt gjennom tilfriskningsperiodene på opptil 7 uker, ble observert hos rotter og aper etter 13 ukers dosering.

Intravenøs administrasjon av høye doser eravasyklin har vært forbundet med kutane reaksjoner (inkludert elveblest, kløe, hovenhet og/eller huderytem) ved studier av rotter og hunder.

I fertilitetsstudier hos hannrotter forårsaket eravasyklin administrert ved omtrent 5 ganger klinisk eksponering (basert på AUC) et betydelig redusert drektighetsantall. Disse funnene var reversible etter en 70-dagers (10-ukers) tilfriskningsperiode, tilsvarende en spermatogen syklus hos rotten. Det ble også gjort funn i hannenes kjønnsorganer under toksisitetsstudiene med gjentatt dose i 14 dager eller 13 uker ved eksponeringer som var over 10 eller 5 ganger så høye som den kliniske eksponeringen basert på AUC. Observasjonene omfattet degenerering av sædlederne, oligospermi og cellerester i bitestiklene, spermatideretensjon i sædlederne, økt spermatidehoderetensjon i sertolicellene og vakuolisering av sertoliceller og nedsatt sædkvalitet. Ingen bivirkninger ble observert på paring eller fertilitet hos hunnrotter.

Ved studier av embryo-/fosterutvikling ble det ikke observert bivirkninger hos rotter ved eksponeringer som kunne sammenlignes med klinisk eksponering hos kaniner ved eksponeringer som var 1,9 ganger høyere enn klinisk eksponering (basert på AUC) hos rotter og kaniner). Doser som var over 2 eller 4 ganger høyere enn kliniske eksponering (basert på AUC) ble forbundet med toksisitet hos moren (kliniske observasjoner, lavere økning av kroppsvikt samt mindre matinntak) og redusert fosterkroppsvikt og forsinket ossifisering av skjelettet i begge arter samt aborter hos kanin.

Dyrestudier viser at eravasyklin krysser placent og finnes i plasma hos fosteret. Eravasyklin (og dets metabolitter) utskilles i melken hos lakterende rotter.

Eravasyklin er ikke gentoksisk. Karsinogenisitetsstudier med eravasyklin er ikke utført.

Xerava kan potensielt forbli svært vedvarende i ferskvannssediment.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Mannitol (E421)  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Saltsyre (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter rekonstitusjon i hetteglasset er påvist til 1 time ved 25 °C.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet etter fortynning er påvist til 72 timer ved 2 °C–8 °C og 12 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt må legemidlet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og vil vanligvis ikke være lenger enn 72 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre rekonstitusjons-/fortynningsmetoden har blitt foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Oppbevar hetteglasset i esken for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass på 10 ml av type I, med propp av butylgummi og aluminiumshette.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass, 10 hetteglass og multipakninger inneholdende 12 (12 pakninger à 1) hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

##### Generelle forholdsregler

Hvert hetteglass er kun beregnet til engangsbruk.

Aseptisk teknikk må følges under tilberedning av infusjonsoppløsningen.

##### ***Instruksjoner for rekonstitusjon***

Innholdet i hvert av hetteglassene som er nødvendig, skal rekonstitueres med 5 ml vann til injeksjonsvæsker eller med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og vugges forsiktig til pulveret har løst seg helt opp. Risting eller raske bevegelser bør unngås, da det kan forårsake skumdannelse.

Rekonstituert Xerava skal være en klar, blekgul til oransje oppløsning. Oppløsningen bør ikke brukes hvis du legger merke til partikler eller oppløsningen er sløret.

##### ***Tilberedning av infusjonsoppløsningen***

Før administrasjon må den rekonstituerte oppløsningen fortynnes ytterligere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Det beregnede volumet av den rekonstituerte oppløsningen bør tilsettes infusjonsposen til en målkonsentrasjon på 0,3 mg/ml, innenfor et område på 0,2 til 0,6 mg/ml. Se eksempelberegningen i tabell 4.

Snu forsiktig på posen for å blande oppløsningen.

**Tabell 4 Eksempel på beregning for pasienter med vekt i området 40 til 200 kg<sup>1</sup>**

Pasientens vekt (kg)	Total dose (mg)	Antall hetteglass som er nødvendig for rekonstitusjon	Totalt volum som skal fortynnes (ml)	Anbefalt størrelse på infusjonspose
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> Den nøyaktige dosen må beregnes etter spesifikk pasientvekt.

For pasienter som veier  $\geq 40$  kg–**49 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 100 ml.

For pasienter som veier **50 kg–100 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 250 ml.

For pasienter som veier **>100 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 500 ml.

### ***Infusjon***

Oppløsningen må undersøkes visuelt for partikkelutfelling før administrasjon.

Rekonstituert og fortynnet oppløsning med synlige partikler, eller som ser sløret ut, bør forkastes.

Etter fortykning administreres Xerava intravenøst gjennom omtrent 1 time.

Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen må bare administreres som intravenøs infusjon. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Hvis samme intravenøse slange brukes til sekvensiell infusjon av flere forskjellige legemidler, bør slangen skylles før og etter infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

### **Destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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



## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 2018

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Xerava 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

Xerava 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE: 1 HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xerava 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
eravasyklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 50 mg eravasyklin,  
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml 10 mg eravasyklin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

mannitol (E421), natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
til intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i esken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1312/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE: MULTIPAKNING, MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xerava 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
eravasyklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 50 mg eravasyklin,  
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml 10 mg eravasyklin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

mannitol (E421), natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Multipakning: 12 (12x1) hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
til intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i den inneresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1312/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****INNERESKE: MULTIPAKNING, UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xerava 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
eravasyklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 50 mg eravasyklin,  
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml 10 mg eravasyklin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

mannitol (E421), natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
til intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i esken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1312/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS, ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Xerava 50 mg pulver til konsentrat  
eravasyklin  
i.v. etter rekonstitusjon og fortynning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE: 1 HETTEGLASS, 10 HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xerava 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
eravasyklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg eravasyklin,  
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml 20 mg eravasyklin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

mannitol (E421), natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
til intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i esken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1312/003 1 hetteglass  
EU/1/18/1312/005 10 hetteglass

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE: MULTIPAKNING, MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xerava 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
eravasyklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg eravasyklin,  
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml 20 mg eravasyklin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

mannitol (E421), natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Multipakning: 12 (12x1) hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
til intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i den inneresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1312/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE****INNERESKE: MULTIPAKNING, UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xerava 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
eravasyklin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 100 mg eravasyklin,  
Etter rekonstitusjon inneholder 1 ml 20 mg eravasyklin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

mannitol (E421), natriumhydroksid, saltsyre.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
til intravenøs bruk etter rekonstitusjon og fortynning

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Oppbevar hetteglasset i esken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1312/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS, ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Xerava 100 mg pulver til konsentrat  
eravasyklin  
i.v. etter rekonstitusjon og fortynning

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Xerava 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

eravasyklin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Xerava er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Xerava
3. Hvordan du får Xerava
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xerava
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Xerava er og hva det brukes mot**

##### **Hva Xerava er**

Xerava er et antibiotikum som inneholder virkestoffet eravasyklin. Det tilhører en gruppe antibiotika som kalles «tetrasykliner», som fungerer ved å stanse veksten av visse smittsomme bakterier.

##### **Hva Xerava brukes mot**

Xerava brukes til å behandle voksne med en komplisert mageinfeksjon.

#### **2. Hva du må vite før du får Xerava**

##### **Du må ikke få Xerava**

- dersom du er allergisk overfor eravasyklin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk over for noen antibiotika av typen tetrasykliner (f.eks. minosyklin og doksisyklin), fordi du også kan være allergisk overfor eravasyklin.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du får Xerava hvis du bekymrer deg over noe av følgende:

##### Allergiske (anafylaktiske) reaksjoner

Det har vært rapportert om allergiske reaksjoner ved bruk av andre antibiotika av typen tetrasykliner. Disse kan utvikle seg plutselig og kan potensielt være livstruende. **Oppsøk lege umiddelbart** dersom du mistenker at du har fått en allergisk reaksjon mens du bruker Xerava. Symptomene du bør se etter, omfatter utslett, hovenhet i ansiktet, ørhet eller svimmelhet, stramming over brystet, pustebesvær, raske hjerteslag eller bevisstløshet (se også pkt. 4).

##### Diaré

Snakk med lege eller sykepleier før du får Xerava hvis du lider av diaré. Hvis du utvikler diaré under eller etter behandlingen, **må du informere legen din umiddelbart**. Ikke bruk legemidler mot diaré uten å sjekke med lege først (se også pkt. 4).

#### Reaksjoner på infusjonsstedet

Xerava gis som infusjon (drypp) direkte inn i blodåren. **Informér lege eller sykepleier** hvis du legger merke til noe av følgende på infusjonsstedet under eller etter behandlingen: rødme i huden, utslett, betennelse, smerter eller ømhet.

#### Ny infeksjon

Selv om Xerava bekjemper visse bakterier, kan andre bakterier og sopp fortsette å gro. Det kalles «overvekst» eller «superinfeksjon». Legen din overvåker deg nøye for nye infeksjoner eller avslutter behandlingen med Xerava og gir deg en annen behandling om nødvendig.

#### Pankreatitt

Kraftige smerter i magen og ryggen med feber kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen. Informer lege eller sykepleier dersom du legger merke til noen av disse bivirkningene under behandlingen med Xerava.

#### Leverproblemer

Snakk med legen din dersom du har leverproblemer eller er overvektig, særlig dersom du også bruker itraconazol (et legemiddel mot soppinfeksjoner), ritonavir (et legemiddel mot virusinfeksjoner) eller klaritromycin (et antibiotikum), for da vil legen din overvåke deg for bivirkninger.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år, da det ikke er tilstrekkelig undersøkt i disse populasjonene. Xerava må ikke brukes til barn under 8 år, fordi det kan forårsake permanente effekter på tennene, som misfarging.

### **Andre legemidler og Xerava**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert rifampicin og klaritromycin (antibiotika), fenobarbital, karbamazepin og fenytoin (brukes til å behandle epilepsi), johannesurt (et naturlegemiddel som brukes mot depresjon og angst), itraconazol (et legemiddel mot soppinfeksjoner), ritonavir, atazanavir, lopinavir og saquinavir (legemidler mot virusinfeksjoner) og cyklosporin (et legemiddel som undertrykker immunsystemet).

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Xerava anbefales ikke under graviditeten, da det kan:

- permanent misfarge fosterets tenner
- forsinke den naturlige bendannelsen hos fosteret.

Det er ikke kjent om Xerava går over i morsmelk hos mennesker. Langvarig bruk av andre lignende antibiotika av ammende mødre kan misfarge barnets tenner permanent. Be legen om råd før du ammer barnet ditt.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Xerava kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du føler deg svimmel, ør eller ustø etter at du har tatt dette legemidlet.

## **3. Hvordan du får Xerava**

Xerava blir gitt deg av en lege eller sykepleier.

Anbefalt dose for voksne er basert på kroppsvekt og er 1 mg/kg hver 12. time. Legen din kan øke dosen (1,5 mg/kg hver 12. time) dersom du bruker andre legemidler, inkludert rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller johannesurt.

Du får det gjennom drypp direkte inn i en blodåre (intravenøst) gjennom omtrent 1 time.

En behandlingskur varer vanligvis i 4 til 14 dager. Legen din avgjør hvor lenge du bør behandles.

#### **Dersom du får for mye av Xerava**

Xerava blir gitt deg på sykehus av en lege eller sykepleier. Derfor er det usannsynlig at du vil få for mye legemiddel. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du bekymrer deg over at du kan ha fått for mye Xerava.

#### **Dersom du går glipp av en dose Xerava**

Xerava blir gitt deg på sykehus av en lege eller sykepleier. Derfor er det usannsynlig at du vil gå glipp av en dose. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du bekymrer deg over at du kan ha gått glipp av en dose.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Oppsøk lege umiddelbart** dersom du mistenker at du har fått en allergisk reaksjon, eller om du utvikler noen av disse symptomene mens du får Xerava.

- Utslett
- Hovenhet i ansiktet
- Ørhet eller svimmelhet
- Stramming over brystet
- Pustebesvær
- Raske hjerteslag
- Bevissthetstap

**Informér lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får diaré under eller etter behandlingen. Ikke bruk legemidler mot diaré uten å sjekke med lege først.

#### **Andre bivirkninger kan omfatte:**

**Vanlige** (som kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Kvalme
- Oppkast
- Betennelse og smerter forårsaket av blodkoagulering på injeksjonsstedet (tromboflebitt)
- Betennelse i en blodåre som forårsaker smerter og hovenhet (flebitt)
- Rødhet eller utslett på injeksjonsstedet

**Mindre vanlige** (som kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- Diaré
- Allergiske reaksjoner
- Betennelse i bukspyttkjertelen, som forårsaker kraftige smerter i magen eller ryggen (pankreatitt)
- Utslett
- Svimmelhet
- Hodepine



- Økt svetting
- Unormale blodprøveresultater for leveren

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse bivirkningene.

#### Andre tetrasyklinantibiotika

Det har vært rapportert om andre bivirkninger med andre antibiotika av typen tetrasykliner, inkludert minosyklin og doksisyklin. Disse omfatter lysfølsomhet, hodepine, synsproblemer eller unormale blodprøver. Informér lege eller sykepleier dersom du legger merke til noen av disse bivirkningene under behandlingen med Xerava.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Xerava**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Oppbevar hetteglasset i esken for å beskytte mot lys.

Når pulveret er løst opp og fortynnet, er det klart til bruk, og da bør du få det umiddelbart. Hvis ikke, kan det oppbevares ved romtemperatur og brukes innen 12 timer.

Xerava som er løst opp (rekonstituert), skal være en klar, blekgul til oransje oppløsning. Oppløsningen bør ikke brukes hvis du legger merke til partikler eller hvis oppløsningen er sløret.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetningen av Xerava**

- Virkestoff er eravasyklin. Hvert hetteglass inneholder 50 mg eravasyklin.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, mannitol (E421), saltsyre (til pH-justering) og natriumhydroksid (til pH-justering).

#### **Hvordan Xerava ser ut og innholdet i pakningen**

Xerava er en blekgul til mørkegul kake i et hetteglass av glass på 10 ml. Pulveret til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat) blir rekonstituert i hetteglasset med 5 ml vann til injeksjonsvæsker. Den rekonstituerte oppløsningen blir trukket opp fra hetteglasset og tilsatt i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon på sykehuset.

Xerava er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass eller multipakninger med 12 esker, som hver inneholder 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## Innehaver av markedsføringstillatelsen

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

<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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Viktig: Se preparatomtalen før forskriving.

Xerava må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker og så fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Xerava må ikke blandes med andre legemidler. Hvis samme intravenøse slange brukes til sekvensiell infusjon av forskjellige legemidler bør slangen skylles før og etter infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Dosen bør beregnes etter pasientens kroppsvekt, 1 mg/kg kroppsvekt.

#### ***Instruksjoner for rekonstitusjon***

Aseptisk teknikk må følges under tilberedning av infusjonsoppløsningen. Hvert hetteglass bør rekonstitueres med 5 ml vann til injeksjoner og vugges forsiktig til pulveret har løst seg helt opp. Risting eller raske bevegelser bør unngås, da det kan forårsake skumdannelse.

Rekonstituert Xerava skal være en klar, blekgul til oransje oppløsning. Oppløsningen bør ikke brukes hvis den inneholder partikler eller er sløret.

#### ***Tilberedning av infusjonsoppløsningen***

Før administrasjon må den rekonstituerte oppløsningen fortynnes ytterligere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Det beregnede volumet av den rekonstituerte oppløsningen bør tilsettes infusjonsposen til en målkonsentrasjon på 0,3 mg/ml, innenfor et område på 0,2 til 0,6 mg/ml. Se eksempelberegningen i tabell 1.

Snu forsiktig på posen for å blande oppløsningen.

#### **Tabell 1 Eksempel på beregning for pasienter med vekt i området 40 til 200 kg<sup>1</sup>**

Pasientens vekt (kg)	Total dose (mg)	Antall hetteglass som skal rekonstitueres	Totalt volum som skal fortynnes (ml)	Anbefalt størrelse på infusjonspose
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> Den nøyaktige dosen må beregnes etter spesifikk pasientvekt.

For pasienter som veier  $\geq 40$  kg–**49 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 100 ml.

For pasienter som veier **50 kg–100 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 250 ml.

For pasienter som veier **>100 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 500 ml.

### **Infusjon**

Infusjonsoppløsningen må undersøkes visuelt for partikkelutfelling før administrasjon.

Rekonstituert og fortynnet oppløsning med synlige partikler, eller som ser sløret ut, bør forkastes.

Etter fortynning administreres Xerava intravenøst gjennom omtrent 1 time. Anbefalt doseregime av Xerava er 1 mg/kg hver 12. time i 4 til 14 dager.

Den rekonstituerte og fortynnede oppløsningen må bare administreres som intravenøs infusjon. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Kun til engangsbruk. All ubrukt oppløsning må destrueres.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Xerava 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

eravasyklin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Xerava er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Xerava
3. Hvordan du får Xerava
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xerava
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Xerava er og hva det brukes mot**

##### **Hva Xerava er**

Xerava er et antibiotikum som inneholder virkestoffet eravasyklin. Det tilhører en gruppe antibiotika som kalles «tetrasykliner», som fungerer ved å stanse veksten av visse smittsomme bakterier.

##### **Hva Xerava brukes mot**

Xerava brukes til å behandle voksne med en komplisert mageinfeksjon.

#### **2. Hva du må vite før du får Xerava**

##### **Du må ikke få Xerava**

- dersom du er allergisk overfor eravasyklin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk over for noen antibiotika av typen tetrasykliner (f.eks. minosyklin og doksisyklin), fordi du også kan være allergisk overfor eravasyklin.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du får Xerava hvis du bekymrer deg over noe av følgende:

##### Allergiske (anafylaktiske) reaksjoner

Det har vært rapportert om allergiske reaksjoner ved bruk av andre antibiotika av typen tetrasykliner. Disse kan utvikle seg plutselig og kan potensielt være livstruende. **Oppsøk lege umiddelbart** dersom du mistenker at du har fått en allergisk reaksjon mens du bruker Xerava. Symptomene du bør se etter, omfatter utslett, hovenhet i ansiktet, ørhet eller svimmelhet, stramming over brystet, pustebesvær, raske hjerteslag eller bevisstløshet (se også pkt. 4).

### Diaré

Snakk med lege eller sykepleier før du får Xerava hvis du lider av diaré. Hvis du utvikler diaré under eller etter behandlingen, **må du informere legen din umiddelbart**. Ikke bruk legemidler mot diaré uten å sjekke med lege først (se også pkt. 4).

### Reaksjoner på infusjonsstedet

Xerava gis som infusjon (drypp) direkte inn i blodåren. **Informér lege eller sykepleier** hvis du legger merke til noe av følgende på infusjonsstedet under eller etter behandlingen: rødme i huden, utslett, betennelse, smerter eller ømhet.

### Ny infeksjon

Selv om Xerava bekjemper visse bakterier, kan andre bakterier og sopp fortsette å gro. Det kalles «overvekst» eller «superinfeksjon». Legen din overvåker deg nøye for nye infeksjoner eller avslutter behandlingen med Xerava og gir deg en annen behandling om nødvendig.

### Pankreatitt

Kraftige smerter i magen og ryggen med feber kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen. Informer lege eller sykepleier dersom du legger merke til noen av disse bivirkningene under behandlingen med Xerava.

### Leverproblemer

Snakk med legen din dersom du har leverproblemer eller er overvektig, særlig dersom du også bruker itraconazol (et legemiddel mot soppinfeksjoner), ritonavir (et legemiddel mot virusinfeksjoner) eller klaritromycin (et antibiotikum), for da vil legen din overvåke deg for bivirkninger.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år, da det ikke er tilstrekkelig undersøkt i disse populasjonene. Xerava må ikke brukes til barn under 8 år, fordi det kan forårsake permanente effekter på tennene, som misfarging.

### **Andre legemidler og Xerava**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert rifampicin og klaritromycin (antibiotika), fenobarbital, karbamazepin og fenytoin (brukes til å behandle epilepsi), johannesurt (et naturlegemiddel som brukes mot depresjon og angst), itraconazol (et legemiddel mot soppinfeksjoner), ritonavir, atazanavir, lopinavir og saquinavir (legemidler mot virusinfeksjoner) og cyklosporin (et legemiddel som undertrykker immunsystemet).

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Xerava anbefales ikke under graviditeten, da det kan:

- permanent misfarge fosterets tenner
- forsinke den naturlige bendannelsen hos fosteret.

Det er ikke kjent om Xerava går over i morsmelk hos mennesker. Langvarig bruk av andre lignende antibiotika av ammende mødre kan misfarge barnets tenner permanent. Be legen om råd før du ammer barnet ditt.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Xerava kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du føler deg svimmel, ør eller ustø etter at du har tatt dette legemidlet.

### 3. Hvordan du får Xerava

Xerava blir gitt deg av en lege eller sykepleier.

Anbefalt dose for voksne er basert på kroppsvekt og er 1 mg/kg hver 12. time. Legen din kan øke dosen (1,5 mg/kg hver 12. time) dersom du bruker andre legemidler, inkludert rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller johannesurt.

Du får det gjennom drypp direkte inn i en blodåre (intravenøst) gjennom omtrent 1 time.

En behandlingskur varer vanligvis i 4 til 14 dager. Legen din avgjør hvor lenge du bør behandles.

#### Dersom du får for mye av Xerava

Xerava blir gitt deg på sykehus av en lege eller sykepleier. Derfor er det usannsynlig at du vil få for mye legemiddel. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du bekymrer deg over at du kan ha fått for mye Xerava.

#### Dersom du går glipp av en dose Xerava

Xerava blir gitt deg på sykehus av en lege eller sykepleier. Derfor er det usannsynlig at du vil gå glipp av en dose. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du bekymrer deg over at du kan ha gått glipp av en dose.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Oppsøk lege umiddelbart** dersom du mistenker at du har fått en allergisk reaksjon, eller om du utvikler noen av disse symptomene mens du får Xerava.

- Utslett
- Hovenhet i ansiktet
- Ørhet eller svimmelhet
- Stramming over brystet
- Pustebesvær
- Raske hjerteslag
- Bevissthetstap

**Informér lege eller sykepleier umiddelbart** dersom du får diaré under eller etter behandlingen. Ikke bruk legemidler mot diaré uten å sjekke med lege først.

#### Andre bivirkninger kan omfatte:

**Vanlige** (som kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- Kvalme
- Oppkast
- Betennelse og smerter forårsaket av blodkoagulering på injeksjonsstedet (tromboflebitt)
- Betennelse i en blodåre som forårsaker smerter og hovenhet (flebitt)
- Rødhet eller utslett på injeksjonsstedet

**Mindre vanlige** (som kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- Diaré
- Allergiske reaksjoner
- Betennelse i bukspyttkjertelen, som forårsaker kraftige smerter i magen eller ryggen (pankreatitt)

- Utslett
- Svimmelhet
- Hodepine
- Økt svetting
- Unormale blodprøveresultater for leveren

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever noen av disse bivirkningene.

#### Andre tetrasyklinantibiotika

Det har vært rapportert om andre bivirkninger med andre antibiotika av typen tetrasykliner, inkludert minosyklin og doksosyklin. Disse omfatter lysfølsomhet, hodepine, synsproblemer eller unormale blodprøver. Informér lege eller sykepleier dersom du legger merke til noen av disse bivirkningene under behandlingen med Xerava.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Xerava**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset og esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Oppbevar hetteglasset i esken for å beskytte mot lys.

Når pulveret er løst opp og fortynnet, er det klart til bruk, og da bør du få det umiddelbart. Hvis ikke, kan det oppbevares ved romtemperatur og brukes innen 12 timer.

Xerava som er løst opp (rekonstituert), skal være en klar, blekgul til oransje oppløsning. Oppløsningen bør ikke brukes hvis du legger merke til partikler eller hvis oppløsningen er sløret.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetningen av Xerava**

- Virkestoff er eravasyklin. Hvert hetteglass inneholder 100 mg eravasyklin.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, mannitol (E421), saltsyre (til pH-justering) og natriumhydroksid (til pH-justering).

#### **Hvordan Xerava ser ut og innholdet i pakningen**

Xerava er en blekgul til mørkegul kake i et hetteglass av glass på 10 ml. Pulveret til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (pulver til konsentrat) blir rekonstituert i hetteglasset med 5 ml vann til injeksjonsvæsker eller med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Den rekonstituerte oppløsningen blir trukket opp fra hetteglasset og tilsatt i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon på sykehuset.

Xerava er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass, 10 hetteglass eller multipakninger med 12 esker, som hver inneholder 1 hetteglass.



Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

### Tilvirker

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

<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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA): **Error! Hyperlink reference not valid.** og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Viktig: Se preparatomtalen før forskriving.

Xerava må rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker eller med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og så fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Xerava må ikke blandes med andre legemidler. Hvis samme intravenøse slange brukes til sekvensiell infusjon av forskjellige legemidler bør slangen skylles før og etter infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Dosen bør beregnes etter pasientens kroppsvekt, 1 mg/kg kroppsvekt.

### **Instruksjoner for rekonstitusjon**

Aseptisk teknikk må følges under tilberedning av infusjonsoppløsningen. Hvert hetteglass bør rekonstitueres med 5 ml vann til injeksjoner eller med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og vugges forsiktig til pulveret har løst seg helt opp. Risting eller raske bevegelser bør unngås, da det kan forårsake skumdannelse.

Rekonstituert Xerava skal være en klar, blekgul til oransje oppløsning. Oppløsningen bør ikke brukes hvis den inneholder partikler eller er sløret.

### **Tilberedning av infusjonsoppløsningen**

Før administrasjon må den rekonstituerte oppløsningen fortynnes ytterligere med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Det beregnede volumet av den rekonstituerte oppløsningen bør tilsettes infusjonsposen til en målkonsentrasjon på 0,3 mg/ml, innenfor et område på 0,2 til 0,6 mg/ml. Se eksempelberegningen i tabell 1.

Snu forsiktig på posen for å blande oppløsningen.

**Tabell 1 Eksempel på beregning for pasienter med vekt i området 40 til 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Pasientens vekt (kg)</b>	<b>Total dose (mg)</b>	<b>Antall hetteglass som skal rekonstitueres</b>	<b>Totalt volum som skal fortynnes (ml)</b>	<b>Anbefalt størrelse på infusjonspose</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> Den nøyaktige dosen må beregnes etter spesifikk pasientvekt.

For pasienter som veier **≥ 40 kg–49 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 100 ml.

For pasienter som veier **50 kg–100 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 250 ml.

For pasienter som veier **> 100 kg**:

Beregn nødvendig volum av den rekonstituerte oppløsningen basert på pasientens vekt, og injiser i en infusjonspose på 500 ml.

### **Infusjon**

Infusjonsoppløsningen må undersøkes visuelt for partikkelutfelling før administrasjon.

Rekonstituert og fortynnet oppløsning med synlige partikler, eller som ser sløret ut, bør forkastes.

Etter fortynning administreres Xerava intravenøst gjennom omtrent 1 time. Anbefalt doseregime av Xerava er 1 mg/kg hver 12. time i 4 til 14 dager.

Den rekonstituerte og fortynnete oppløsningen må bare administreres som intravenøs infusjon. Den må ikke administreres som intravenøs bolus.

Kun til engangsbruk. All ubrukt oppløsning må destrueres.