

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xerava 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de eravaciclina.

Após reconstituição, cada ml contém 10 mg de eravaciclina.

Após nova diluição, 1 ml contém 0,3 mg de eravaciclina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Amarelo pálido a amarelo escuro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xerava é indicado para o tratamento de infeções intra-abdominais complicadas (IIAc) em adultos (ver secções 4.4 e 5.1).

Devem ser tidas em consideração as normas orientadoras oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O regime posológico recomendado é de 1 mg/kg de eravaciclina de 12 em 12 horas durante 4 a 14 dias.

Indutores potentes do CYP3A4

Em doentes coadministrados com indutores potentes do CYP3A4, o regime posológico recomendado é de 1,5 mg/kg de eravaciclina de 12 em 12 horas durante 4 a 14 dias (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal ou em doentes submetidos a hemodiálise. A eravaciclina pode ser administrada independentemente do tempo de hemodiálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Xerava em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Xerava não deve ser usado em crianças com menos de 8 anos de idade devido à descoloração dentária (ver secções 4.4 e 4.6).

Modo de administração

Via intravenosa.

Xerava é administrado apenas por perfusão intravenosa durante aproximadamente 1 hora (ver secção 4.4).

Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Hipersensibilidade a antibióticos da classe das tetraciclínas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações anafiláticas

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais, e que foram notificadas com outros antibióticos da classe das tetraciclínas (ver secção 4.3). Em caso de reações de hipersensibilidade, o tratamento com eravaciclina tem de ser imediatamente interrompido e iniciadas as medidas de emergência apropriadas.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foram notificados casos de colite pseudomembranosa e colite associada a agentes antibacterianos com a utilização de praticamente todos os antibióticos, podendo a gravidade variar entre ligeira e situações de risco de vida. É importante ter em consideração este diagnóstico nos doentes que apresentem diarreia durante ou após o tratamento com eravaciclina (ver secção 4.8). Nestas circunstâncias, deverão ser consideradas a descontinuação da eravaciclina e a utilização de medidas de suporte juntamente com a administração de tratamento específico para *Clostridioides difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que suprimam o peristaltismo.

Reações no local de perfusão

A eravaciclina é administrada por perfusão intravenosa, utilizando um período de perfusão de aproximadamente 1 hora para minimizar o risco de reações no local de perfusão. Em ensaios clínicos foram observados eritema no local de perfusão, dor/sensibilidade, flebite e tromboflebite com eravaciclina intravenosa (ver secção 4.8). Em caso de reações graves, a eravaciclina deve ser descontinuada até que seja estabelecido um novo local de acesso intravenoso. As medidas adicionais para reduzir a ocorrência e a gravidade das reações no local de perfusão incluem a diminuição da velocidade de perfusão e/ou a concentração de eravaciclina.

Microrganismos não suscetíveis

A utilização prolongada pode resultar no crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos. Se ocorrer uma superinfecção durante a terapêutica, poderá ser necessária a interrupção do tratamento. Devem ser tomadas outras medidas apropriadas e o tratamento antimicrobiano alternativo deve ser considerado de acordo com as diretrizes terapêuticas existentes.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite com eravaciclina, que foi grave em alguns casos (ver secção 4.8). Em caso de suspeita de pancreatite, a eravaciclina deve ser descontinuada.

População pediátrica

Xerava não deve ser utilizado durante o desenvolvimento da dentição (durante o 2.º e 3.º trimestres da gravidez e em crianças com menos de 8 anos de idade), uma vez que pode causar descoloração permanente dos dentes (amarelados-acinzentados-acastanhados) (ver secções 4.2 e 4.6).

Utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A4

Espera-se que os medicamentos que induzem o CYP3A4 aumentem a velocidade e a extensão do metabolismo da eravaciclina. Os indutores do CYP3A4 exercem o seu efeito de uma forma dependente do tempo e podem demorar, pelo menos, 2 semanas a atingir o efeito máximo após a introdução. Por outro lado, com a descontinuação, a indução do CYP3A4 pode demorar, pelo menos, 2 semanas a diminuir. Espera-se que a coadministração de um indutor potente do CYP3A4 (tais como o fenobarbital, a rifampicina, a carbamazepina, a fenitoína, a erva de S. João) reduza o efeito da eravaciclina (ver secções 4.2 e 4.5).

Doentes com compromisso hepático grave

A exposição pode estar aumentada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Por conseguinte, estes doentes devem ser monitorizados quanto a reações adversas (ver secção 4.8), particularmente se estes doentes forem obesos e/ou estiverem também a ser tratados com inibidores potentes do CYP3A, em que a exposição pode ser aumentada (ver secções 4.5 e 5.2). Nestes casos, não é possível fazer recomendações sobre a posologia.

Limitações dos dados clínicos

Em ensaios clínicos no IIAC, não houve doentes imunocomprometidos e a maioria dos doentes (80%) apresentou classificações APACHE II <10 no início do estudo; 5,4% dos doentes tinham bacteriemia concomitante no início do estudo; 34% dos doentes tinham apendicite complicada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de outros medicamentos para afetarem a farmacocinética da eravaciclina

A administração concomitante do indutor potente do CYP 3A4/3A5, rifampicina, alterou a farmacocinética da eravaciclina, diminuindo a exposição em aproximadamente 32% e aumentando a depuração em aproximadamente 54%. A dose de eravaciclina deve ser aumentada em aproximadamente 50% (1,5 mg/kg por via intravenosa q12h) quando coadministrada com rifampicina ou outros indutores potentes do CYP3A, tais como o fenobarbital, a carbamazepina, a fenitoína e erva de S. João (ver secções 4.2 e 4.4).

A administração concomitante do inibidor potente do CYP3A, itraconazol, alterou a farmacocinética da eravaciclina, aumentando a $C_{\text{máx}}$ em aproximadamente 5% e a AUC_{0-24} em aproximadamente 23%, e diminuindo a depuração. Não é provável que o aumento da exposição seja clinicamente significativo; assim, não é necessário um ajuste da dose quando a eravaciclina é coadministrada com inibidores do CYP3A. Contudo, os doentes que recebem inibidores potentes do CYP3A (por exemplo ritonavir, itraconazol, claritromicina) com uma combinação de fatores que podem aumentar a exposição, tais como compromisso hepático grave e/ou obesidade, devem ser monitorizados quanto a reações adversas (ver secções 4.4 e 4.8).

In vitro, a eravaciclina mostrou ser um substrato para os transportadores P-gp, OATP1B1 e OATP1B3. Não é possível excluir uma interação medicamentosa *in vivo* e a coadministração de

eravaciclina e de outros medicamentos que inibem estes transportadores (exemplos de inibidores do OATP1B1/3; atazanavir, ciclosporina, lopinavir e saquinavir) podem aumentar a concentração plasmática da eravaciclina.

Potencial da eravaciclina para afetar a farmacocinética de outros medicamentos

In vitro, a eravaciclina e os seus metabolitos não são inibidores ou indutores das enzimas CYP ou das proteínas de transporte (ver secção 5.2). As interações com medicamentos que são substratos para estas enzimas ou transportadores são, portanto, improváveis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de eravaciclina em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial no ser humano é desconhecido.

Tal como para os outros antibióticos de classe das tetraciclina, a eravaciclina pode induzir danos permanentes nos dentes (descoloração e defeitos do esmalte) e um atraso nos processos de ossificação nos fetos, expostos *in utero* durante os 2.º e 3.º trimestres devido ao enriquecimento dos tecidos com um elevado *turnover* de cálcio e formação de complexos de quelatos de cálcio (ver secções 4.4 e 5.3). Xerava não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com eravaciclina.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar enquanto recebem eravaciclina.

Amamentação

Desconhece-se se a eravaciclina e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os estudos em animais mostraram a excreção da eravaciclina e dos seus metabolitos no leite materno (ver secção 5.3).

A utilização prolongada de outras tetraciclina durante a amamentação pode resultar numa absorção significativa pelo lactente e não se recomenda devido ao risco de descoloração dos dentes e de atraso nos processos de ossificação do lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a continuação/descontinuação da amamentação ou a continuação/descontinuação da terapêutica com Xerava tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da eravaciclina na fertilidade. A eravaciclina afetou o acasalamento e a fertilidade em ratos machos em exposições clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da eravaciclina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas após a administração da eravaciclina (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentes em doentes com IIAC tratados com eravaciclina (n=576) foram náuseas (3,0%), vômitos, flebite no local de perfusão (1,9%), flebite (1,4%), trombose no local de perfusão (0,9%), diarreia (0,7%), eritema no local da punção (0,5%), hiperidrose, tromboflebite, hipoestesia no local de perfusão e cefaleias (0,3% cada), que foram, de um modo geral, de gravidade ligeira ou moderada.

Tabela de reações adversas

As reações adversas identificadas com a eravaciclina são apresentadas na Tabela 1. As reações adversas são classificadas de acordo com a classificação e frequência das classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência são estabelecidas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poucos frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Tabela de reações adversas à eravaciclina em ensaios clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso		Tonturas Cefaleias
Vasculopatias	Tromboflebite ^a Flebite ^b	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos	Pancreatite Diarreia
Afeções hepatobiliares		Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção na pele Hiperidrose
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de perfusão ^c	

a. Tromboflebite inclui os termos preferidos tromboflebite e trombose no local de perfusão

b. Flebite inclui os termos preferidos flebite, flebite no local de perfusão, flebite superficial e flebite no local de injeção

c. A reação no local de perfusão inclui os termos preferidos eritema no local de injeção, hipoestesia no local de perfusão, eritema no local da punção venosa e dor no local da punção venosa

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de perfusão

Foram notificadas reações ligeiras a moderadas no local de perfusão, incluindo dor ou desconforto, eritema e inchaço ou inflamação no local de injeção, bem como tromboflebite superficial e/ou flebite em doentes tratados com eravaciclina. As reações no local de perfusão podem ser atenuadas pela redução da concentração de perfusão de eravaciclina ou da velocidade da perfusão.

Efeitos da classe das tetraciclinas

As reações adversas da classe das tetraciclinas incluem fotossensibilidade, *pseudotumor cerebri* e ação antianabólica que levou ao aumento do azoto ureico no sangue, azotemia, acidose e hiperfosfatemia.

Diarreia

As reações adversas da classe dos antibióticos incluem colite pseudomembranosa e crescimento excessivo de organismos não suscetíveis, incluindo fungos (ver secção 4.4). Em ensaios clínicos,

ocorreu diarreia relacionada com o tratamento em 0,7% dos doentes; todos os casos foram de gravidade ligeira.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em ensaios onde foram administradas até 3 mg/kg de eravaciclina a voluntários saudáveis, observou-se que doses superiores à dose recomendada levaram a uma taxa mais elevada de náuseas e vômitos.

Em caso de suspeita de sobredosagem, Xerava deve ser descontinuado e o doente deve ser monitorizado quanto a reações adversas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, tetraciclina, código ATC: J01AA13.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da eravaciclina envolve a interrupção da síntese das proteínas bacterianas através da ligação à subunidade ribossomal 30S, prevenindo a incorporação de resíduos de aminoácidos na elongação das cadeias peptídicas.

As substituições C-7 e C-9 na eravaciclina não estão presentes em nenhuma tetraciclina de ocorrência natural ou semissintética e o padrão de substituição confere atividades microbiológicas incluindo a retenção da potência *in vitro* contra estirpes Gram-positivas e Gram-negativas que expressam mecanismo(s) de resistência às tetraciclina (isto é, efluxo mediado por tet(A), tet(B) e tet(K); proteção ribossomal como codificada por tet(M) e tet(Q)). A eravaciclina não é um substrato para a bomba MepA no *Staphylococcus aureus* que tem sido descrito como um mecanismo de resistência à tigeciclina. A eravaciclina também não é afetada por enzimas inativadoras ou modificadoras dos aminoglicosídeos.

Mecanismo de resistência

A resistência à eravaciclina foi observada em *Enterococcus* com mutações no gene rpsJ. Não existe qualquer resistência cruzada dependente do alvo entre a eravaciclina e outras classes de antibióticos, tais como as quinolonas, as penicilinas, as cefalosporinas e as carbapenemes.

Os outros mecanismos de resistência bacteriana que podem afetar potencialmente a eravaciclina estão associados ao efluxo multiresistente intrínseco, não específico, sujeito a regulação positiva.

Limites dos testes de suscetibilidade

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) para a eravaciclina são os seguintes:

Tabela 2 Limites de concentração inibitória mínima da eravaciclina para diferentes agentes patogénicos

Agente patogénico	Limites de CIM ($\mu\text{g/ml}$)	
	Suscetível ($S \leq$)	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

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Para a eravaciclina, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) dividida pela concentração inibitória mínima (CIM) demonstrou ser o melhor preditor de eficácia *in vitro*, utilizando exposições no estado estacionário humano num quimiostato e confirmadas *in vivo* em modelos de infeção animal.

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

Foi demonstrada a eficácia em ensaios clínicos contra os agentes patogénicos mencionados para cIAI que foram suscetíveis à eravaciclina *in vitro*:

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

Atividade antibacteriana contra outros agentes patogénicos relevantes

Os dados *in vitro* indicam que o seguinte agente patogénico não é suscetível à eravaciclina:

- *Pseudomonas aeruginosa*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos ensaios com Xerava em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a IIAC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A eravaciclina é administrada por via intravenosa, tendo uma biodisponibilidade de 100%.

Os parâmetros farmacocinéticos médios da eravaciclina após perfusões intravenosas únicas e múltiplas (60 minutos) de 1 mg/kg administradas em adultos saudáveis de 12 em 12 horas são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) da eravaciclina no plasma após perfusão intravenosa única e múltipla em adultos saudáveis

Dosagem de eravaciclina	Parâmetros farmacocinéticos média aritmética (%CV)			
	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	$t_{\text{máx}}^{\text{a}}$ (h)	AUC_{0-12}^{b} (ng*h/ml)	$t_{1/2}$ (h)

1,0 mg/kg por via intravenosa de 12 em 12 horas (n=6)	Dia 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dia 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a média (intervalo) representada

^b AUC do Dia 1 = AUC₀₋₁₂ após a primeira dose e AUC para o Dia 10 = AUC₀₋₁₂ no estado estacionário

Distribuição

A ligação *in vitro* da eravaciclina às proteínas plasmáticas humanas aumenta com concentrações crescentes, com 79%, 86% e 90% (ligadas) a 0,1, 1 e 10 µg/ml, respetivamente. O volume de distribuição médio (%CV) no estado estacionário em voluntários normais saudáveis após administração de 1 mg/kg de 12 em 12 h é de aproximadamente 321 l (6,35), que é superior ao da água total do corpo.

Biotransformação

A eravaciclina inalterada é o principal componente relacionado com o medicamento no plasma humano e na urina humana. A eravaciclina é metabolizada principalmente por oxidação mediada por CYP3A4 e FMO do anel de pirrolidina para TP-6208, e por epimerização química no C-4 para TP-498. Os outros metabolitos menores são formados por glucuronidação, oxidação e hidrólise. TP-6208 e TP-498 não são considerados farmacologicamente ativos.

A eravaciclina é um substrato para os transportadores P-gp, OATP1B1 e OATP1B3, mas não para BCRP.

Eliminação

A eravaciclina é excretada na urina e nas fezes. A depuração renal e a excreção intestinal biliar e direta são responsáveis por aproximadamente 35% e 48% da depuração corporal total após a administração de uma única dose por via intravenosa de 60 mg de ¹⁴C-eravaciclina, respetivamente.

Linearidade/não linearidade

A C_{máx} e a AUC da eravaciclina em adultos saudáveis aumentam aproximadamente em proporção de um aumento na dose. Existe aproximadamente 45% de acumulação após administração intravenosa de 1 mg/kg de 12 em 12 horas.

Dentro do intervalo de múltiplas doses intravenosas de eravaciclina estudadas clinicamente, os parâmetros farmacocinéticos AUC e C_{máx} demonstram linearidade, mas com o aumento de dose, o aumento tanto na AUC como na C_{máx} é ligeiramente menor do que os aumentos proporcionais à dose.

Potencial de interação medicamentosa

A eravaciclina e os seus metabolitos não são inibidores do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 *in vitro*. A eravaciclina, TP-498 e TP-6208 não são indutores do CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

A eravaciclina, TP-498 e TP-6208 não são inibidores dos transportadores de BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ou MATE2-K. Os metabolitos TP-498 e TP-6208 não são inibidores da P-gp *in vitro*.

Populações especiais

Compromisso renal

A média geométrica dos mínimos quadrados da C_{máx} para a eravaciclina aumentou em 8,8% para indivíduos com doença renal terminal (DRT) em comparação com indivíduos saudáveis com IC 90% - 19,4, 45,2. A média geométrica dos mínimos quadrados da AUC_{0-inf} para a eravaciclina diminuiu em

4,0% para indivíduos com doença renal terminal (DRT) versus indivíduos saudáveis com IC 90% - 14,0, 12,3.

Compromisso hepático

A média geométrica da $C_{\text{máx}}$ para a eravaciclina aumentou em 13,9%, 16,3% e 19,7% para indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), moderado (Classe B de Child-Pugh) e grave (Classe C de Child-Pugh) versus indivíduos saudáveis, respetivamente. A média geométrica da $AUC_{0-\text{inf}}$ para a eravaciclina aumentou em 22,9%, 37,9% e 110,3% para indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave versus indivíduos saudáveis, respetivamente.

Sexo

Numa análise farmacocinética da populacional para a eravaciclina, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na AUC, por sexo, para a eravaciclina.

Idosos (≥ 65 anos)

Numa análise farmacocinética da população para a eravaciclina, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da eravaciclina em relação à idade.

Peso corporal

Numa análise farmacocinética da população, foi demonstrado que a disposição da eravaciclina (depuração e volume) era dependente do peso corporal. No entanto, a diferença resultante na exposição à eravaciclina em termos de AUC não justifica um ajuste posológico no intervalo de peso estudado. Não existem dados disponíveis para doentes com peso superior a 137 kg. A potencial influência da obesidade grave na exposição à eravaciclina não foi estudada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, cães e macacos, foram observados depleção/atrofia linfóide dos gânglios linfáticos, baço e timo, diminuição dos eritrócitos, reticulócitos, leucócitos e plaquetas (em cães e macacos), em associação com hipocelularidade da medula óssea e efeitos adversos gastrointestinais (em cães e macacos) relacionados com a eravaciclina. Estes efeitos foram reversíveis ou parcialmente reversíveis durante períodos de recuperação de 3 a 7 semanas.

Foi observada descoloração óssea (na ausência de parâmetros histológicos), que não foi completamente reversível ao longo de períodos de recuperação até 7 semanas, em ratos e macacos após 13 semanas da administração.

A administração intravenosa de doses elevadas de eravaciclina tem sido associada a respostas cutâneas (incluindo urticária, comichão, inchaço e/ou eritema cutâneo) em estudos em ratos e cães.

Em estudos de fertilidade em ratos machos, a eravaciclina administrada cerca de 5 vezes a exposição clínica (com base na AUC), deu origem a um número significativamente reduzido de gravidezes. Estes efeitos foram reversíveis após um período de recuperação de 70 dias (10 semanas), equivalente a um ciclo espermatogénico no rato. Foram também observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos de ratos nos estudos de toxicidade de dose repetida durante 14 dias ou 13 semanas a exposições superiores a 10 ou 5 vezes a exposição clínica com base na AUC. As observações incluíram degeneração dos túbulos seminíferos, oligospermia e detritos celulares nos epidídimos, retenção de espermatídeos nos túbulos seminíferos, aumento da retenção da cabeça de espermatídeos nas células de Sertoli, e vacuolização das células de Sertoli e diminuição das contagens de espermatozoides. Não foram observados efeitos adversos no acasalamento ou fertilidade em ratos fêmeas.

Em estudos embrionetais, não foram observados efeitos adversos em ratos com exposições comparáveis à exposição clínica ou em coelhos com exposições 1,9 vezes superiores à exposição clínica (com base na AUC) em ratos e coelhos, respetivamente. Doses mais do que 2 ou 4 vezes superiores à exposição clínica (com base na AUC) foram associadas a toxicidade materna (observações clínicas e redução no aumento do peso corporal e no consumo de alimentos), redução do

peso corporal do feto e a atrasos na ossificação do esqueleto em ambas as espécies, bem como a aborto no coelho.

Estudos em animais indicam que a eravaciclina atravessa a placenta e é encontrada no plasma fetal. A eravaciclina (e metabolitos) é excretada no leite de ratos fêmea lactantes.

A eravaciclina não é genotóxica. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a eravaciclina.

Xerava pode ter potencial para ser muito persistente em sedimentos de água doce.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não poder ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição no frasco para injetáveis, foi demonstrada estabilidade química e física durante 1 hora a 25°C.

Após diluição, foi demonstrada estabilidade química e física durante 72 horas a 2°C-8°C e durante 12 horas a 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seria superior a 72 horas a 2°C-8°C, a menos que o método de reconstituição/diluição tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 10 ml, fechado com uma rolha de borracha de clorobutilo e cápsula de alumínio.

Apresentações: 1 frasco para injetáveis e embalagens múltiplas contendo 12 (12 embalagens de 1) frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

Cada frasco para injetáveis é apenas para uma única administração.

A solução para perfusão tem de ser preparada de acordo com técnicas assépticas.

Instruções para reconstituição

O conteúdo de cada frasco para injetáveis necessário deve ser reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis e agitado cuidadosamente até que o pó se dissolva completamente. A agitação ou o movimento rápido devem ser evitados, uma vez que podem causar espuma.

A solução reconstituída de Xerava deve ser límpida, de cor amarela pálida a alaranjada. A solução não deve ser utilizada se forem observadas partículas ou se a solução estiver turva.

Preparação da solução para perfusão

Para administração, a solução reconstituída tem de ser diluída utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). O volume calculado da solução reconstituída deve ser adicionado ao saco de perfusão para uma concentração-alvo de 0,3 mg/ml, num intervalo de 0,2 a 0,6 mg/ml. Ver exemplos de cálculos na Tabela 4.

Inverta cuidadosamente o saco para misturar a solução.

Tabela 4 Exemplo de cálculos para pesos que variam entre 40 kg e 200 kg¹

Peso do doente (kg)	Dose total (mg)	Número de frascos para injetáveis necessários para a reconstituição	Volume total a diluir (ml)	Tamanho recomendado do saco de perfusão
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

¹ A dose exata deve ser calculada com base no peso específico do doente.

Para doentes que pesem ≥ 40 kg – 49 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 100 ml.

Para doentes que pesem 50 kg – 100 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 250 ml.

Para doentes que pesem >100 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 500 ml.

Perfusão

A solução pronta a utilizar deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas antes da administração.

As soluções reconstituídas e diluídas que contenham partículas visíveis ou que tenham uma aparência turva devem ser rejeitadas.

Após diluição, Xerava é administrado por via intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

A solução reconstituída e diluída tem de ser administrada apenas como uma perfusão intravenosa. Não pode ser administrada sob a forma de bólus intravenoso.

Se a mesma linha intravenosa for utilizada para perfusão sequencial de vários medicamentos diferentes, a linha deve ser lavada antes e após a perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2018
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xerava 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de eravaciclina.

Após reconstituição, cada ml contém 20 mg de eravaciclina.

Após nova diluição, 1 ml contém 0,6 mg de eravaciclina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Amarelo pálido a amarelo escuro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xerava é indicado para o tratamento de infeções intra-abdominais complicadas (IIAc) em adultos (ver secções 4.4 e 5.1).

Devem ser tidas em consideração as normas orientadoras oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O regime posológico recomendado é de 1 mg/kg de eravaciclina de 12 em 12 horas durante 4 a 14 dias.

Indutores potentes do CYP3A4

Em doentes coadministrados com indutores potentes do CYP3A4, o regime posológico recomendado é de 1,5 mg/kg de eravaciclina de 12 em 12 horas durante 4 a 14 dias (ver secções 4.4 e 4.5).

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal ou em doentes submetidos a hemodiálise. A eravaciclina pode ser administrada independentemente do tempo de hemodiálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Xerava em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Xerava não deve ser usado em crianças com menos de 8 anos de idade devido à descoloração dentária (ver secções 4.4 e 4.6).

Modo de administração

Via intravenosa.

Xerava é administrado apenas por perfusão intravenosa durante aproximadamente 1 hora (ver secção 4.4).

Para instruções sobre a reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Hipersensibilidade a antibióticos da classe das tetraciclínas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações anafiláticas

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais, e que foram notificadas com outros antibióticos da classe das tetraciclínas (ver secção 4.3). Em caso de reações de hipersensibilidade, o tratamento com eravaciclina tem de ser imediatamente interrompido e iniciadas as medidas de emergência apropriadas.

Diarreia associada a *Clostridioides difficile*

Foram notificados casos de colite pseudomembranosa e colite associada a agentes antibacterianos com a utilização de praticamente todos os antibióticos, podendo a gravidade variar entre ligeira e situações de risco de vida. É importante ter em consideração este diagnóstico nos doentes que apresentem diarreia durante ou após o tratamento com eravaciclina (ver secção 4.8). Nestas circunstâncias, deverão ser consideradas a descontinuação da eravaciclina e a utilização de medidas de suporte juntamente com a administração de tratamento específico para *Clostridioides difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que suprimam o peristaltismo.

Reações no local de perfusão

A eravaciclina é administrada por perfusão intravenosa, utilizando um período de perfusão de aproximadamente 1 hora para minimizar o risco de reações no local de perfusão. Em ensaios clínicos foram observados eritema no local de perfusão, dor/sensibilidade, flebite e tromboflebite com eravaciclina intravenosa (ver secção 4.8). Em caso de reações graves, a eravaciclina deve ser descontinuada até que seja estabelecido um novo local de acesso intravenoso. As medidas adicionais para reduzir a ocorrência e a gravidade das reações no local de perfusão incluem a diminuição da velocidade de perfusão e/ou a concentração de eravaciclina.

Microrganismos não suscetíveis

A utilização prolongada pode resultar no crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos. Se ocorrer uma superinfecção durante a terapêutica, poderá ser necessária a interrupção do tratamento. Devem ser tomadas outras medidas apropriadas e o tratamento antimicrobiano alternativo deve ser considerado de acordo com as diretrizes terapêuticas existentes.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite com eravaciclina, que foi grave em alguns casos (ver secção 4.8). Em caso de suspeita de pancreatite, a eravaciclina deve ser descontinuada.

População pediátrica

Xerava não deve ser utilizado durante o desenvolvimento da dentição (durante o 2.º e 3.º trimestres da gravidez e em crianças com menos de 8 anos de idade), uma vez que pode causar descoloração permanente dos dentes (amarelados-acinzentados-acastanhados) (ver secções 4.2 e 4.6).

Utilização concomitante de indutores potentes do CYP3A4

Espera-se que os medicamentos que induzem o CYP3A4 aumentem a velocidade e a extensão do metabolismo da eravaciclina. Os indutores do CYP3A4 exercem o seu efeito de uma forma dependente do tempo e podem demorar, pelo menos, 2 semanas a atingir o efeito máximo após a introdução. Por outro lado, com a descontinuação, a indução do CYP3A4 pode demorar, pelo menos, 2 semanas a diminuir. Espera-se que a coadministração de um indutor potente do CYP3A4 (tais como o fenobarbital, a rifampicina, a carbamazepina, a fenitoína, a erva de S. João) reduza o efeito da eravaciclina (ver secções 4.2 e 4.5).

Doentes com compromisso hepático grave

A exposição pode estar aumentada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Por conseguinte, estes doentes devem ser monitorizados quanto a reações adversas (ver secção 4.8), particularmente se estes doentes forem obesos e/ou estiverem também a ser tratados com inibidores potentes do CYP3A, em que a exposição pode ser aumentada (ver secções 4.5 e 5.2). Nestes casos, não é possível fazer recomendações sobre a posologia.

Limitações dos dados clínicos

Em ensaios clínicos no IIAC, não houve doentes imunocomprometidos e a maioria dos doentes (80%) apresentou classificações APACHE II < 10 no início do estudo; 5,4% dos doentes tinham bacteriemia concomitante no início do estudo; 34% dos doentes tinham apendicite complicada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de outros medicamentos para afetarem a farmacocinética da eravaciclina

A administração concomitante do indutor potente do CYP 3A4/3A5, rifampicina, alterou a farmacocinética da eravaciclina, diminuindo a exposição em aproximadamente 32% e aumentando a depuração em aproximadamente 54%. A dose de eravaciclina deve ser aumentada em aproximadamente 50% (1,5 mg/kg por via intravenosa q12h) quando coadministrada com rifampicina ou outros indutores potentes do CYP3A, tais como o fenobarbital, a carbamazepina, a fenitoína e erva de S. João (ver secções 4.2 e 4.4).

A administração concomitante do inibidor potente do CYP3A, itraconazol, alterou a farmacocinética da eravaciclina, aumentando a $C_{\text{máx}}$ em aproximadamente 5% e a AUC_{0-24} em aproximadamente 23%, e diminuindo a depuração. Não é provável que o aumento da exposição seja clinicamente significativo; assim, não é necessário um ajuste da dose quando a eravaciclina é coadministrada com inibidores do CYP3A. Contudo, os doentes que recebem inibidores potentes do CYP3A (por exemplo ritonavir, itraconazol, claritromicina) com uma combinação de fatores que podem aumentar a exposição, tais como compromisso hepático grave e/ou obesidade, devem ser monitorizados quanto a reações adversas (ver secções 4.4 e 4.8).

In vitro, a eravaciclina mostrou ser um substrato para os transportadores P-gp, OATP1B1 e OATP1B3. Não é possível excluir uma interação medicamentosa *in vivo* e a coadministração de

eravaciclina e de outros medicamentos que inibem estes transportadores (exemplos de inibidores do OATP1B1/3; atazanavir, ciclosporina, lopinavir e saquinavir) podem aumentar a concentração plasmática da eravaciclina.

Potencial da eravaciclina para afetar a farmacocinética de outros medicamentos

In vitro, a eravaciclina e os seus metabolitos não são inibidores ou indutores das enzimas CYP ou das proteínas de transporte (ver secção 5.2). As interações com medicamentos que são substratos para estas enzimas ou transportadores são, portanto, improváveis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de eravaciclina em mulheres grávidas são limitados. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial no ser humano é desconhecido.

Tal como para os outros antibióticos de classe das tetraciclina, a eravaciclina pode induzir danos permanentes nos dentes (descoloração e defeitos do esmalte) e um atraso nos processos de ossificação nos fetos, expostos *in utero* durante os 2.º e 3.º trimestres devido ao enriquecimento dos tecidos com um elevado *turnover* de cálcio e formação de complexos de quelatos de cálcio (ver secções 4.4 e 5.3). Xerava não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com eravaciclina.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem evitar engravidar enquanto recebem eravaciclina.

Amamentação

Desconhece-se se a eravaciclina e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os estudos em animais mostraram a excreção da eravaciclina e dos seus metabolitos no leite materno (ver secção 5.3).

A utilização prolongada de outras tetraciclina durante a amamentação pode resultar numa absorção significativa pelo lactente e não se recomenda devido ao risco de descoloração dos dentes e de atraso nos processos de ossificação do lactente.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a continuação/descontinuação da amamentação ou a continuação/descontinuação da terapêutica com Xerava tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos da eravaciclina na fertilidade. A eravaciclina afetou o acasalamento e a fertilidade em ratos machos em exposições clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da eravaciclina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas após a administração da eravaciclina (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos, as reações adversas mais frequentes em doentes com IIAc tratados com eravaciclina (n = 576) foram náuseas (3,0%), vômitos, flebite no local de perfusão (1,9%), flebite (1,4%), trombose no local de perfusão (0,9%), diarreia (0,7%), eritema no local da punção (0,5%), hiperidrose, tromboflebite, hipoestesia no local de perfusão e cefaleias (0,3% cada), que foram, de um modo geral, de gravidade ligeira ou moderada.

Tabela de reações adversas

As reações adversas identificadas com a eravaciclina são apresentadas na Tabela 1. As reações adversas são classificadas de acordo com a classificação e frequência das classes de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência são estabelecidas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poucos frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Tabela de reações adversas à eravaciclina em ensaios clínicos

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso		Tonturas Cefaleias
Vasculopatias	Tromboflebite ^a Flebite ^b	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos	Pancreatite Diarreia
Afeções hepatobiliares		Aumento da aspartato aminotransferase (AST) Aumento da alanina aminotransferase (ALT) Hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Hiperidrosel
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação no local de perfusão ^c	

- Tromboflebite inclui os termos preferidos tromboflebite e trombose no local de perfusão
- Flebite inclui os termos preferidos flebite, flebite no local de perfusão, flebite superficial e flebite no local de injeção
- A reação no local de perfusão inclui os termos preferidos eritema no local de injeção, hipoestesia no local de perfusão, eritema no local da punção venosa e dor no local da punção venosa

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local de perfusão

Foram notificadas reações ligeiras a moderadas no local de perfusão, incluindo dor ou desconforto, eritema e inchaço ou inflamação no local de injeção, bem como tromboflebite superficial e/ou flebite em doentes tratados com eravaciclina. As reações no local de perfusão podem ser atenuadas pela redução da concentração de perfusão de eravaciclina ou da velocidade da perfusão.

Efeitos da classe das tetraciclinas

As reações adversas da classe das tetraciclinas incluem fotossensibilidade, *pseudotumor cerebri* e ação antianabólica que levou ao aumento do azoto ureico no sangue, azotemia, acidose e hiperfosfatemia.

Diarreia

As reações adversas da classe dos antibióticos incluem colite pseudomembranosa e crescimento excessivo de organismos não suscetíveis, incluindo fungos (ver secção 4.4). Em ensaios clínicos, ocorreu diarreia relacionada com o tratamento em 0,7% dos doentes; todos os casos foram de gravidade ligeira.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Em ensaios onde foram administradas até 3 mg/kg de eravaciclina a voluntários saudáveis, observou-se que doses superiores à dose recomendada levaram a uma taxa mais elevada de náuseas e vômitos.

Em caso de suspeita de sobredosagem, Xerava deve ser descontinuado e o doente deve ser monitorizado quanto a reações adversas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistêmico, tetraciclina, código ATC: J01AA13.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da eravaciclina envolve a interrupção da síntese das proteínas bacterianas através da ligação à subunidade ribossomal 30S, prevenindo a incorporação de resíduos de aminoácidos na elongação das cadeias peptídicas.

As substituições C-7 e C-9 na eravaciclina não estão presentes em nenhuma tetraciclina de ocorrência natural ou semissintética e o padrão de substituição confere atividades microbiológicas incluindo a retenção da potência *in vitro* contra estirpes Gram-positivas e Gram-negativas que expressam mecanismo(s) de resistência às tetraciclina (isto é, efluxo mediado por tet(A), tet(B) e tet(K); proteção ribossomal como codificada por tet(M) e tet(Q)). A eravaciclina não é um substrato para a bomba MepA no *Staphylococcus aureus* que tem sido descrito como um mecanismo de resistência à tigeciclina. A eravaciclina também não é afetada por enzimas inativadoras ou modificadoras dos aminoglicosídeos.

Mecanismo de resistência

A resistência à eravaciclina foi observada em *Enterococcus* com mutações no gene rpsJ. Não existe qualquer resistência cruzada dependente do alvo entre a eravaciclina e outras classes de antibióticos, tais como as quinolonas, as penicilinas, as cefalosporinas e as carbapenemes.

Os outros mecanismos de resistência bacteriana que podem afetar potencialmente a eravaciclina estão associados ao efluxo multiresistente intrínseco, não específico, sujeito a regulação positiva.

Limites dos testes de suscetibilidade

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) para a eravaciclina são os seguintes:

Tabela 2 Limites da concentração inibitória mínima da eravaciclina para diferentes agentes patogénicos

Agente patogénico	Limites de CIM (µg/ml)	
	Suscetível (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

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Para a eravaciclina, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) dividida pela concentração inibitória mínima (CIM) demonstrou ser o melhor preditor de eficácia *in vitro*, utilizando exposições no estado estacionário humano num quimiostato e confirmadas *in vivo* em modelos de infecção animal.

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

Foi demonstrada a eficácia em ensaios clínicos contra os agentes patogénicos mencionados para cIAI que foram suscetíveis à eravaciclina *in vitro*:

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

Atividade antibacteriana contra outros agentes patogénicos relevantes

Os dados *in vitro* indicam que o seguinte agente patogénico não é suscetível à eravaciclina:

- *Pseudomonas aeruginosa*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos ensaios com Xerava em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a IIAc (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A eravaciclina é administrada por via intravenosa, tendo uma biodisponibilidade de 100%.

Os parâmetros farmacocinéticos médios da eravaciclina após perfusões intravenosas únicas e múltiplas (60 minutos) de 1 mg/kg administradas em adultos saudáveis de 12 em 12 horas são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 Parâmetros farmacocinéticos médios (CV%) da eravaciclina no plasma após perfusão intravenosa única e múltipla em adultos saudáveis

Dosagem de eravaciclina		Parâmetros farmacocinéticos média aritmética (%CV)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng·h/ml)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg por via intravenosa de 12 em 12 horas (n = 6)	Dia 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dia 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a média (intervalo) representada

^b AUC do Dia 1 = AUC₀₋₁₂ após a primeira dose e AUC para o Dia 10 = AUC₀₋₁₂ no estado estacionário

Distribuição

A ligação *in vitro* da eravaciclina às proteínas plasmáticas humanas aumenta com concentrações crescentes, com 79%, 86% e 90% (ligadas) a 0,1, 1 e 10 µg/ml, respetivamente. O volume de distribuição médio (%CV) no estado estacionário em voluntários normais saudáveis após administração de 1 mg/kg de 12 em 12 h é de aproximadamente 321 l (6,35), que é superior ao da água total do corpo.

Biotransformação

A eravaciclina inalterada é o principal componente relacionado com o medicamento no plasma humano e na urina humana. A eravaciclina é metabolizada principalmente por oxidação mediada por CYP3A4 e FMO do anel de pirrolidina para TP-6208, e por epimerização química no C-4 para TP-498. Os outros metabolitos menores são formados por glucuronidação, oxidação e hidrólise. TP-6208 e TP-498 não são considerados farmacologicamente ativos.

A eravaciclina é um substrato para os transportadores P-gp, OATP1B1 e OATP1B3, mas não para BCRP.

Eliminação

A eravaciclina é excretada na urina e nas fezes. A depuração renal e a excreção intestinal biliar e direta são responsáveis por aproximadamente 35% e 48% da depuração corporal total após a administração de uma única dose por via intravenosa de 60 mg de ¹⁴C-eravaciclina, respetivamente.

Linearidade/não linearidade

A $C_{\text{máx}}$ e a AUC da eravaciclina em adultos saudáveis aumentam aproximadamente em proporção de um aumento na dose. Existe aproximadamente 45% de acumulação após administração intravenosa de 1 mg/kg de 12 em 12 horas.

Dentro do intervalo de múltiplas doses intravenosas de eravaciclina estudadas clinicamente, os parâmetros farmacocinéticos AUC e $C_{\text{máx}}$ demonstram linearidade, mas com o aumento de dose, o aumento tanto na AUC como na $C_{\text{máx}}$ é ligeiramente menor do que os aumentos proporcionais à dose.

Potencial de interação medicamentosa

A eravaciclina e os seus metabolitos não são inibidores do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4 *in vitro*. A eravaciclina, TP-498 e TP-6208 não são indutores do CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

A eravaciclina, TP-498 e TP-6208 não são inibidores dos transportadores de BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ou MATE2-K. Os metabolitos TP-498 e TP-6208 não são inibidores da P-gp *in vitro*.

Populações especiais

Compromisso renal

A média geométrica dos mínimos quadrados da $C_{\text{máx}}$ para a eravaciclina aumentou em 8,8% para indivíduos com doença renal terminal (DRT) em comparação com indivíduos saudáveis com IC 90% - 19,4, 45,2. A média geométrica dos mínimos quadrados da $AUC_{0-\text{inf}}$ para a eravaciclina diminuiu em 4,0% para indivíduos com doença renal terminal (DRT) versus indivíduos saudáveis com IC 90% - 14,0, 12,3.

Compromisso hepático

A média geométrica da $C_{\text{máx}}$ para a eravaciclina aumentou em 13,9%, 16,3% e 19,7% para indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), moderado (Classe B de Child-Pugh) e grave (Classe C de Child-Pugh) versus indivíduos saudáveis, respetivamente. A média geométrica da

AUC_{0-inf} para a eravaciclina aumentou em 22,9%, 37,9% e 110,3% para indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave versus indivíduos saudáveis, respetivamente.

Sexo

Numa análise farmacocinética da populacional para a eravaciclina, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na AUC, por sexo, para a eravaciclina.

Idosos (≥ 65 anos)

Numa análise farmacocinética da população para a eravaciclina, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da eravaciclina em relação à idade.

Peso corporal

Numa análise farmacocinética da população, foi demonstrado que a disposição da eravaciclina (depuração e volume) era dependente do peso corporal. No entanto, a diferença resultante na exposição à eravaciclina em termos de AUC não justifica um ajuste posológico no intervalo de peso estudado. Não existem dados disponíveis para doentes com peso superior a 137 kg. A potencial influência da obesidade grave na exposição à eravaciclina não foi estudada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, cães e macacos, foram observados depleção/atrofia linfóide dos gânglios linfáticos, baço e timo, diminuição dos eritrócitos, reticulócitos, leucócitos e plaquetas (em cães e macacos), em associação com hipocelularidade da medula óssea e efeitos adversos gastrointestinais (em cães e macacos) relacionados com a eravaciclina. Estes efeitos foram reversíveis ou parcialmente reversíveis durante períodos de recuperação de 3 a 7 semanas.

Foi observada descoloração óssea (na ausência de parâmetros histológicos), que não foi completamente reversível ao longo de períodos de recuperação até 7 semanas, em ratos e macacos após 13 semanas da administração.

A administração intravenosa de doses elevadas de eravaciclina tem sido associada a respostas cutâneas (incluindo urticária, comichão, inchaço e/ou eritema cutâneo) em estudos em ratos e cães.

Em estudos de fertilidade em ratos machos, a eravaciclina administrada cerca de 5 vezes a exposição clínica (com base na AUC), deu origem a um número significativamente reduzido de gravidezes. Estes efeitos foram reversíveis após um período de recuperação de 70 dias (10 semanas), equivalente a um ciclo espermatogénico no rato. Foram também observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos de ratos nos estudos de toxicidade de dose repetida durante 14 dias ou 13 semanas a exposições superiores a 10 ou 5 vezes a exposição clínica com base na AUC. As observações incluíram degeneração dos túbulos seminíferos, oligospermia e detritos celulares nos epidídimos, retenção de espermátides nos túbulos seminíferos, aumento da retenção da cabeça de espermátides nas células de Sertoli, e vacuolização das células de Sertoli e diminuição das contagens de espermatozoides. Não foram observados efeitos adversos no acasalamento ou fertilidade em ratos fêmeas.

Em estudos embriofetais, não foram observados efeitos adversos em ratos com exposições comparáveis à exposição clínica ou em coelhos com exposições 1,9 vezes superiores à exposição clínica (com base na AUC) em ratos e coelhos, respetivamente. Doses mais do que 2 ou 4 vezes superiores à exposição clínica (com base na AUC) foram associadas a toxicidade materna (observações clínicas e redução no aumento do peso corporal e no consumo de alimentos), redução do peso corporal do feto e atrasos na ossificação do esqueleto em ambas as espécies, bem como a aborto no coelho.

Estudos em animais indicam que a eravaciclina atravessa a placenta e é encontrada no plasma fetal. A eravaciclina (e metabolitos) é excretada no leite de ratos fêmea lactantes.

A eravaciclina não é genotóxica. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com a eravaciclina.

Xerava pode ter potencial para ser muito persistente em sedimentos de água doce.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E421)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição no frasco para injetáveis, foi demonstrada estabilidade química e física durante 1 hora a 25°C.

Após diluição, foi demonstrada estabilidade química e física durante 72 horas a 2°C-8°C e durante 12 horas a 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seria superior a 72 horas a 2°C-8°C, a menos que o método de reconstituição/diluição tenha tido lugar em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I de 10 ml, fechado com uma rolha de borracha de butilo e cápsula de alumínio.

Apresentações: 1 frasco para injetáveis, 10 frascos para injetáveis e embalagens múltiplas contendo 12 (12 embalagens de 1) frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

Cada frasco para injetáveis é apenas para uma única administração.

A solução para perfusão tem de ser preparada de acordo com técnicas assépticas.

Instruções para reconstituição

O conteúdo de cada frasco para injetáveis necessário deve ser reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis ou com 5 ml de uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e agitado cuidadosamente até que o pó se dissolva completamente. A agitação ou o movimento rápido devem ser evitados, uma vez que podem causar espuma.

A solução reconstituída de Xerava deve ser límpida, de cor amarela pálida a alaranjada. A solução não deve ser utilizada se forem observadas partículas ou se a solução estiver turva.

Preparação da solução para perfusão

Para administração, a solução reconstituída tem de ser diluída utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). O volume calculado da solução reconstituída deve ser adicionado ao saco de perfusão para uma concentração-alvo de 0,3 mg/ml, num intervalo de 0,2 a 0,6 mg/ml. Ver exemplos de cálculos na Tabela 4.

Inverta cuidadosamente o saco para misturar a solução.

Tabela 4 Exemplo de cálculos para pesos que variam entre 40 kg e 200 kg¹

Peso do doente (kg)	Dose total (mg)	Número de frascos para injetáveis necessários para a reconstituição	Volume total a diluir (ml)	Tamanho recomendado do saco de perfusão
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

¹ A dose exata deve ser calculada com base no peso específico do doente.

Para doentes que pesem ≥ 40 kg – 49 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 100 ml.

Para doentes que pesem 50 kg – 100 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 250 ml.

Para doentes que pesem > 100 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 500 ml.

Perfusão

A solução pronta a utilizar deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas antes da administração.

As soluções reconstituídas e diluídas que contenham partículas visíveis ou que tenham uma aparência turva devem ser rejeitadas.

Após diluição, Xerava é administrado por via intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

A solução reconstituída e diluída tem de ser administrada apenas como uma perfusão intravenosa. Não pode ser administrada sob a forma de bólus intravenoso.

Se a mesma linha intravenosa for utilizada para perfusão sequencial de vários medicamentos diferentes, a linha deve ser lavada antes e após a perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2018
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Xerava 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Países Baixos

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha
Tel.: +800 4453 4453
e-mail: info@paion.com

Xerava 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão:

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR: 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xerava 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
eravaciclina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de eravaciclina,
Após reconstituição, 1 ml contém 10 mg de eravaciclina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421), hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
para utilização por via intravenosa, após reconstituição e diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1312/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR: EMBALAGEM MÚLTIPLA, CONTENDO BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xerava 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
eravaciclina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de eravaciclina,
Após reconstituição, 1 ml contém 10 mg de eravaciclina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421), hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
Embalagem múltipla: 12 (12 x 1) frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
para utilização por via intravenosa, após reconstituição e diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1312/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR: EMBALAGEM MÚLTIPLA, NÃO CONTENDO BLUE BOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xerava 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
eravaciclina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de eravaciclina,
Após reconstituição, 1 ml contém 10 mg de eravaciclina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421), hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis. Componente de uma embalagem múltipla; não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
para utilização por via intravenosa, após reconstituição e diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem interior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1312/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xerava 50 mg pó para concentrado
eravaciclina
IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR: 1 FRASCO PARA INJETÁVEIS, 10 FRASCOS PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xerava 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
eravaciclina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de eravaciclina,
Após reconstituição, 1 ml contém 20 mg de eravaciclina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421), hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
para utilização por via intravenosa, após reconstituição e diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1312/0031 frasco para injetáveis
EU/1/18/1312/005 10 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR: EMBALAGEM MÚLTIPLA, CONTENDO BLUE BOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xerava 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
eravaciclina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de eravaciclina,
Após reconstituição, 1 ml contém 20 mg de eravaciclina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421), hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
Embalagem múltipla: 12 (12 x 1) frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
para utilização por via intravenosa, após reconstituição e diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1312/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR: EMBALAGEM MÚLTIPLA, NÃO CONTENDO BLUE BOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xerava 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
eravaciclina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de eravaciclina,
Após reconstituição, 1 ml contém 20 mg de eravaciclina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Manitol (E421), hidróxido de sódio, ácido clorídrico.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis. Componente de uma embalagem múltipla; não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
para utilização por via intravenosa, após reconstituição e diluição

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem interior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1312/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xerava 100 mg pó para concentrado
eravaciclina
IV após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Xerava 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão eravaciclina

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xerava e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xerava
3. Como lhe será administrado Xerava
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xerava
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xerava e para que é utilizado

O que é Xerava

Xerava é um medicamento antibiótico que contém a substância ativa eravaciclina. Pertence a um grupo de antibióticos chamado «tetraciclina», que atuam impedindo o crescimento de certas bactérias infecciosas.

Para que é utilizado Xerava?

Xerava é utilizado no tratamento de adultos com uma infeção complicada no abdómen.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xerava

Não deve receber Xerava

- se tem alergia à eravaciclina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a qualquer antibiótico da classe das tetraciclina (por ex., minociclina e doxiciclina), porque pode também ser alérgico à eravaciclina.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Xerava se estiver preocupado com qualquer das seguintes situações:

Reações anafiláticas

Foram notificadas reações anafiláticas (alérgicas) com outros antibióticos da classe das tetraciclina. Estas podem desenvolver-se subitamente e podem ser potencialmente fatais. **Procure atenção médica urgente** se suspeitar que tem uma reação anafilática enquanto estiver a receber Xerava. Os sintomas a que deverá estar atento incluem erupção na pele, inchaço da face, sentir-se desorientado ou desmaiar,

sensação de aperto no peito, dificuldades em respirar, batimentos cardíacos acelerados ou perda de consciência (ver também secção 4).

Diarreia

Fale com o seu médico ou enfermeiro se estiver a sofrer de diarreia antes de receber Xerava. Se desenvolver diarreia durante ou após o seu tratamento, **informe imediatamente o seu médico**. Não tome qualquer medicamento para tratar a sua diarreia sem falar primeiro com o seu médico (ver também secção 4).

Reações no local de perfusão

Xerava é administrado na forma de perfusão (administração gota a gota) diretamente numa veia. **Fale com o seu médico ou enfermeiro** se notar algum dos seguintes efeitos no local de perfusão durante ou após o seu tratamento: vermelhidão da pele, erupção na pele, inflamação ou dor ou sensibilidade.

Nova infeção

Embora o Xerava combata certas bactérias, outras bactérias e fungos podem continuar a crescer. Este processo denomina-se «crescimento excessivo» ou «superinfeção». O seu médico irá monitorizá-lo atentamente quanto a quaisquer novas infeções ou interromper o tratamento com Xerava, e dar-lhe outro tratamento, se necessário.

Pancreatite

Dor intensa na barriga e nas costas com febre podem ser sinais de inflamação do pâncreas. Informe o seu médico ou enfermeiro se notar algum destes efeitos secundários durante o seu tratamento com Xerava.

Problemas no fígado

Fale com o seu médico se tiver problemas no fígado ou se tiver excesso de peso, especialmente se estiver a tomar itraconazol (um medicamento utilizado no tratamento de infeções fúngicas), ritonavir (um medicamento utilizado no tratamento de infeções virais) ou claritromicina (um antibiótico) para que o seu médico o monitorize para deteção de efeitos secundários.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser usado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois não foi estudado suficientemente nestes grupos. Xerava não pode ser usado em crianças com menos de 8 anos de idade, pois pode causar efeitos permanentes nos seus dentes, tais como descoloração.

Outros medicamentos e Xerava

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo rifampicina e claritromicina (antibióticos), fenobarbital, carbamazepina e fenitoína (utilizados no tratamento da epilepsia), erva de S. João (um remédio à base de ervas utilizado no tratamento da depressão e da ansiedade) itraconazol (um medicamento utilizado no tratamento de infeções fúngicas), ritonavir, atazanavir, lopinavir e saquinavir (medicamentos utilizados no tratamento de infeções virais) e ciclosporina (um medicamento utilizado para suprimir o sistema imunitário).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento. Não se recomenda a utilização de Xerava durante a gravidez, pois pode:

- manchar permanentemente os dentes do feto
- atrasar a formação natural dos ossos do feto.

Desconhece-se se Xerava passa para o leite materno. A utilização prolongada de outros antibióticos semelhantes por mães a amamentar pode causar o aparecimento de manchas permanentes nos dentes da criança. Consulte o seu médico antes de amamentar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Xerava pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas com segurança. Não conduza ou utilize máquinas caso sinta tonturas, desorientado ou instável depois de receber este medicamento.

3. Como lhe será administrado Xerava

Xerava será administrado por um médico ou enfermeiro.

A dose recomendada para adultos baseia-se no peso corporal e é de 1 mg/kg de 12 em 12 horas. O seu médico pode aumentar a dose (1,5 mg/kg de 12 em 12 horas) se já estiver a tomar outros medicamentos, incluindo rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína ou erva de S. João.

O medicamento será administrado através de uma perfusão numa veia (por perfusão intravenosa) durante aproximadamente 1 hora.

Um ciclo de tratamento dura habitualmente 4 a 14 dias. O seu médico decidirá qual a duração do seu tratamento.

Se lhe for administrado mais Xerava do que deveria

Xerava será administrado no hospital por um médico ou enfermeiro. Portanto, é improvável que lhe seja administrado mais Xerava do que deveria. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se achar que lhe foi administrado demasiado Xerava.

Caso se tenha esquecido de uma administração de Xerava

Xerava será administrado no hospital por um médico ou enfermeiro. Portanto, é improvável que não receba uma dose de Xerava. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se achar que uma administração de Xerava pode ter sido esquecida.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Procure atenção médica urgente se suspeitar que tem uma reação anafilática enquanto estiver a receber Xerava, ou se desenvolver algum dos seguintes sintomas enquanto recebe Xerava:

- Erupção na pele
- Inchaço da face
- Sensação de desorientação ou desmaios
- Aperto no peito
- Dificuldades em respirar
- Batimento cardíaco acelerado
- Perda de consciência

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se desenvolver diarreia durante ou após o seu tratamento. Não tome qualquer medicamento para tratar a sua diarreia sem falar primeiro com o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Náuseas
- Vômitos
- Inflamação e dor causadas por coágulos sanguíneos no local da injeção (tromboflebite)
- Inflamação de uma veia que provoca dor e inchaço (flebite)
- Vermelhidão ou inchaço no local da injeção

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 doentes):

- Diarreia
- Reação alérgica
- Inflamação do pâncreas, que provoca dor forte na barriga ou nas costas (pancreatite)
- Erupção na pele
- Tonturas
- Dor de cabeça
- Aumento da sudorese
- Resultados alterados das análises sanguíneas para o fígado

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Outros antibióticos à base de tetraciclina

Foram notificados outros efeitos secundários com outros antibióticos à base de tetraciclina, incluindo minociclina e doxiciclina. Estes incluem sensibilidade à luz, dor de cabeça, problemas de visão ou análises sanguíneas alteradas. Informe o seu médico ou enfermeiro se notar algum destes efeitos durante o seu tratamento com Xerava.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xerava

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.

Após a reconstituição do pó em solução e posterior diluição, o medicamento está pronto a utilizar e deve ser-lhe administrado imediatamente. Caso contrário, o medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente e utilizado no prazo de 12 horas.

A solução reconstituída de Xerava deve ser límpida, de cor amarela pálida a alaranjada. A solução não deve ser utilizada se contiver quaisquer partículas ou se a solução estiver turva.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xerava

- A substância ativa é a eravaciclina. Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de eravaciclina.
- Os outros componentes são o manitol (E421), o ácido clorídrico (para ajuste do pH) e o hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

Qual o aspeto de Xerava e conteúdo da embalagem

Xerava é uma solução amarela pálida a amarela escura num frasco para injetáveis de 10 ml. O pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado) será reconstituído no frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis. A solução reconstituída será retirada do frasco para injetáveis e adicionada a um saco de perfusão de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) no hospital.

Xerava está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis ou embalagens múltiplas contendo 12 embalagens, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes da prescrição.

Xerava tem deser reconstituído com água para preparações injetáveis e, subsequentemente, diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Xerava não pode ser misturado com outros medicamentos. Se a mesma linha intravenosa for utilizada para perfusão sequencial de medicamentos diferentes, a linha deve ser lavada antes e após a perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

A dose deve ser calculada com base no peso do doente; 1 mg/kg de peso corporal.

Instruções para reconstituição

A solução para perfusão tem de ser preparada de acordo com técnicas assépticas. Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis e agitado cuidadosamente até que o pó se dissolva completamente. A agitação ou o movimento rápido devem ser evitados, uma vez que podem causar espuma.

A solução reconstituída de Xerava deve ser límpida, de cor amarela pálida a alaranjada. A solução não deve ser utilizada se forem observadas partículas ou se a solução estiver turva.

Preparação da solução para perfusão

Para administração, a solução reconstituída tem de ser diluída utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). O volume calculado da solução reconstituída deve ser adicionado ao saco de perfusão para uma concentração-alvo de 0,3 mg/ml, num intervalo de 0,2 a 0,6 mg/ml. Ver exemplos de cálculos na Tabela 1.

Inverta cuidadosamente o saco para misturar a solução.

Tabela 1 Exemplo de cálculos para pesos que variam entre 40 kg e 200 kg¹

Peso do doente (kg)	Dose total (mg)	Número de frascos para injetáveis para reconstituição	Volume total a diluir (ml)	Tamanho recomendado do saco de perfusão
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

¹ A dose exata deve ser calculada com base no peso específico do doente.

Para doentes que pesem **≥ 40 kg – 49 kg**:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 100 ml.

Para doentes que pesem **50 kg – 100 kg**:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 250 ml.

Para doentes que pesem **>100 kg**:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 500 ml.

Perfusão

A solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas antes da administração.

As soluções reconstituídas e diluídas que contenham partículas visíveis ou que tenham uma aparência turva devem ser rejeitadas.

Após diluição, Xerava é administrado por via intravenosa durante aproximadamente 1 hora. O regime posológico recomendado de Xerava é de 1 mg/kg de 12 em 12 horas durante 4 a 14 dias.

A solução reconstituída e diluída tem de ser administrada apenas como uma perfusão intravenosa. Não pode ser administrada sob a forma de bólus intravenoso.

Apenas para utilização única. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Folheto informativo: Informação para o doente

Xerava 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão eravaciclina

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xerava e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xerava
3. Como lhe será administrado Xerava
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xerava
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xerava e para que é utilizado

O que é Xerava

Xerava é um medicamento antibiótico que contém a substância ativa eravaciclina. Pertence a um grupo de antibióticos chamado «tetraciclina», que atuam impedindo o crescimento de certas bactérias infecciosas.

Para que é utilizado Xerava?

Xerava é utilizado no tratamento de adultos com uma infeção complicada no abdómen.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xerava

Não deve receber Xerava

- se tem alergia à eravaciclina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia a qualquer antibiótico da classe das tetraciclina (por ex., minociclina e doxiciclina), porque pode também ser alérgico à eravaciclina.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Xerava se estiver preocupado com qualquer das seguintes situações:

Reações anafiláticas

Foram notificadas reações anafiláticas (alérgicas) com outros antibióticos da classe das tetraciclina. Estas podem desenvolver-se subitamente e podem ser potencialmente fatais. **Procure atenção médica urgente** se suspeitar que tem uma reação anafilática enquanto estiver a receber Xerava. Os sintomas a que deverá estar atento incluem erupção na pele, inchaço da face, sentir-se desorientado ou desmaiar, sensação de aperto no peito, dificuldades em respirar, batimentos cardíacos acelerados ou perda de consciência (ver também secção 4).

Diarreia

Fale com o seu médico ou enfermeiro se estiver a sofrer de diarreia antes de receber Xerava. Se desenvolver diarreia durante ou após o seu tratamento, **informe imediatamente o seu médico**. Não tome qualquer medicamento para tratar a sua diarreia sem falar primeiro com o seu médico (ver também secção 4).

Reações no local de perfusão

Xerava é administrado na forma de perfusão (administração gota a gota) diretamente numa veia. **Fale com o seu médico ou enfermeiro** se notar algum dos seguintes efeitos no local de perfusão durante ou após o seu tratamento: vermelhidão da pele, erupção na pele, inflamação ou dor ou sensibilidade.

Nova infeção

Embora o Xerava combata certas bactérias, outras bactérias e fungos podem continuar a crescer. Este processo denomina-se «crescimento excessivo» ou «superinfeção». O seu médico irá monitorizá-lo atentamente quanto a quaisquer novas infeções ou interromper o tratamento com Xerava, e dar-lhe outro tratamento, se necessário.

Pancreatite

Dor intensa na barriga e nas costas com febre podem ser sinais de inflamação do pâncreas. Informe o seu médico ou enfermeiro se notar algum destes efeitos secundários durante o seu tratamento com Xerava.

Problemas no fígado

Fale com o seu médico se tiver problemas no fígado ou se tiver excesso de peso, especialmente se estiver a tomar itraconazol (um medicamento utilizado no tratamento de infeções fúngicas), ritonavir (um medicamento utilizado no tratamento de infeções virais) ou claritromicina (um antibiótico) para que o seu médico o monitorize para deteção de efeitos secundários.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser usado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois não foi estudado suficientemente nestes grupos. Xerava não pode ser usado em crianças com menos de 8 anos de idade, pois pode causar efeitos permanentes nos seus dentes, tais como descoloração.

Outros medicamentos e Xerava

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo rifampicina e claritromicina (antibióticos), fenobarbital, carbamazepina e fenitoína (utilizados no tratamento da epilepsia), erva de S. João (um remédio à base de ervas utilizado no tratamento da depressão e da ansiedade) itraconazol (um medicamento utilizado no tratamento de infeções fúngicas), ritonavir, atazanavir, lopinavir e saquinavir (medicamentos utilizados no tratamento de infeções virais) e ciclosporina (um medicamento utilizado para suprimir o sistema imunitário).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento. Não se recomenda a utilização de Xerava durante a gravidez, pois pode:

- manchar permanentemente os dentes do feto
- atrasar a formação natural dos ossos do feto.

Desconhece-se se Xerava passa para o leite materno. A utilização prolongada de outros antibióticos semelhantes por mães a amamentar pode causar o aparecimento de manchas permanentes nos dentes da criança. Consulte o seu médico antes de amamentar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Xerava pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas com segurança. Não conduza ou utilize máquinas caso sinta tonturas, desorientado ou instável depois de receber este medicamento.

3. Como lhe será administrado Xerava

Xerava será administrado por um médico ou enfermeiro.

A dose recomendada para adultos baseia-se no peso corporal e é de 1 mg/kg de 12 em 12 horas. O seu médico pode aumentar a dose (1,5 mg/kg de 12 em 12 horas) se já estiver a tomar outros medicamentos, incluindo rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína ou erva de S. João.

O medicamento será administrado através de uma perfusão numa veia (por perfusão intravenosa) durante aproximadamente 1 hora.

Um ciclo de tratamento dura habitualmente 4 a 14 dias. O seu médico decidirá qual a duração do seu tratamento.

Se lhe for administrado mais Xerava do que deveria

Xerava será administrado no hospital por um médico ou enfermeiro. Portanto, é improvável que lhe seja administrado mais Xerava do que deveria. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se achar que lhe foi administrado demasiado Xerava.

Caso se tenha esquecido de uma administração de Xerava

Xerava será administrado no hospital por um médico ou enfermeiro. Portanto, é improvável que não receba uma dose de Xerava. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se achar que uma administração de Xerava pode ter sido esquecida.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Procure atenção médica urgente se suspeitar que tem uma reação anafilática enquanto estiver a receber Xerava, ou se desenvolver algum dos seguintes sintomas enquanto recebe Xerava:

- Erupção na pele
- Inchaço da face
- Sensação de desorientação ou desmaios
- Aperto no peito
- Dificuldades em respirar
- Batimento cardíaco acelerado
- Perda de consciência

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se desenvolver diarreia durante ou após o seu tratamento. Não tome qualquer medicamento para tratar a sua diarreia sem falar primeiro com o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Náuseas

- Vômitos
- Inflamação e dor causadas por coágulos sanguíneos no local da injeção (tromboflebite)
- Inflamação de uma veia que provoca dor e inchaço (flebite)
- Vermelhidão ou inchaço no local da injeção

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 doentes):

- Diarreia
- Reação alérgica
- Inflamação do pâncreas, que provoca dor forte na barriga ou nas costas (pancreatite)
- Erupção na pele
- Tonturas
- Dor de cabeça
- Aumento da sudação
- Resultados alterados das análises sanguíneas para o fígado

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

Outros antibióticos à base de tetraciclinas

Foram notificados outros efeitos secundários com outros antibióticos à base de tetraciclinas, incluindo minociclina e doxiciclina. Estes incluem sensibilidade à luz, dor de cabeça, problemas de visão ou análises sanguíneas alteradas. Informe o seu médico ou enfermeiro se notar algum destes efeitos durante o seu tratamento com Xerava.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xerava

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°-8°C). Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem para proteger da luz.

Após a reconstituição do pó em solução e posterior diluição, o medicamento está pronto a utilizar e deve ser-lhe administrado imediatamente. Caso contrário, o medicamento pode ser conservado à temperatura ambiente e utilizado no prazo de 12 horas.

A solução reconstituída de Xerava deve ser límpida, de cor amarela pálida a alaranjada. A solução não deve ser utilizada se contiver quaisquer partículas ou se a solução estiver turva.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xerava

- A substância ativa é a eravaciclina. Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de eravaciclina.
- Os outros componentes são o manitol (E421), o ácido clorídrico (para ajuste do pH) e o hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

Qual o aspeto de Xerava e conteúdo da embalagem

Xerava é uma solução amarela pálida a amarela escura num frasco para injetáveis de 10 ml. O pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado) será reconstituído no frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis ou com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). A solução reconstituída será retirada do frasco para injetáveis e adicionada a um saco de perfusão de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) no hospital.

Xerava está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis, 10 frascos para injetáveis ou embalagens múltiplas contendo 12 embalagens, cada uma contendo 1 frasco para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

Fabricante

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Países Baixos

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes da prescrição.

Xerava tem de ser reconstituído com água para preparações injetáveis ou com de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e, subsequentemente, diluído utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

Xerava não pode ser misturado com outros medicamentos. Se a mesma linha intravenosa for utilizada para perfusão sequencial de medicamentos diferentes, a linha deve ser lavada antes e após a perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

A dose deve ser calculada com base no peso do doente; 1 mg/kg de peso corporal.

Instruções para reconstituição

A solução para perfusão tem de ser preparada de acordo com técnicas assépticas. Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis ou com 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e agitado cuidadosamente até que o pó se dissolva completamente. A agitação ou o movimento rápido devem ser evitados, uma vez que podem causar espuma.

A solução reconstituída de Xerava deve ser límpida, de cor amarela pálida a alaranjada. A solução não deve ser utilizada se forem observadas partículas ou se a solução estiver turva.

Preparação da solução para perfusão

Para administração, a solução reconstituída tem de ser diluída utilizando uma solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). O volume calculado da solução reconstituída deve ser adicionado ao saco de perfusão para uma concentração-alvo de 0,3 mg/ml, num intervalo de 0,2 a 0,6 mg/ml. Ver exemplos de cálculos na Tabela 1.

Inverta cuidadosamente o saco para misturar a solução.

Tabela 1 Exemplo de cálculos para pesos que variam entre 40 kg e 200 kg¹

Peso do doente (kg)	Dose total (mg)	Número de frascos para injetáveis para reconstituição	Volume total a diluir (ml)	Tamanho recomendado do saco de perfusão
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

¹ A dose exata deve ser calculada com base no peso específico do doente.

Para doentes que pesem ≥ 40 kg – 49 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 100 ml.

Para doentes que pesem 50 kg – 100 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 250 ml.

Para doentes que pesem > 100 kg:

Calcule o volume necessário da solução reconstituída com base no peso do doente e injete num saco de perfusão de 500 ml.

Perfusão

A solução para perfusão deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas antes da administração.

As soluções reconstituídas e diluídas que contenham partículas visíveis ou que tenham uma aparência turva devem ser rejeitadas.

Após diluição, Xerava é administrado por via intravenosa durante aproximadamente 1 hora. O regime posológico recomendado de Xerava é de 1 mg/kg de 12 em 12 horas durante 4 a 14 dias.

A solução reconstituída e diluída tem de ser administrada apenas como uma perfusão intravenosa. Não pode ser administrada sob a forma de bólus intravenoso.

Apenas para utilização única. Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.